

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045139**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.10.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/555* (2006.01)

(21) Номер заявки
202290142

(22) Дата подачи заявки
2020.07.24

(54) **CuPTSM ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

(31) **62/878,581**

(56) WO-A2-2012112862

(32) **2019.07.25**

WO-A2-2015070177

(33) **US**

EP-A1-2749295

(43) **2022.04.22**

MITSUTOSHI MUNAKATA ET AL.:

(86) **PCT/US2020/043479**

"Copper-trafficking efficacy of copper-pyruvaldehyde bis(N4-methylthiosemicarbazone) on the macular mouse, an animal model of Menkes disease", PEDIATRIC RESEARCH, vol. 72, no. 3, 22 June 2012 (2012-06-22), pages 270-276, XP055738649, US, ISSN: 0031-3998, DOI: 10.1038/pr.2012.85 p271, left-hand column, first paragraph (Cu-PTSM in DMSO)

(87) **WO 2021/016554 2021.01.28**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЭйЭлЭс ТЕРАПИ ДЕВЕЛОПМЕНТ
ИНСТИТЮТ (US)**

(72) Изобретатель:
**Перрин Стивен, Визйра Фернандо Г.,
Джилл Алан, Хаципетрос Тео, Дентон
Кайл, Лукашев Матвей (US)**

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

(57) Изобретение относится к применению CuPTSM в способах и композициях для лечения субъектов с нейродегенеративным заболеванием. Субъекты с нейродегенеративным заболеванием могут иметь, например, боковой амиотрофический склероз (БАС).

B1

045139

045139

B1

Родственная заявка

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США 62/878581, поданной 25 июля 2019 г. Полное содержание настоящей заявки включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Уровень техники

Нейродегенеративные заболевания представляют собой возрастные расстройства, которые становятся все более распространенными, отчасти по причине увеличения численности населения пожилого возраста (Heemels, Nature (2016) 539:179).

Например, по оценкам, от бокового амиотрофического склероза (БАС), также известного как болезнь двигательного нейрона, болезнь Лу Герига или болезнь Шарко, в любой момент времени поражает 30000 американцев и более 400000 человек во всем мире. Примерно у 5000 американцев ежегодно диагностируется БАС. Болезнь вызывает неуклонную гибель двигательных нейронов, что приводит к прогрессирующему параличу, который убивает своих жертв в среднем в течение от одного до пяти лет. Большинство людей с диагнозом БАС живут 3-5 лет после появления первых признаков заболевания. Примерно 10% людей с БАС живут по меньшей мере 10 лет. Вариабельная скорость прогрессирования заболевания затрудняет прогнозирование прогноза и способы лечения трудно разработать.

Только два средства (рилузол и эдаравон) были одобрены FDA для лечения БАС, и хотя оба замедляют прогрессирование заболевания у части пациентов и могут продлить жизнь на несколько месяцев, ни один из них не может лечить или вылечить заболевание.

Некоторые наследственные формы БАС вызваны генетическими мутациями. Генетическое изменение изменяет обильный фермент в клетках, называемый медь-цинк супероксиддисмутазой (Cu-Zn супероксиддисмутазой, в настоящее время называемой обычно SOD1). Этот фермент служит для защиты клеток от метаболических отходов, которые могут нанести ущерб, если их не обезвредить.

Было показано, что CuATSM обеспечивает защиту у мышей с высокой экспрессией супероксиддисмутазы SOD1^{G93A} в соответствии со строгими критериями, установленными в данной области. Однако высокая аффинность меди CuATSM делает это средство неэффективным средством доставки в обход системы распределения, которая естественным образом ограничивает транспорт меди в центральную нервную систему ("ЦНС").

Следовательно, в данной области существует потребность в улучшенных терапевтических средствах, которые могут лечить неврологические заболевания и/или расстройства, связанные с дефицитом меди.

Сущность изобретения

В настоящем изобретении представлены способы и композиции для лечения нейродегенеративных расстройств у субъекта, нуждающегося в этом. В частности, в одном аспекте в настоящем документе представлен способ лечения или профилактики нейродегенеративного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества медь PTSM (CuPTSM). Неожиданно было обнаружено, что CuPTSM более эффективен, чем CuATSM, для лечения симптомов БАС при значительно более низких дозах и значительно меньшем воздействии лекарственного средства *in vivo*.

В различных вариантах осуществления лечение субъекта включает введение терапевтически эффективного количества медь PTSM (CuPTSM).

В различных вариантах осуществления нейродегенеративное заболевание представляет собой боковой амиотрофический склероз (БАС), лобно-височную деменцию (ЛВД), болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона и болезнь Альцгеймера.

В различных вариантах осуществления нейродегенеративное заболевание представляет собой БАС. В различных вариантах осуществления БАС является семейным или спорадическим.

В различных вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение. В различных вариантах осуществления субъект ранее получал лечение БАС.

В различных вариантах осуществления терапевтически эффективная доза CuPTSM составляет от 0,01 мг/кг/день до 12 мг/кг/день.

В различных вариантах осуществления субъект является человеком, и у человека есть генетическая мутация, связанная с БАС. В различных вариантах осуществления генетическая мутация, связанная с БАС, включает мутацию в гене SOD1.

В различных вариантах осуществления CuPTSM вводят субъекту в сочетании с дополнительной терапией для лечения БАС.

В различных вариантах осуществления CuPTSM вводят в дозе, которая достигает C_{max} в плазме примерно 50-640 нг/мл у субъекта.

В другом аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, включающая CuPTSM и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В различных вариантах осуществления фармацевтически приемлемый эксципиент включает целлюлозу и поверхностно-активное вещество. В различных вариантах осуществления целлюлоза представляет собой метилцеллюлозу. В различных вариантах осуществления поверхностно-активное вещество

представляет собой полисорбат. В различных вариантах осуществления полисорбат представляет собой TWEEN-80.

Краткое описание фигур

На фиг. 1А представлен график, изображающий концентрации CuPTSM в плазме в течение 6 ч после введения однократной дозы 30 мг/кг. На фиг. 1В представлен график, показывающий концентрации CuATSM в плазме в течение 6 часов после введения однократной болюсной дозы 30 мг/кг.

На фиг. 2А представлен график, изображающий концентрацию CuPTSM в спинном мозге в течение 6 ч после введения однократной дозы 30 мг/кг. На фиг. 2В представлен график, показывающий концентрации CuATSM в спинном мозге в течение 6 ч после введения однократной болюсной дозы 30 мг/кг.

На фиг. 3А представлена имитация с использованием ФК-параметров, полученных из эксперимента по фиг. 1А и фиг. 1В, исходя из линейной фармакокинетики. Концентрации в плазме (нг/мл) у мышей, получавших 6 мг/кг CuPTSM, 30 мг/кг CuATSM или 100 мг/кг CuATSM, представлены в зависимости от времени (часы). На фиг. 3В представлена имитация с использованием ФК-параметров, полученных из эксперимента по фиг. 1А и фиг. 1В, исходя из линейной фармакокинетики. Концентрации в спинном мозге (нг/мл) у мышей, получавших 6 мг/кг CuPTSM, 30 мг/кг CuATSM или 100 мг/кг CuATSM, представлены в зависимости от времени (часы).

На фиг. 4А представлен набор графиков, изображающих процент популяций, у которых на протяжении всего исследования возник парез. Фиг. 4В иллюстрирует эффективность 6 мг/кг CuPTSM, 30 мг/кг CuATSM или 100 мг/кг CuATSM, измеренную по возникновению пареза по сравнению с мышами, получавшими только носитель.

На фиг. 5А представлен набор графиков, отслеживающих процент выживаемости каждой группы лечения на протяжении всего исследования. Фиг. 5В иллюстрирует продолжительность жизни мышей, получавших 6 мг/кг CuPTSM, 30 мг/кг CuATSM или 100 мг/кг CuATSM, по сравнению с мышами, получавшими носитель.

На фиг. 6А представлен график процента выживаемости мышей, которым вводили 6 мг/кг CuATSM, по сравнению с контрольной группой мышей. На фиг. 6В представлен график, иллюстрирующий процент популяции мышей, у которых возник парез при введении 6 мг/кг CuATSM, по сравнению с контролем.

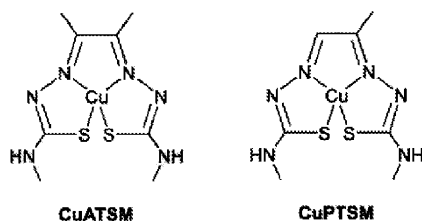
На фиг. 7А показаны различия в измерениях составного потенциала действия мышцы (СМАР) между самцами мышей, которым вводили 2, 6 или 12 мг/кг CuPTSM, по сравнению с носителем. На фиг. 7В показаны различия в измерениях СМАР между мышами, получавшими 10 или 30 мг/кг CuATSM, и мышами, получавшими носитель.

Подробное описание

В настоящем документе представлены способы лечения нейродегенеративного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества CuPTSM. В варианте осуществления нейродегенеративное заболевание представляет собой боковой амиотрофический склероз (БАС), лобно-височную деменцию (ЛВД), болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона и болезнь Альцгеймера. В варианте осуществления нейродегенеративное заболевание представляет собой БАС.

Как обсуждалось выше, CuATSM использовался в клинической практике для лечения БАС, но имел существенные недостатки, которые серьезно ограничивают его использование в качестве терапевтического средства. Кроме того, CuATSM имеет компактную симметричную структуру, что способствует еще одному ограничению, связанному с этим соединением: его компактная структура позволяет компоненту лиганда ATSM быстро образовывать чрезвычайно стабильные кристаллы, что создает несколько проблем при получении и формулировании этого соединения, препятствуя его возможности быть подходящим фармакологическим средством. Например, не содержащий металлов компонент ATSM-лиганда кристаллизуется в течение нескольких секунд во время его синтеза во всех обычных флегмирующих растворителях; таким образом, трудно впоследствии добавлять медь на заключительной стадии синтеза, особенно в промышленных масштабах, необходимых для получения больших количеств, необходимых для клинического применения.

Для решения этих задач в настоящем документе предлагается CuPTSM в качестве эффективного терапевтического средства для лечения нейродегенеративных заболеваний, включая БАС. CuPTSM представляет собой асимметричный комплекс бис-(тиосемикарбазона) меди(II), в котором лиганд бис-(тиосемикарбазон) координирован с центром меди по типу κ^4 . Это соединение было впервые синтезировано в 1987 г. (Int. J. Rad. Appl. Instr., part B, 1987, 14, 59), и использовалось в качестве индикатора для позитронно-эмиссионной томографии. CuPTSM отличается от CuATSM симметрией основной цепи лиганда (см. структуры ниже). Неожиданно было обнаружено, что, несмотря на более низкое лекарственное воздействие CuPTSM in vivo по сравнению с CuATSM, CuPTSM более эффективен при лечении симптомов БАС при значительно меньших дозах.



Определения.

Ниже перечислены определения различных терминов, используемых в настоящем документе. Эти определения применяются к терминам в том виде, в каком они используются в настоящем описании и формуле изобретения, если иное не ограничено в конкретных случаях, либо по отдельности, либо как часть более крупной группы.

Если не определено иначе, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, обычно имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области, к которой относится настоящее изобретение. Как правило, номенклатура, используемая в настоящем документе, и лабораторные процедуры в области клеточных культур, молекулярной генетики, органической химии и химии пептидов хорошо известны и обычно используются в данной области.

Используемые в настоящем документе формы единственного числа относятся к одному или более чем одному (т.е. по меньшей мере к одному) грамматическому объекту предмета. Например, "элемент" означает один элемент или более одного элемента. Кроме того, использование термина "включая", а также других форм, таких как "включают", "включает" и "включено", не является ограничивающим.

Используемый в настоящем документе термин "примерно" должен быть понятен специалистам в данной области и будет изменяться до некоторой степени в зависимости от контекста, в котором он используется. Используемый в настоящем документе термин "примерно" применительно к измеримому значению, такому как количество, временная продолжительность и т.п., охватывает вариации $\pm 20\%$ или $\pm 10\%$, включая $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, и $\pm 0,1\%$ от указанного значения, поскольку такие отклонения подходят для осуществления раскрытых способов.

Используемый в описании и формуле изобретения термин "содержащий" может включать варианты осуществления "состоящий из" и "состоящий по существу из". Термины "содержит(содержат)", "включает(включают)", "имеющий", "имеет", "может", "состоит(состоят)" и их варианты, используемые в настоящем документе, предназначены для использования в качестве открытых переходных фраз, терминов или слов, которые требуют присутствия названных ингредиентов/стадий и допускают присутствие других ингредиентов/стадий. Однако такое описание следует рассматривать как описание также композиций или процессов как "состоящих из" и "состоящих по существу из" перечисленных соединений, что допускает присутствие только названных соединений вместе с любыми фармацевтически приемлемыми носителями и исключает другие соединения.

Термин "лечение" относится к применению одной или нескольких конкретных процедур, используемых для улучшения состояния при заболевании. В некоторых вариантах осуществления конкретной процедурой является введение одного или нескольких фармацевтических средств. "Лечение" индивидуума (например, млекопитающего, такого как человек) или клетки представляет собой любой тип вмешательства, используемый в попытке изменить естественное развитие индивидуума или клетки. Лечение включает, но не ограничивается этим, введение фармацевтической композиции и может проводиться либо профилактически, либо после инициации патологического события или контакта с этиологическим агентом. Лечение включает любое желаемый эффект на симптомы или патологию заболевания или состояния и может включать, например, минимальные изменения или улучшения одного или нескольких измеримых маркеров заболевания или состояния и может включать, например, минимальные изменения или улучшения в одном или нескольких измеримых маркерах заболевания или состояния, подлежащего лечению.

Используемый в настоящем документе термин "предотвращать" или "профилактика" означает отсутствие расстройства или развития заболевания, если оно не произошло, или отсутствие дополнительного расстройства или развития заболевания, если расстройство или заболевание уже развились. Также рассматривается способность предотвращать некоторые или все симптомы, связанные с расстройством или заболеванием.

Используемый в настоящем документе термин "применение" включает любой один или несколько из следующих вариантов осуществления изобретения, соответственно: применение для лечения БАС, применение для получения фармацевтических композиций для применения для лечения этих заболеваний, например, в получении лекарств; способы применения соединений по изобретению для лечения этих заболеваний; фармацевтические препараты, содержащие соединения по изобретению, для лечения этих заболеваний; и соединения по изобретению для применения для лечения этих заболеваний; по мере необходимости и целесообразности, если не указано иное. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлено применение CuPTSM для применения в качестве лекарственного средства.

Используемый в настоящем документе термин "пациент", "индивидуум" или "субъект" включает организмы, например, прокариоты и эукариоты, которые способны страдать или страдают от заболевания, расстройства или состояния, связанного с активностью протеинкиназа. Примеры субъектов включают млекопитающих, например, человека, собак, коров, лошадей, свиней, овец, коз, кошек, мышей, кроликов, крыс и трансгенных животных, отличных от человека. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека, например, человека, страдающего шизофренией, подверженного риску иметь или потенциально способного иметь шизофрению. В другом варианте осуществления субъект представляет собой клетку.

При использовании в отношении способов лечения/профилактики и применения соединений и их фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, индивидуум, "нуждающийся в этом", может быть индивидуумом, у которого было диагностировано или ранее проводилось лечение состояния, подлежащего лечению. Что касается профилактики, то индивидуум, нуждающийся в ней, также может быть индивидуумом, подверженным риску заболевания (например, семейный анамнез заболевания, факторы образа жизни, указывающие на риск заболевания, и т.п.). Как правило, когда в настоящем документе описана стадия введения соединения по изобретению, изобретение дополнительно предусматривает стадию идентификации индивидуума или субъекта, нуждающегося в конкретном лечении, которое необходимо ввести, или имеющего конкретное состояние, подлежащее лечению.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум представляет собой млекопитающее, включая, но не ограничиваясь этим, крупный рогатый скот, лошадь, кошку, кролика, собаку, грызуна или примата. В некоторых вариантах осуществления млекопитающее является приматом. В некоторых вариантах осуществления примат представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления индивидуум представляет собой человека, включая взрослых, детей и недоношенных младенцев. В некоторых вариантах осуществления индивидуум не является млекопитающим. В некоторых вариантах приматом является примат, не являющийся человеком, такой как шимпанзе и другие виды человекообразных обезьян и обезьян. Термин "индивидуум" не относится к определенному возрасту или полу.

Используемые в настоящем документе термины "эффективное количество", "фармацевтически эффективное количество" и "терапевтически эффективное количество" относятся к нетоксичному, но достаточному количеству средства для обеспечения желаемого биологического результата. Этим результатом может быть уменьшение или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Соответствующее терапевтическое количество в каждом отдельном случае может быть определено специалистом в данной области с помощью обычных экспериментов.

Используемый в настоящем документе термин "композиция" или "фармацевтическая композиция" относится к смеси по меньшей мере одного соединения, применимого в рамках изобретения, с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения пациенту или субъекту. В данной области существует множество способов введения соединения, включая, но не ограничиваясь этим, внутривенное, пероральное, аэрозольное, парентеральное, офтальмологическое, легочное и местное введение.

Термины "комбинация", "терапевтическая комбинация" или "фармацевтическая комбинация", используемые в настоящем документе, относятся либо к фиксированной комбинации в одной лекарственной форме, либо к нефиксированной комбинации, либо к набору из частей для комбинированного введения, где два или несколько терапевтических средств можно вводить независимо, одновременно или раздельно в пределах временных интервалов, особенно когда эти временные интервалы позволяют партнерам по комбинации проявлять совместный, например синергетический, эффект.

Термин "спорадический" относится к нейродегенеративному заболеванию, например, БАС, которое не передается по наследству. На спорадический БАС приходится около 90% случаев, когда больной является единственным членом семьи с заболеванием. Причина спорадического БАС до конца не изучена, но может быть связана с сочетанием экологических и генетических факторов риска.

Термин "семейный" относится к нейродегенеративному заболеванию, например, БАС, которое передается по наследству. На семейный БАС приходится около 10% случаев, когда БАС более чем у одного человека в семье, а иногда у членов семьи также имеется лобно-височная деменция. У людей с семейным БАС часто начинаются проявляться симптомы в более раннем возрасте, чем при спорадическом БАС. Семейный БАС чаще всего наследуется по аутосомно-доминантному типу.

"Период полувыведения" используется в обычном смысле, как в работе Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics (Alfred Goodman Gilman, Louis S. Goodman, and Alfred Gilman, eds., 6th ed. 1980). Вкратце, этот термин охватывает количественную меру времени элиминации лекарственного средства. Элиминация большинства лекарственных средств является экспоненциальной (т.е. следует кинетике первого порядка), поскольку концентрации лекарственного средства обычно не приближаются к тем, которые необходимы для насыщения процесса элиминации. Скорость экспоненциального процесса может быть выражена его константой скорости k , которая выражает частичное изменение в единицу времени, или его периодом полураспада, $t_{1/2}$, временем, необходимым для 50% завершения процесса. Единицами этих двух констант являются время-1 и время, соответственно. Константа скорости

первого порядка и период полураспада реакции просто связаны ($k \times t_{1/2} = 0,693$) и могут быть соответственно заменены. Поскольку кинетика элиминации первого порядка диктует, что постоянная доля лекарственного средства теряется в единицу времени, график логарифмической зависимости концентрации лекарственного средства от времени является линейным в течение всего времени после начальной фазы распределения (т.е. после завершения абсорбции и распределения лекарственного средства). Период полувыведения лекарственного средства можно точно определить по такому графику. "Период полубабсорбции" определяется как количество времени, необходимое для абсорбции половины дозы CuPTSM.

Способы лечения.

Способы, описанные в настоящем документе, включают введение терапевтического количества CuPTSM субъекту, нуждающемуся в этом. "Терапевтически эффективное количество" представляет собой количество CuPTSM, которое при введении пациенту само по себе эффективно лечит нейродегенеративное заболевание. Количество, которое оказалось "терапевтически эффективным количеством" в данном случае для конкретного субъекта, может быть неэффективным для 100% субъектов, получавших аналогичное лечение от рассматриваемого заболевания или состояния, даже если такая доза считается "терапевтически эффективным количеством" квалифицированными врачами. Количество CuPTSM, соответствующее терапевтическому эффективному количеству, сильно зависит от типа заболевания, стадии заболевания, возраста пациента, получающего лечение, и других фактов.

В одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики БАС у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества CuPTSM.

В другом аспекте, в настоящем документе предложено применение CuPTSM для получения лекарственного средства для лечения БАС у субъекта.

В различных вариантах осуществления, в зависимости от используемого эффективного количества CuPTSM, CuPTSM может эффективно лечить БАС.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза CuPTSM составляет от 0,01 мг/кг/день до 12 мг/кг/день.

В некоторых вариантах осуществления доза CuPTSM для лечения составляет примерно, в день, 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 69 мг, 70 мг, 71 мг или 72 мг. В варианте осуществления доза CuPTSM для лечения составляет примерно в день 0,1-72 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза CuPTSM для лечения составляет в день 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 69 мг, 70 мг, 71 мг или 72 мг. В варианте осуществления доза CuPTSM для лечения составляет в день 0,1-72 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза CuPTSM для лечения составляет примерно, в день, 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг или 64 мг. В варианте осуществления доза CuPTSM для лечения составляет примерно в день 0,1-64 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза CuPTSM для лечения составляет в день 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг или 64 мг. В варианте осуществления доза CuPTSM для лечения составляет в день 0,1-64 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза CuPTSM для лечения составляет примерно, в день, 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг или 51 мг. В варианте осуществления доза CuPTSM для лечения составляет примерно в день 0,1-51 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза CuPTSM для лечения составляет в день 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг

В других вариантах осуществления в настоящем документе представлен способ лечения БАС у субъекта, нуждающегося в этом, где субъекту вводят низкую дозу CuPTSM. Термин "низкая доза", используемый в настоящем документе, относится к дозе, которая ниже терапевтически эффективного количества эталонного соединения CuATSM при введении для лечения БАС. В некоторых вариантах осуществления термин "низкая доза" относится к дозе, которая на один или несколько порядков ниже, чем терапевтически эффективное количество эталонного соединения CuATSM при введении для лечения БАС. В некоторых вариантах осуществления термин "низкая доза" относится к дозе, которая составляет половину, одну треть, одну четвертую, одну пятую, одну шестую, одну седьмую, одну восьмую или менее терапевтически эффективного количества эталонного соединения CuATSM при введении для лечения БАС. В некоторых вариантах осуществления "низкая доза" CuPTSM находится в пределах доз или диапазонов доз, описанных в настоящем документе. Хотя количество CuPTSM должно приводить к эффективному лечению БАС, желательно, чтобы количество не было чрезмерно токсичным для пациента (т.е. количество предпочтительно находится в пределах токсичности, установленных протоколом диагностики и лечения). В некоторых вариантах осуществления либо для предотвращения чрезмерной токсичности, либо для обеспечения более эффективного лечения БАС, либо для того и другого, предусмотрено ограничение на общую вводимую дозу. Как правило, в настоящем документе рассматриваются количества в день; однако, в настоящем документе также рассматриваются полудневные и двухдневные или трехдневные циклы.

В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, ранее не получал лечение. В некоторых вариантах осуществления, субъект, нуждающийся в этом, ранее получал лечение БАС, отличное от CuPTSM, которое было неадекватным (например, по оценке субъекта и/или врача), было неэффективным и/или не привело к заметному улучшению одного или нескольких параметров или симптомов, связанных с БАС, и/или не вызвало биологического эффекта, который коррелирует с основной патологией, вызывающей симптомы БАС.

В некоторых вариантах осуществления субъектом, нуждающимся в этом, является человек, и у человека есть генетическая мутация, связанная с БАС, где генетическая мутация, связанная с БАС, включает мутацию в гене SOD1.

В одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения или профилактики нейродегенеративного расстройства, связанного с супероксиддисмутазой 1 (SOD1), у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту CuPTSM. В одном варианте осуществления нейродегенеративное расстройство, связанное с SOD1, представляет собой SOD1-ассоциированный боковой амиотрофический склероз (БАС).

В некоторых вариантах осуществления CuPTSM вводят субъекту в сочетании с дополнительной терапией для лечения БАС. Современный способ лечения БАС включает введение рилузола и эдаравона, которые показали умеренную эффективность. Другие способы лечения БАС включают лекарства для лечения конкретных симптомов, связанных с заболеванием, например, миорелаксанты, такие как баклофен или диазепам, могут быть назначены для лечения мышечных судорог, спазмов и спастичности. Габалентин может быть назначен для облегчения боли. Такие лекарства, как амитриптилин, тригексифенидил, скопадерм и гликопирролат, можно вводить для лечения избытка слюны во рту из-за затрудненного глотания. Лекарственная терапия также может потребоваться для лечения запоров, усталости, депрессии, проблем со сном и псевдобульбарного аффекта, связанного с БАС.

В некоторых вариантах осуществления CuPTSM вводят в дозе, которая достигает C_{max} в плазме примерно 50-650 нг/мл у субъекта. Термин " C_{max} " определяется как максимальная концентрация активного CuPTSM или CuATSM, достигаемая в плазме или спинном мозге после введения лекарственного средства.

Фармацевтические композиции.

Составление терапевтических композиций и их последующее введение (дозирование) находится в компетенции специалистов в данной области. Дозирование зависит от тяжести и восприимчивости болезненного состояния, подлежащего лечению, при этом курс лечения длится от нескольких дней до нескольких месяцев или до тех пор, пока не будет достигнуто достаточное уменьшение болезненного состояния. Оптимальные схемы дозирования могут быть рассчитаны на основе измерений накопления лекарственного средства в организме пациента.

Обычный специалист может легко определить оптимальные дозы, методики введения доз и частоту повторения. Оптимальные дозы могут варьироваться в зависимости от относительной активности CuPTSM и обычно могут быть оценены на основе EC50, которые оказались эффективными в моделях на животных *in vitro* и *in vivo*. Обычно доза составляет от 0,01 мкг до 100 г/кг массы тела и может вводиться один или несколько раз в день, неделю, месяц или год или даже раз в 2-20 лет. Специалисты в данной области могут легко оценить частоту повторения введения доз на основе измеренного времени удержания и концентрации лекарственного средства в жидкостях или тканях организма. После успешного лечения может быть желательным проведение пациентом поддерживающей терапии для предотвращения рецидива болезненного состояния, при этом CuPTSM вводят в поддерживающих дозах в диапазоне от 0,01 мкг до 100 г/кг массы тела один или более раз в день, до одного раза в 20 лет.

Для лечения БАС могут использоваться различные схемы введения доз. В некоторых вариантах осуществления суточная доза, такая как любая из иллюстративных доз, описанных выше, вводится один, два, три или четыре раза в день в течение трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти или десяти дней. В зависимости от стадии и тяжести заболевания, подлежащего лечению, можно использовать более короткое время лечения (например, до пяти дней) вместе с высокой дозой или более длительное время лечения (например, десять или более дней, или недель, или месяц или дольше) можно использовать вместе с низкой дозой. В некоторых вариантах осуществления дозу один или два раза в день вводят через день.

В одном аспекте CuPTSM можно вводить отдельно или в комбинации по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым эксципиентом. Выражение "фармацевтически приемлемый" означает приемлемый для применения в фармацевтике и ветеринарии, т.е. не являющийся неприемлемо токсичным или иным образом непригодным. Примеры фармацевтически приемлемых адъювантов включают разбавители, эксципиенты и тому подобное. Можно сослаться на "Remington's: The Science and Practice of Pharmacy," 21st Ed., Lippincott Williams and Wilkins, 2005, для руководства по лекарственным препаратам в целом.

CuPTSM в чистом виде или в соответствующей фармацевтической композиции можно вводить с помощью любого из общепринятых способов введения или средств, известных в данной области. CuPTSM можно вводить, например, перорально, назально, парентерально (внутривенно, внутримышечно или подкожно), местно, чрескожно, интравагинально, внутрипузырно, интрацистеально или ректально. Лекарственная форма может представлять собой, например, твердый, полутвердый, лиофилизированный порошок или жидкие лекарственные формы, такие как, например, таблетки, пилюли, мягкие эластичные или твердые желатиновые капсулы, порошки, растворы, суспензии, суппозитории, аэрозоли, или тому подобное, например, в стандартных лекарственных формах, подходящих для простого введения точных доз. Некоторыми примерами подходящих фармацевтических носителей, включая фармацевтические разбавители, являются желатиновые капсулы; сахара, такие как лактоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал, производные целлюлозы, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, метилцеллюлоза и ацетатфталат целлюлозы; желатин; тальк; стеариновая кислота; стеарат магния; растительные масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло; кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и масло теоброма; пропиленгликоль, глицерин; сорбит; полиэтиленгликоль; вода; агар; альгиновая кислота; изотонический солевой и фосфатный буферные растворы; а также другие совместимые вещества, обычно используемые в лекарственных формах. Конкретным способом введения является пероральный, в частности такой, при котором можно регулировать ежедневную схему введения дозы в соответствии со степенью тяжести заболевания, подлежащего лечению.

Вспомогательные агенты и адъюванты могут включать, например, консерванты, смачивающие, суспендирующие, подслащивающие, вкусовые, ароматизирующие, эмульгирующие и дозирующие агенты. Эмульгаторы могут включать полисорбаты, такие как TWEEN, например, TWEEN-20 и TWEEN-80. TWEEN-80 представляет собой $C_{64}H_{124}O_{26}$, получен из полиэтиоксилированного сорбитана и олеиновой кислоты, и также называется полиоксиэтилен(20) сорбитанмоноолеат и (х)-сорбитан моно-9-октадеценоат поли(окси-1,2-этандин). Профилактика действия микроорганизмов обычно обеспечивается различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, такими как парабены, хлорбутанол, фенол, сорбиновая кислота и тому подобное. Также могут быть включены изотонические агенты, такие как сахара, хлорид натрия и т.п. Пролонгированное всасывание инъекционной лекарственной формы может быть вызвано применением агентов, замедляющих всасывание, например моностеарата алюминия и желатина. Вспомогательные агенты также могут включать смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, рН-буферные агенты и антиоксиданты, такие как, например, лимонная кислота, монолаурат сорбитана, олеат триэтаноламина, бутилированный гидрокситолуол и тому подобное.

Твердые лекарственные формы могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие, хорошо известные в данной области техники. Они могут содержать нормализующие вещества и могут иметь такой состав, что высвобождают CuPTSM в определенной части кишечного тракта замедленным образом. Примерами композиций для введения, которые можно использовать, являются полимерные вещества и воски. CuPTSM также может быть в микроинкапсулированной форме, если это необходимо, с одним или несколькими из вышеупомянутых эксципиентов.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Такие лекарственные формы получают, например, путем растворения, диспергирования и тому подобное CuPTSM и необязательных фармацевтических адъювантов в носителе, таком как, например, вода, физиологический раствор, водный раствор декстрозы, глицерин, этанол и тому подобное; солибилизирующие агенты и эмульгаторы, такие как, например, этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид; масла, в частности, хлопковое масло, арахисовое масло, масло зародышей кукурузы, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло, глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирных кислот и сорбитана; или смеси этих веществ и тому подобное, для образования таким образом раствора или суспензии.

Обычно, в зависимости от предполагаемого способа введения, фармацевтически приемлемые композиции будут содержать примерно от 1 до 99% по массе CuPTSM, описанного в настоящем документе, и от 99 до 1% по массе фармацевтически приемлемого эксципиента. В одном примере композиция будет составлять от примерно 5 до примерно 75% по массе CuPTSM, описанного в настоящем документе, а остальное составляет подходящие фармацевтические эксципиенты.

В различных вариантах осуществления фармацевтическая композиция предназначена для лечения БАС у субъекта, нуждающегося в этом.

В различных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит CuPTSM в любой из доз, представленных в настоящем документе.

Существующие в настоящее время способы получения таких лекарственных форм известны или очевидны специалистам в данной области. Ссылка делается, например, на Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990).

Далее изобретение подробно описано со ссылкой на следующие экспериментальные примеры. Эти примеры включены только в целях иллюстрации некоторых аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения и не предназначены для ограничения изобретения. Таким образом, изобретение никоим образом не следует рассматривать как ограниченное следующими примерами, а, скорее, его следует рассматривать как охватывающее любые и все изменения, которые становятся очевидными в результате представленных в настоящем документе идей.

Примеры

Пример 1. Фармакокинетика CuPTSM по сравнению с CuATSM.

Трансгенная мышьяная модель БАС SOD1^{G93A} была наиболее широко используемой животной моделью с 1990-х годов. Мыши были генетически модифицированы для сверхэкспрессии мутантной формы гена супероксиддисмутазы 1 (SOD1) Cu/Zn человека, несущей связанную с БАС мутацию глицина в аланин в положении аминокислоты 93 (G93A). В настоящее время клиническая стратегия лечения БАС с помощью CuATSM заключается в повышении дозы для человека до тех пор, пока у пациентов с БАС не будет достигнут уровень в плазме, эквивалентный таковому у мышей, получавших 30 мг/кг/день.

Для сравнения эффектов CuPTSM и CuATSM *in vivo*, мышам SOD1^{G93A} вводили один болюс 30 мг/кг CuPTSM или 30 мг/кг CuATSM в пероральной суспензии 0,5% метилцеллюлозы/0,4% TWEEN-80/0,9% физиологического раствора. Измерения периода полуабсорбции, периода полувыведения и C_{max} проводили как в образцах плазмы, так и в образцах спинного мозга для измерения воздействия препарата CuPTSM или CuATSM в течение 6 ч после введения препарата. Со временем наблюдали снижение концентрации CuPTSM в плазме (фиг. 1A) с периодом полуабсорбции 0,54 ч, периодом полувыведения 2,44 ч и C_{max} в плазме 1565 нг/мл. Концентрации CuATSM в плазме стабилизировались и оставались постоянными через 6 ч после введения (фиг. 1B), с периодом полуабсорбции 0,24 ч, периодом полувыведения 13,7 ч и C_{max} в плазме 198 нг/мл.

Аналогичные измерения были зарегистрированы для концентраций CuPTSM и CuATSM в спинном мозге. Как и в случае с концентрациями в плазме мышей, которым вводили 30 мг/кг CuPTSM, концентрации снижались со временем (фиг. 2A), и было обнаружено, что CuPTSM имеет период полуабсорбции 1,0 ч, период полувыведения 1,9 ч и C_{max} 7,27 нг/мл. Как и концентрации в плазме, концентрации CuATSM в спинном мозге оставались постоянными даже через 6 ч после введения (фиг. 2B). В спинном мозге CuATSM имел период полуабсорбции 0,65 ч, период полувыведения 13,8 и C_{max} 2 нг/мл.

С использованием данных и параметров, полученных из вышеприведенных экспериментов с использованием одного болюса 6 мг/кг CuPTSM, 30 мг/кг CuATSM или 100 мг/кг CuATSM, концентрации в плазме и спинном мозге были отмечены на графике в зависимости от времени (часы) для иллюстрации фармакокинетического моделирования с течением времени. Предполагалась линейная кинетика. Предыдущие исследования с использованием CuPTSM показали, что хотя 30 мг/кг CuATSM хорошо переносятся мышами, CuPTSM в той же дозировке токсичен для мышей. Концентрации в плазме 30 мг/кг CuATSM и 100 мг/кг CuATSM не возвращались к 0 нг/мл перед введением следующей дозы. Напротив, уровни концентрации CuPTSM в плазме повышались после введения мышам 6 мг/кг, и уровни в плазме возвращались к 0 нг/мл перед введением следующей дозы (фиг. 3A). Аналогичные результаты были получены при измерении концентраций в образцах спинного мозга (фиг. 3B).

Пример 2. Эффективность CuPTSM у мышей SOD1^{G93A}.

Для проверки эффективности CuPTSM по сравнению с CuATSM, мышей тестировали на задержку пареза и общую продолжительность жизни. Мышам давали 6 мг/кг CuPTSM (n=32), 30 мг/кг CuATSM (n=32) и 100 мг/кг CuATSM (n=32) один раз в день для оценки прогрессирования заболевания и выявления изменений, вызванных лекарственным средством, у мышей SOD1^{G93A} по сравнению с их соответствующими контрольными мышами, получавшими только носитель. Неврологическую оценку для проверки возникновения пареза для каждой мыши проводили на протяжении всего исследования в соответствии с протоколом, описанным в Hatzipetros et al. (2015, J. Visualized Experiments. doi:10.3791/53257), включенным в настоящий документ путем ссылки в полном объеме. Вкратце, мышей оценивали по шкале от NS 0 (до появления симптомов) до NS 4 (гуманная конечная точка) на основе комбинации теста подвешивания за хвост, теста ходьбы и теста на "рефлекс выпрямления". Возникновение пареза измеряли

на протяжении всего исследования (фиг. 4А), при этом либо CuPTSM, либо CuATSM задерживали возникновение по сравнению с контролем. Однако, когда каждую экспериментальную группу сравнивали с соответствующей контрольной группой, у мышей, получавших 6 мг/кг CuPTSM, значительно задерживалось возникновение пареза по сравнению с CuATSM либо в дозе 30 мг/кг, либо в группе CuATSM 100 мг/кг по сравнению с их соответствующими контрольными группами (фиг. 4В).

Выживаемость для каждой когорты также отслеживали на протяжении всего исследования. Как и в случае исследования пареза, у мышей, которым вводили 6 мг/кг CuPTSM, 30 мг/кг CuATSM или 100 мг/кг CuATSM, наблюдали увеличение выживаемости по сравнению с контрольными эквивалентами (фиг. 5А). Когда экспериментальные группы сравнивали друг с другом, когорта, получавшая CuPTSM, имела заметно улучшенную выживаемость по сравнению с группами, получавшими любую дозу CuATSM (фиг. 5В).

Для сравнения эффектов CuPTSM, вводимого в гораздо более низкой дозе, чем CuATSM, мышам вводили 6 мг/кг CuATSM, и измеряли выживаемость и возникновение пареза, аналогично вышеуказанному. У популяции мышей, получавших CuATSM в дозе 6 мг/кг, не наблюдалось значительных различий в выживаемости по сравнению с контрольными мышами (фиг. 6А). Точно так же не наблюдали значительного улучшения возникновения пареза при введении 6 мг/кг CuATSM по сравнению с контролем (фиг. 6В).

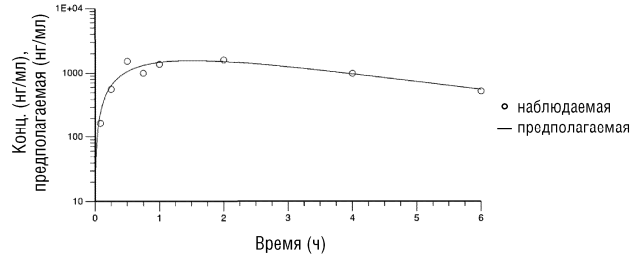
Составной потенциал действия мышцы (СМАР) измеряли у мышей, получавших CuPTSM, CuATSM или носитель. СМАР представляет собой электрофизиологический метод, который оценивает функциональную целостность двигательных аксонов. Седалищный нерв стимулируют с помощью имплантированных микроэлектродов, генерирующих слабые электрические токи, и измеряют ответ в иннервированной передней большеберцовой мышце (ТА) с использованием имплантированного регистрирующего электрода. Известно, что сигнал СМАР снижается в случае нервно-мышечных заболеваний, как и у пациентов с БАС, и повторяется в модели мышей SOD1^{G93A} из-за потери двигательной единицы. У самцов мышей SOD1^{G93A}, было показано, что изменения СМАР могут происходить уже в возрасте 50 дней и неизменно ухудшаться после. В настоящем исследовании мыши получали лечение один раз в день в течение 14 дней 2, 6 или 12 мг/кг CuPTSM; 10 или 30 мг/кг CuATSM; или носитель (контроль). Всего было протестировано 9 мышей-самцов для каждого состояния.

Перед введением лекарственного средства и распределением мышей по когортам регистрировали СМАР для каждой мыши для установления начального измерения. Затем мышей рандомизировали в каждую когорту лечения и вводили соответствующие соединения и дозы когорты через желудочный зонд ежедневно в течение двух недель. Данные СМАР записывали в конце двух недель и сравнивали с начальными измерениями для расчета процента начального уровня, для иллюстрации эффективности CuPTSM и CuATSM по сравнению только с носителем. Самцы мышей, которым вводили CuPTSM, продемонстрировали значительно большее изменение по сравнению с начальным уровнем при всех дозах по сравнению с мышами, которым вводили только носитель (фиг. 7А). Когорты мышей, которые получали лечение 10 мг/кг или 30 мг/кг CuATSM, не имели значительных различий в измерениях СМАР по сравнению с мышами, получавшими носитель (фиг. 7В).

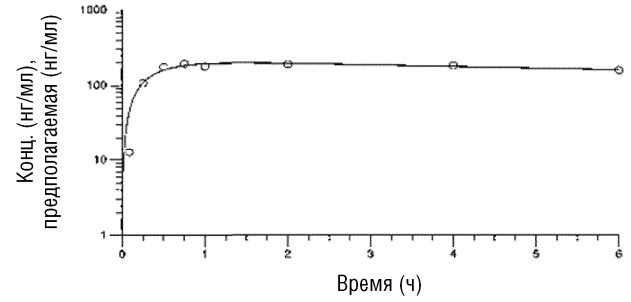
Принимая во внимание данные, CuPTSM оказался на удивление более эффективным в отсрочке парезов, улучшении выживаемости и защите функциональной целостности двигательных аксонов, чем CuATSM, несмотря на заметно меньшее воздействие лекарственного средства, измеренное фармакокинетикой.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

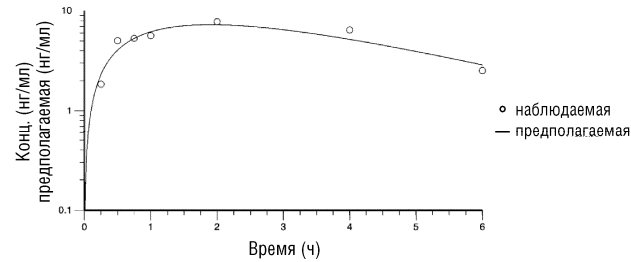
1. Применение CuPTSM для лечения боковой амиотрофической склероз (БАС) у субъекта, нуждающегося в этом.
2. Применение по п.1, где БАС является семейным или спорадическим.
3. Применение по п.1 или 2, где субъект, нуждающийся в этом, ранее не получал лечение.
4. Применение по любому из пп.1-3, где субъект, нуждающийся в этом, ранее проходил лечение БАС.
5. Применение по п.1, где терапевтически эффективная доза CuPTSM составляет от 0,01 до 12 мг/кг/день.
6. Применение по любому из пп.1-5, где субъектом, нуждающимся в этом, является человек, и у человека есть генетическая мутация, связанная с БАС.
7. Применение по п.6, где генетическая мутация, связанная с БАС, включает мутацию в гене SOD1.
8. Применение по любому из пп.1-7, где CuPTSM вводят субъекту в сочетании с дополнительной терапией для лечения БАС.
9. Применение по п.8, где CuPTSM вводят в дозе, которая достигает C_{max} в плазме примерно 50-640 нг/мл у субъекта.



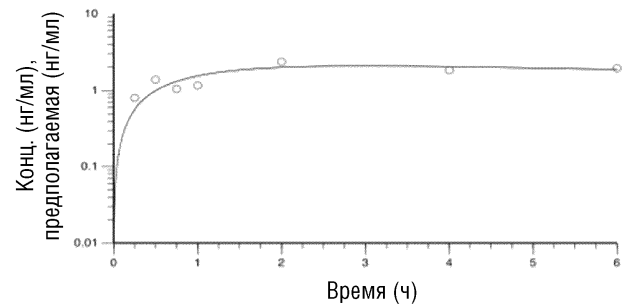
Фиг. 1А



Фиг. 1В

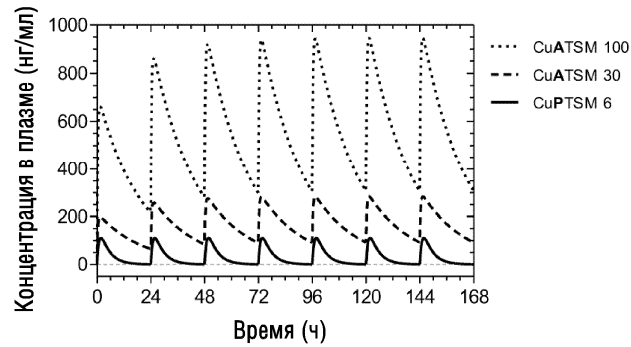


Фиг. 2А



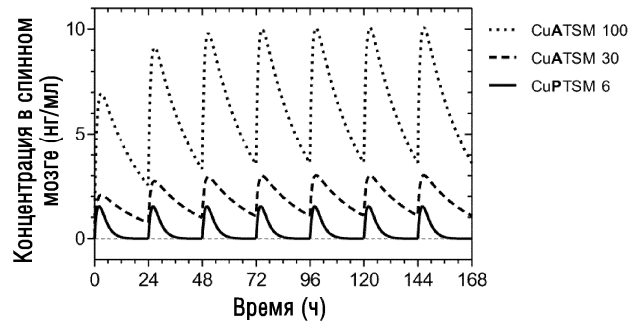
Фиг. 2В

Плазма

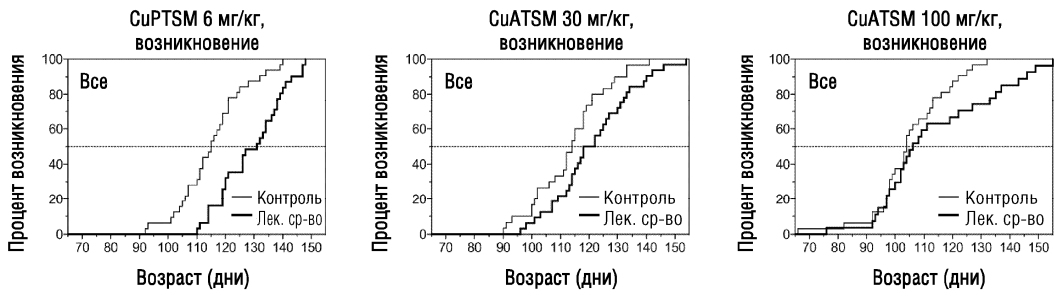


Фиг. 3А

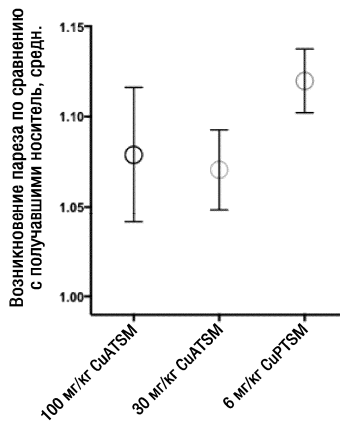
Спинной мозг



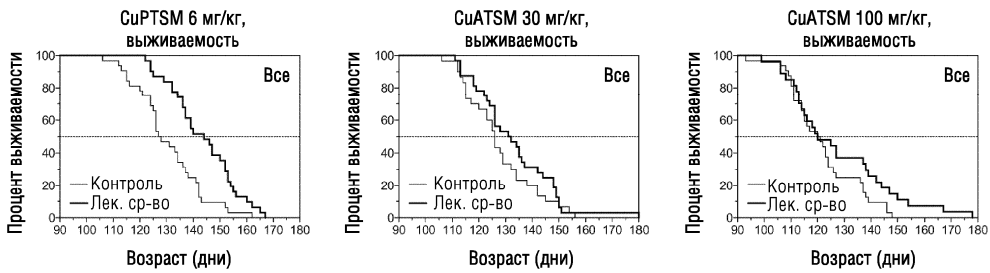
Фиг. 3В



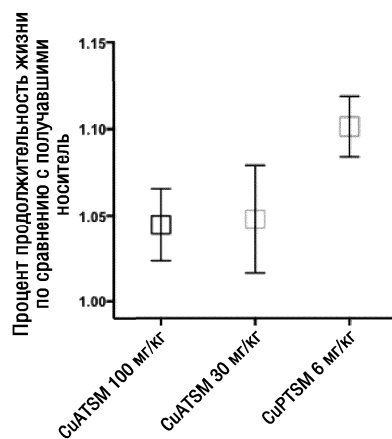
Фиг. 4А



Фиг. 4В

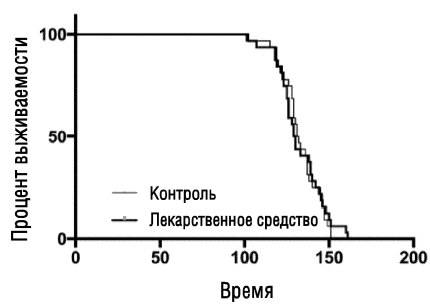


Фиг. 5А



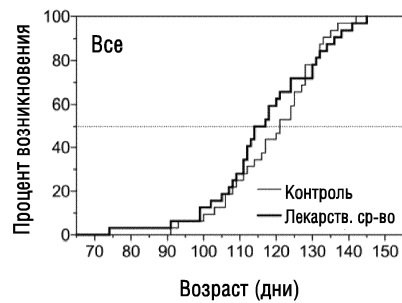
Фиг. 5B

CuATSM 6 мг/кг, выживаемость

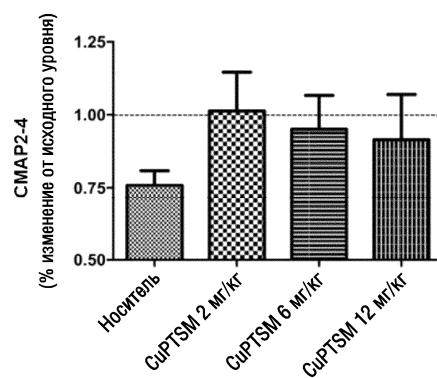


Фиг. 6A

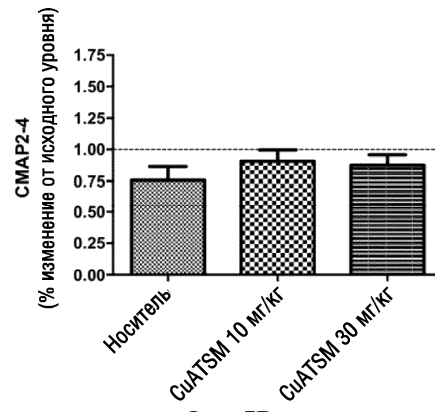
CuATSM 6 мг/кг, возникновение



Фиг. 6B



Фиг. 7A



Фиг. 7В

