

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391107** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.06.07

(22) Дата подачи заявки
2021.10.20

(51) Int. Cl. *A61K 31/451* (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИДОПИДИНА И АНАЛОГОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРЕВОГИ И
ДЕПРЕССИИ**

(31) **17/074,901; 17/498,075**

(32) **2020.10.20; 2021.10.11**

(33) **US**

(86) **PCT/IL2021/051243**

(87) **WO 2022/084999 2022.04.28**

(71) Заявитель:

ПРИЛЕНИЯ

НЬЮРОТЕРАПЬЮТИКС ЛТД. (IL)

(72) Изобретатель:

Хейден Майкл, Гева Михал (IL)

(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)

(57) В настоящем изобретении предлагается способ уменьшения тревоги и/или депрессии у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одного из соединений 1-8 или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в данном документе, эффективной для уменьшения тревоги и/или депрессии у субъекта.

A1

202391107

202391107

A1

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИДОПИДИНА И АНАЛОГОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ

Предпосылки создания изобретения

Придопидин

Придопидин (4-[3-(метилсульфонил)фенил]-1-пропилпиперидин) (ранее известный как ACR16) представляет собой разрабатываемый препарат для лечения болезни Хантингтона. Химическое название придопидина — 4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1-пропилпиперидин, а его номер в реестре Американского химического общества— CAS 346688-38-8 (CSID:7971505, 2016). Номер придопидина гидрохлорида в реестре Американского химического общества — 882737-42-0 (CSID: 25948790 2016).

Придопидин представляет собой высокоселективный агонист рецептора сигма-1 (S1R), который характеризуется ~ 30-кратно более высоким сродством к S1R по сравнению с рецепторами D3R и ~ 500-кратно более высоким сродством по сравнению с D2R. Селективное связывание придопидина с S1R было подтверждено с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) на крысах (Sahlholm, 2015) и людях в дозе 90 мг (экспозиция в плазме эквивалентна 45 мг два раза в сутки) (Grachev, 2020). Придопидин обладает нейропротекторными свойствами, которые опосредованы его активацией S1R, поскольку его подавление генетическими или фармакологическими методами устраняет защитные эффекты (Geva 2016, Eddings 2019, Ryskamp 2018, Ionescu 2019).

S1R представляет собой высококонсервативный трансмембранный белок, расположенный в эндоплазматическом ретикулуме (ER), и особенно много его в субобластях, контактирующих с митохондриями (митохондриально-ассоциированные мембраны, МАМ). S1R в высокой концентрации присутствует в ЦНС и особенно в базальных ганглиях, коре и стволе мозга. S1R участвует в клеточной дифференцировке, нейропластичности, нейропротекции и когнитивной функции головного мозга. Активация S1R придопидином приводит к индукции нескольких клеточных процессов, которые изменяются при нейродегенеративных заболеваниях и неврологических расстройствах, и их активация способствует нейропротекции.

Транскриптомный анализ стриатума крысы показал, что воздействие придопидина активирует экспрессию BDNF, глюкокортикоидного рецептора (GR) и каскадов серинтреониновой киназы протеинкиназы В (Akt) / фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), которые, как известно, способствуют пластичности и выживанию нейронов. (Geva, 2016). Придопидин усиливает секрецию нейропротекторного нейротрофического фактора

головного мозга (BDNF) в клеточной линии нейробластомы по S1R-зависимому механизму (Geva 2016). Придопидин восстанавливает снижение уровня BDNF в нейродегенеративных мышечных моделях HD и болезни Паркинсона и активирует последующие внутриклеточные сигнальные механизмы (Squitieri 2015, Francardo 2019). Таким образом, модуляция каскада BDNF является основным компонентом нейропротекторного действия придопидина, опосредованного S1R. BDNF является важным регулятором синаптической пластичности, а нейротрофины и процессы аномальной пластичности связаны с депрессией.

Дендритные шипики облегчают синаптическую передачу и пластичность, интегрируя физиологические и морфологические изменения. Снижение плотности дендритных шипиков в гиппокампе связано с тревогой и депрессивными состояниями (Qiao 2015). Лечение придопидином увеличивало плотность шипиков в срединных шипиковых нейронах у мышей HD YAC128 S1R-опосредованным способом (Ryskamp 2017).

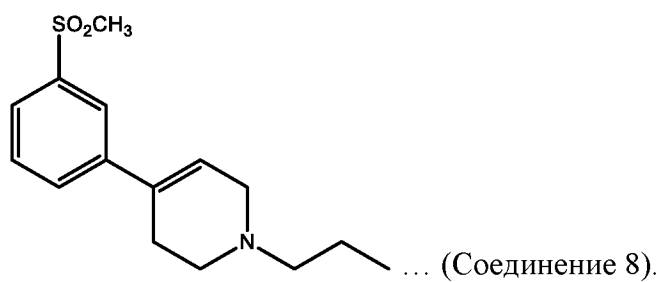
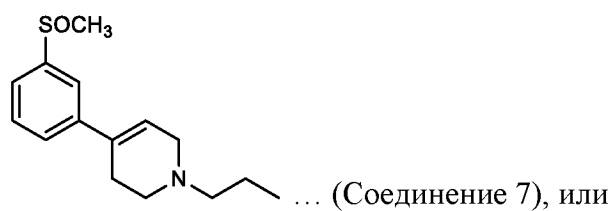
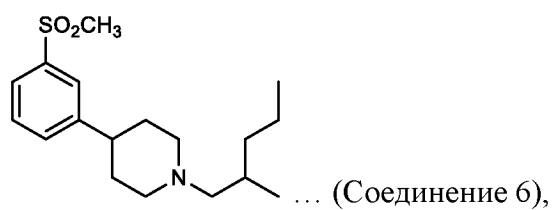
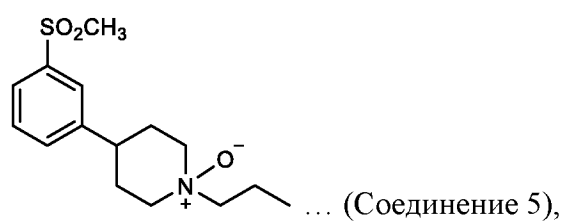
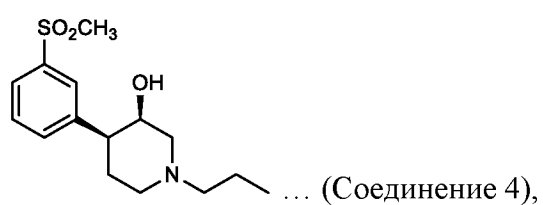
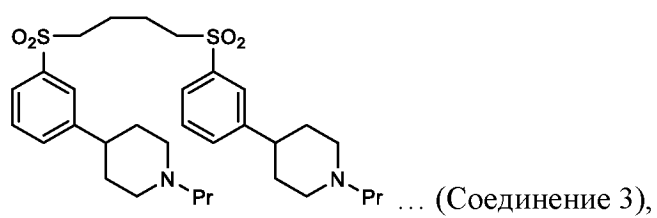
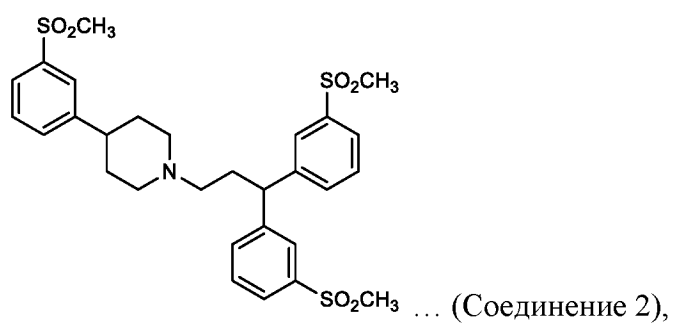
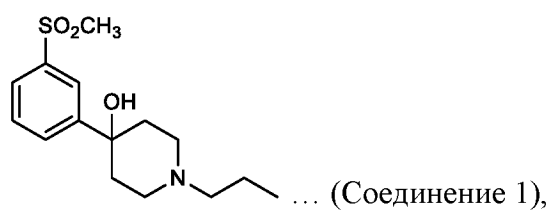
Одним из типов пластичности, регулируемой BDNF, является гомеостатическая синаптическая пластичность (HSP), процессы, которые поддерживают стабильность нейронных сетей и лежат в основе способностей к обучению и когнитивных функций (Smith-Dijak et al., 2019). Гомеостатическая пластичность нарушается при большом депрессивном расстройстве (MDD), и ее активация была предложена в качестве возможного терапевтического пути (Workman et al., 2017). Лечение придопидином восстанавливало нарушенный HSP, наблюдаемый в культивируемых кортикальных нейронах мышей модели HD YAC128 (Smith-Dijak et al., 2019).

Сеть пассивного режима работы мозга (DMN) представляет собой группу областей мозга, которые активны, когда мозг не занят решением когнитивной задачи, и деактивируются при когнитивном вовлечении в задачу.

Изменения в связности и функции DMN связаны с MDD и тревогой и нормализуются при лечении антидепрессантами (Yan 2019; Couthino 2016; Posner 2013). Показано, что лечение придопидином увеличивает активность DMN у здоровых добровольцев и у пациентов с HD.

Краткое описание сущности изобретения

В соответствии с одним аспектом, в настоящем документе предлагается способ уменьшения тревоги и/или депрессии у нуждающегося в этом субъекта, включающий периодическое введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно из соединений 1- 8:



или его фармацевтически приемлемой соли, эффективной для уменьшения тревоги и/или депрессии у субъекта

В соответствии с некоторыми воплощениями способ уменьшает тревогу у субъекта. В соответствии с некоторыми воплощениями способ уменьшает депрессию у субъекта.

Кроме того, предлагается придопидин или его фармацевтически приемлемая соль и по меньшей мере одно из соединений 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль для применения для уменьшения тревоги и/или депрессии у субъекта. Кроме того, предлагается придопидин или его фармацевтически приемлемая соль и по меньшей мере одно из соединений 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль для производства лекарственного препарата для применения для уменьшения тревоги и/или депрессии у субъекта.

Кроме того, предлагается фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество придопидина или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одно из соединений 1-8 или его фармацевтически приемлемую соль для уменьшения тревоги и/или депрессии у субъекта. Кроме того, предлагается фармацевтическая композиция, содержащая придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно из соединений 1-8 или его фармацевтически приемлемую соль для применения для уменьшения тревоги и/или депрессии у субъекта.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1–4С. Влияние придопидина на тревогу и депрессивно-подобное поведение у мышей линии YAC128, моделирующей HD.

Фиг. 1. Введение придопидина. Временная шкала показывает соотношение времени раннего и позднего введения придопидина с молекулярными, нейроанатомическими и поведенческими фенотипами на модели болезни Хантингтона на грызунах, мышах линии YAC128. Молекулярные и нейроанатомические фенотипы перечислены вдоль верхней горизонтальной линии. Поведенческие фенотипы перечислены вдоль нижней горизонтальной линии. Возраст мышей в месяцах указан между верхней и нижней линиями.

Фиг. 2А и 2В. Дизайн исследований раннего и позднего лечения. (2А) Дизайн исследования позднего лечения придопидином. Мышам WT (дикого типа) вводили только носитель (ddH₂O), тогда как мышам YAC128 HD вводили либо носитель (ddH₂O), либо возрастающую дозу придопидина (10 мг/кг на 1-й неделе, 20 мг/кг на 2-й неделе и 30 мг/кг на неделях 3-8). Лечение начинали в возрасте 8 месяцев (болезнь проявилась) и продолжали в течение 2 месяцев. (2В) Дизайн исследования раннего лечения

придопидином. Мышам WT вводили только носитель (ddH₂O), тогда как мышам YAC128 HD вводили либо носитель (ddH₂O), либо придопидин (30 мг/кг). Лечение начинали в возрасте 1,5 месяцев (до проявления болезни) и продолжали в течение 10,5 месяцев. Для (2A) и (2B) поведенческие тесты проводили, как указано: OF = открытое поле, EPM = приподнятый крестообразный лабиринт, FST = тест вынужденного плавания.

Фиг. 3. Придопидин улучшает депрессивно-подобное поведение у мышей YAC128, получавших придопидин на поздней стадии (проявление болезни), в тесте вынужденного плавания. Мыши YAC128 HD демонстрировали повышенное депрессивно-подобное поведение по сравнению с мышами дикого типа. Придопидин (30 мг/кг) значительно улучшает депрессивно-подобный фенотип мышей YAC128 HD в тесте вынужденного плавания за счет сокращения времени неподвижности в воде (фиг. 3). Значения показаны как среднее ± стандартная погрешность средней величины (SEM); n=4 (M) WT-носитель, n=8 (M) YAC128-носитель, n=9 (M), n=8 YAC128-придопидин; *p < 0,05 согласно ANOVA с апостериорным анализом LSD Фишера.

Фиг. 4A-4C. Лечение придопидином улучшает аффективные функции у мышей, получавших лечение на ранней стадии (до проявления болезни). Фиг. 4A (открытое поле), 4B (приподнятый крестообразный лабиринт) и 4C (тест вынужденного плавания). Мыши YAC128 HD демонстрировали повышенное тревожно-подобное поведение в открытом поле в возрасте 6 месяцев (A) и в приподнятом крестообразном лабиринте в возрасте 8 месяцев (B) по сравнению с мышами WT. Раннее лечение придопидином улучшает тревожно- и депрессивно-подобные фенотипы у мышей YAC128 HD. Придопидин в дозе 30 мг/кг увеличивал время нахождения в центре арены (4A) и в открытых рукавах (4B), указывая на снижение тревожно-подобного поведения. У мышей YAC128 HD, получавших носитель, наблюдалась тенденция к увеличению времени, проведенного в неподвижном состоянии, по сравнению с мышами WT, получавшими носитель, в тесте вынужденного плавания, в то время как лечение придопидином уменьшало время, проведенное в неподвижном состоянии, что указывает на то, что придопидин уменьшает депрессивно-подобное поведение (4C). Veh = носитель; Pri = придопидин; M = самцы. Значения показаны как среднее ± SEM; n=4 (M) WT-носитель, n=8 (M) YAC128-носитель, n=9 (M), n=8 YAC128-придопидин; * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 односторонний ANOVA с апостериорным анализом LSD Фишера; ##p < 0,01 по парному t-критерию Стьюдента

На фиг. 5A-5B представлен дизайн исследования в тесте вынужденного плавания крыс (фиг. 5A) и антидепрессивный эффект придопидина (фиг. 5B) в тесте вынужденного плавания крыс. 5A: крыс помещали в плавательный резервуар на сессию плавания в

первый день, а затем ежедневно вводили придопидин в дозе 3 или 15 мг/кг через пероральный желудочный зонд (per os, p/o) в течение 7 дней. На 8-й день крыс снова помещали в резервуар с водой и измеряли время нахождения в неподвижном состоянии. Фиг. 5В. Лечение придопидином уменьшает процент времени, проведенного в неподвижном состоянии в резервуаре, как при дозе 3 мг/кг (незначимо), так и при дозе 15 мг/кг (значимо), что указывает на антидепрессивный эффект.

Фиг. 6. Анксиолитический эффект придопидина в тесте закапывания шариков у мышей (NS). Закапывание предметов свидетельствует о тревоге у грызунов. Подавление закапывания предметов у грызунов является принятой моделью для измерения анксиолитических эффектов лекарств (Broekkamp et al, 1986; Treit, 1985; Treit et al, 1981). Активность закапывания шариков оценивали на самцах мышей NMRI, которым затем давали придопидин 1, 3, 10 или 30 мг/кг в течение 30 минут перед повторным испытанием на закапывание шариков. Придопидин проявляет дозозависимое подавление закапывания шариков, что указывает на анксиолитический эффект. Закапывание шариков также представляет собой животную модель обсессивно-компульсивного расстройства. Представленные данные представляют собой средний процент ингибирования \pm SEM, * $p < 0,05$ ANOVA.

Фиг. 7. Анксиолитические эффекты придопидина в тесте ультразвуковой вокализации крыс (USV) с использованием придопидина. USV считают мерой тревоги у грызунов. Молодым взрослым крысам давали придопидин в дозе 30 мг/кг через желудочный зонд (per os). Крыс сначала примировали серией до 10 ударов электрическим током по ногам через сетку в полу, которые прекращались в случае 3 последовательных и согласованных USV. На следующий день каждая крыса получала 5 первоначальных ударов током, а USV регистрировали в течение следующего 3-минутного периода. Животных тестировали через 30 и 120 минут после введения придопидина. Придопидин значимо ингибировал продолжительность USV у крыс. Представленные данные представляют собой среднее время USV (сек) \pm SEM, N=4 крысы на группу, * $p < 0,05$.

На фиг. 8 показано улучшение по шкале краткой оценки проблемного поведения (PBA-S) у пациентов с HD, получавших придопидин в клиническом исследовании Pride HD, по сравнению с плацебо. PBA-S включает поведенческие оценки подавленного настроения, тревоги, апатии и раздражительности. На графике представлены изменения по сравнению с исходным уровнем на 52-й неделе в группах, получавших плацебо и придопидин в дозе 45 мг два раза в день.

На фиг. 9 представлено улучшение показателя отсутствия инициативы по данным анализа PBA-S у пациентов с HD, получавших придопидин в клиническом исследовании

Pride-HD, на 52 неделе. Подшкала отсутствия инициативы PBA-S является мерой апатии у пациентов с HD. Апатия является симптомом, общим для HD и депрессии. На графике представлены изменения по сравнению с исходным уровнем на 52-й неделе в группах, получавших плацебо и придопидин в дозе 45 мг два раза в сутки.

Фиг. 10. Схема рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 3, описанного в примере 3. (2 р./сут. (bid); исходный уровень (BL); конец исследования (EoS); досрочное прекращение (ET); 1 р./сут. (qd); визит (V); виртуальный визит (VV); неделя (W). * Для каждого участника последним лечебным визитом будет EoS либо на 65-й, либо на 78-й неделе, если участник завершает все визиты исследования, или визит досрочного завершения (ET), если участник выходит из исследования до 65-й недели).

Фиг. 11. Схема исследования – открытое расширенное. (ET – досрочное прекращение; V-посещение; W – неделя).

Фиг. 12A-12B. Синергический эффект придопидина и соединения 4 на высвобождение BDNF из клеток B104. Клетки нейробластомы B104 инкубировали в течение 5 дней с исследуемыми соединениями, и уровни BDNF оценивали с помощью ELISA in situ. Фиг. 12A. Придопидин в концентрации 0,001 мкМ и соединение 4 в концентрации 0,001 мкМ. Один придопидин увеличивал секрецию BDNF на 13,5%. Одно соединение 4 снижало секрецию BDNF на -1,5%. Придопидин и соединение 4 вместе увеличивали секрецию BDNF на 59,1%, что превышает суммарный эффект обоих соединений, вводимых по отдельности. Фиг. 12B. Придопидин в концентрации 0,005 мкМ и соединение 4 в концентрации 0,001 мкМ. Один придопидин увеличивал секрецию BDNF на 26,0%. Одно соединение 4 снижало секрецию BDNF на -1,5%. Придопидин и соединение 4 вместе увеличивали секрецию BDNF на 80,7%, что превышает суммарный эффект обоих соединений, вводимых по отдельности.

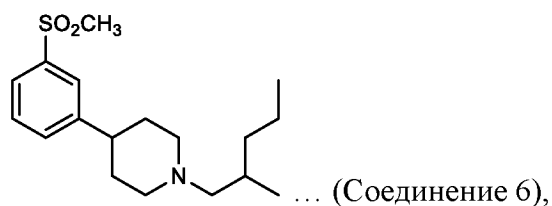
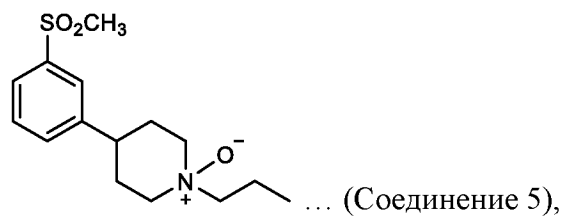
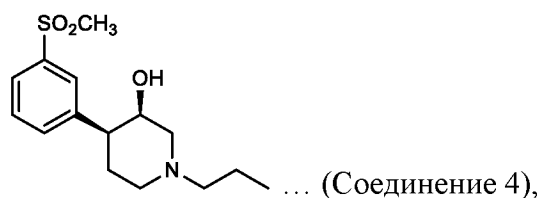
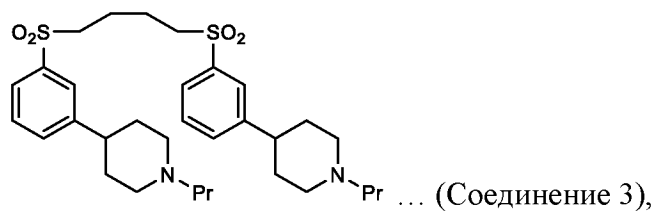
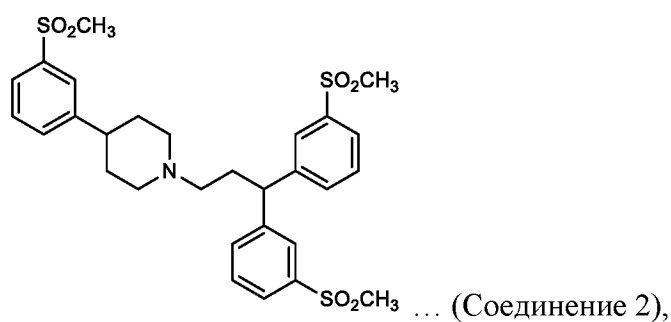
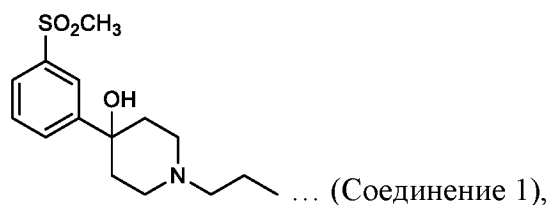
Фиг. 13. Синергический эффект придопидина и соединения 1 на высвобождение BDNF из клеток B104. Клетки нейробластомы B104 инкубировали в течение 5 дней с исследуемыми соединениями, и уровни BDNF оценивали с помощью ELISA in situ. Один придопидин в концентрации 0,01 мкМ увеличивал секрецию BDNF на 3,4%. Одно соединение 1 в концентрации 1 мкМ увеличивало секрецию BDNF на 12,5%. Придопидин и соединение 1 вместе увеличивали секрецию BDNF на 53,1%, что превышает суммарный эффект обоих соединений, вводимых по отдельности.

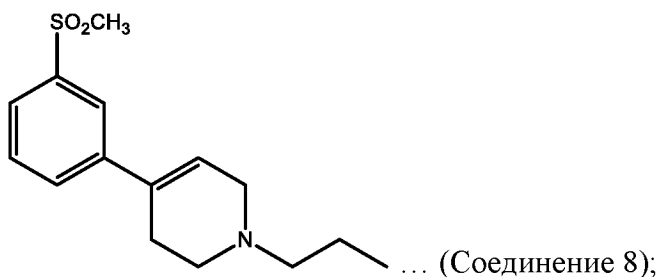
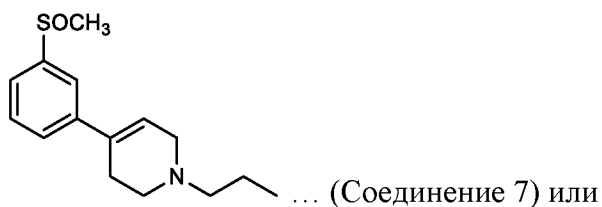
Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении предлагается способ уменьшения тревоги и/или депрессии у нуждающегося в этом субъекта, включающий периодическое введение

субъекту фармацевтической композиции, содержащей количества придопидина и его аналогов (=описанные здесь соединения 1-8), эффективные для уменьшения тревоги и/или депрессии у субъекта.

В настоящем изобретении предлагается способ уменьшения тревоги и/или депрессии у нуждающегося в этом субъекта, включающий периодическое введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно из соединений 1- 8:





или его фармацевтически приемлемую соль, эффективной для уменьшения тревоги и/или депрессии у субъекта.

В соответствии с другими воплощениями, описанные в настоящем документе способы, использующие композицию, содержащую придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно из соединений 1-8 или его фармацевтически приемлемую соль, включают уменьшение тревоги и/или депрессии посредством модуляции 51R.

В соответствии с одним воплощением способ уменьшает тревогу у субъекта. В частном случае осуществления тревогу измеряют с помощью опросника состояния-признаков тревоги (STAI), шкалы краткой оценки проблемного поведения (PBA-S), графика исследования страха, опросника тревоги Бека (BAI), краткой шкалы страха негативной оценки - BFNE, шкала клинической диагностики посттравматического стрессового расстройства (CAPS), ежедневной оценка симптомов – тревога, генерализованное тревожное расстройство 7 (GAD-7), шкалы тревоги Гамильтона (HAM-A), госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS-A), шкалы социальной тревоги Лейбовица (LSAS), шкалы общей тяжести тревоги и нарушений (OASIS), шкалы паники и агорафобии (PAS), шкалы тяжести панического расстройства (PDSS), шкалы симптомов посттравматического стрессового расстройства (PTSD) – версия для самоотчета, опросника социальной фобии (SPIN), опросника для скрининга травм, шкалы обсессивно-компульсивного расстройства Йеля-Брауна (Y-BOCS) или шкалы самооценки тревоги Зунга.

В соответствии с воплощением тревога уменьшается по меньшей мере на один пункт.

В соответствии с другим воплощением, способ уменьшает депрессию у субъекта. В частном случае депрессию измеряют с помощью шкалы для оценки депрессии Гамильтона (HAM-D), опросника депрессии Бека (BDI), шкалы безнадежности Бека,

шкалы депрессии Центра эпидемиологических исследований (CES-D), опросника здоровья пациента, шкалы депрессии Центра эпидемиологических исследований для детей (CES-DC), клинически полезной шкалы результатов депрессии, шкалы диагностики депрессии, Эдинбургской шкалы послеродовой депрессии (EPDS), шкалы симптоматики депрессии, гериатрической шкалы депрессии (GDS), госпитальной шкалы тревоги и депрессии, шкалы подростковой депрессии Катчера (KADS), опросника большой депрессии (MDI), шкалы для оценки депрессии Монгмери-Асберга (MADRS), опросника настроения и чувств (MFQ), шкалы самооценки депрессии Цунга или Корнелльской шкалы депрессии при деменции (CSDD).

В частном случае депрессия уменьшается по меньшей мере на один пункт.

В соответствии с другим воплощением субъект страдает тревожным расстройством. В частном случае тревожное расстройство представляет собой генерализованное тревожное расстройство (GAD), паническое расстройство, фобическое расстройство, социальную фобию, агорафобию или расстройства, связанные с травмой и стрессом. В соответствии с дополнительным воплощением, расстройства, связанные с травмой и стрессом, представляют собой острое стрессовое расстройство (ASD) или посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD).

В соответствии с другим воплощением субъект страдает депрессивным расстройством. В частном случае депрессивное расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство, персистирующее депрессивное расстройство, предменструальное дисфорическое расстройство, другое депрессивное расстройство, депрессивное расстройство, вызванное другим заболеванием, депрессивное расстройство, вызванное веществами/лекарствами, перинатальную депрессию, депрессию, начинающуюся при родах, сезонное аффективное расстройство или психотическую депрессию.

В частном случае субъект страдает нейродегенеративным заболеванием. В соответствии с другим воплощением субъект страдает болезнью Хантингтона. В соответствии с дополнительным воплощением субъект страдает болезнью Хантингтона 1-й или 2-й стадии. В соответствии с одним воплощением, субъект страдает болезнью Хантингтона 1-й стадии. В соответствии с другим воплощением, субъект страдает болезнью Хантингтона 2-й стадии.

В соответствии с другим воплощением, субъект страдает болезнью Хантингтона на ранней стадии.

В частном случае субъект имеет не менее 36 CAG-повторов в гене хантингина. В соответствии с другим воплощением субъект имеет более 44 CAG-повторов в гене

хантингтина.

В соответствии с некоторыми воплощениями субъект находится в предсимптоматическом состоянии. В соответствии с другими воплощениями у субъекта проявляются симптомы.

В соответствии с одним воплощением способ включает снижение тревоги у субъекта, страдающего болезнью Хантингтона на ранней стадии.

В соответствии с другим воплощением способ включает снижение депрессии у субъекта, страдающего одним из следующих заболеваний: болезнь Хантингтона стадии 1, болезнь Хантингтона стадии 2, болезнь Хантингтона стадии 3, болезнь Хантингтона стадии 4 и болезнь Хантингтона стадии 5.

В частном случае субъект является человеком.

В частном случае периодическое введение осуществляют перорально.

В частном случае субъекту вводят от 22,5 до 315 мг придопидина в сутки. В соответствии с другим воплощением, субъекту вводят 22,5 мг, 45 мг, 67,5 мг, 90 мг, 100 мг, 112,5 мг, 125 мг, 135 мг, 150 мг, 180 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг или 315 мг придопидина в сутки.

В частном случае порцию придопидина вводят в разовой дозе 22,5 мг, 45 мг, 67,5 мг, 90 мг, 100 мг, 112,5 мг, 125 мг, 135 мг, 150 мг, 180 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг или 315 мг придопидина.

В соответствии с другими воплощениями композицию, содержащую придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно из соединений 1-8 или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способах по данному изобретению вводят в суточной дозе от 0,5 до 315 мг придопидина или его фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с другим воплощением пероральную однократную лекарственную форму вводят в суточной дозе 0,5-10 мг придопидина или его фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с другим воплощением пероральную однократную лекарственную форму вводят в суточной дозе 10-22,5 мг придопидина или его фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с другим воплощением пероральную однократную лекарственную форму вводят в суточной дозе 22,5-315 мг придопидина или его фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с другим воплощением пероральную однократную лекарственную форму вводят в суточной дозе 10-315 мг придопидина или его фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с другим воплощением пероральную однократную лекарственную форму вводят в суточной дозе 0,5-50 мг придопидина или его фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с другим воплощением пероральную однократную лекарственную форму вводят в суточной

дозе 22,5-315 мг придопидина или его фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с другим воплощением пероральную однодозовую лекарственную форму вводят в суточной дозе 45-250 мг придопидина или его фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с другим воплощением пероральную однодозовую лекарственную форму вводят в суточной дозе 45-135 мг придопидина или его фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с другим воплощением пероральную однодозовую лекарственную форму вводят в суточной дозе 90-135 мг придопидина или его фармацевтически приемлемой соли.

В частном случае разовую дозу вводят один раз в сутки.

В соответствии с другим воплощением фармацевтическую композицию вводят в течение по меньшей мере 2 недель. В соответствии с другим воплощением фармацевтическую композицию вводят в течение от 2 недель до 6 недель. В соответствии с другим воплощением фармацевтическую композицию вводят в течение от 2 недель до 8 недель. В соответствии с другим воплощением фармацевтическую композицию вводят в течение от 2 недель до 12. В соответствии с другим воплощением фармацевтическую композицию вводят в течение более 26 недель, по меньшей мере 52 недели, по меньшей мере 54 недели, по меньшей мере 78 недель, по меньшей мере 104 недели или более.

В частном случае разовую дозу вводят более одного раза в сутки. В соответствии с другим воплощением, разовую дозу вводят два раза в сутки.

В частном случае придопидин находится в форме гидрохлорида придопидина.

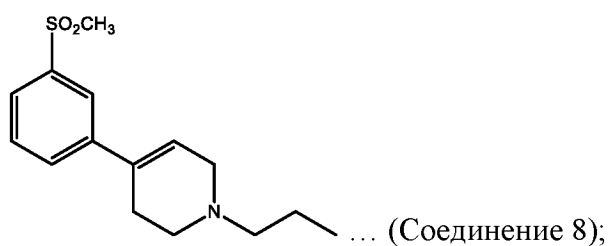
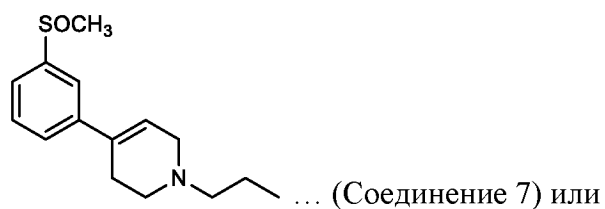
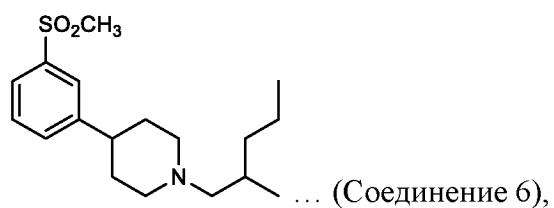
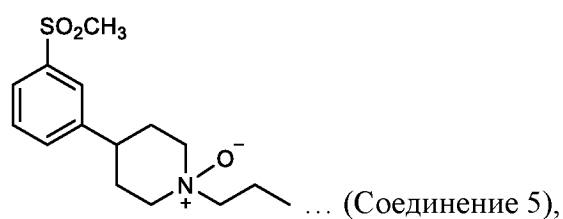
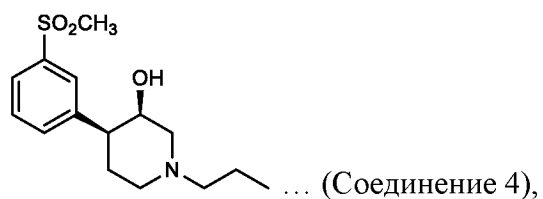
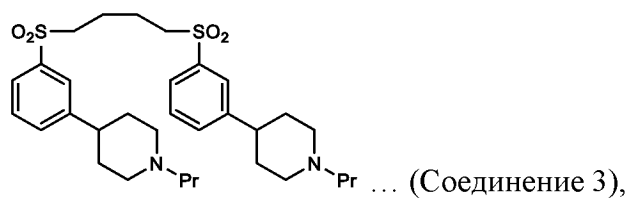
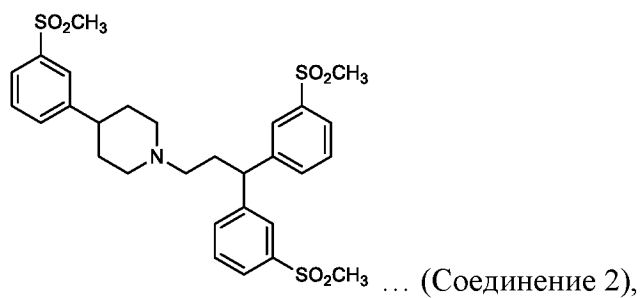
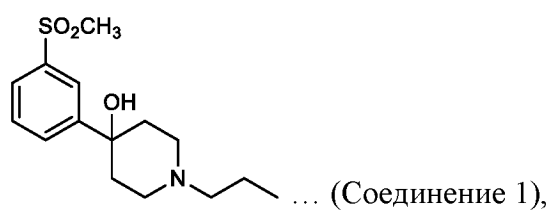
В соответствии с одним воплощением тревога и/или депрессия уменьшаются по меньшей мере в течение 12 месяцев.

В изобретении также предлагается придопидин для применения для уменьшения тревоги и/или депрессии у субъекта.

В соответствии с воплощением у субъекта диагностирована только тревога. В соответствии с другим воплощением субъект испытывает по меньшей мере один симптом тревоги, где по меньшей мере один симптом включает беспокойство, учащенное сердцебиение, гипервентиляцию, обильное потоотделение, подергивание мышц, слабость, вялость, бессонницу, тошноту, повторяющееся поведение или любую их комбинацию.

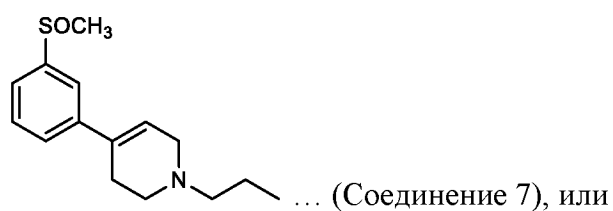
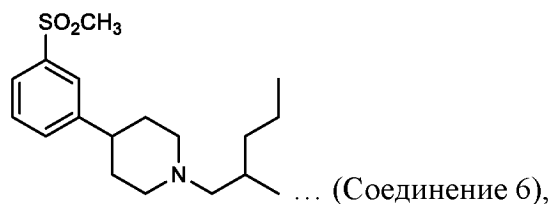
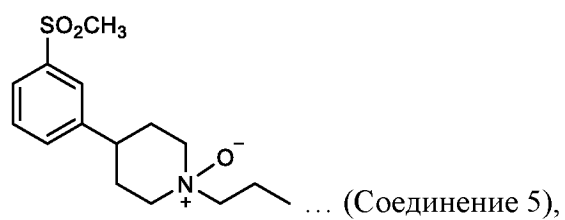
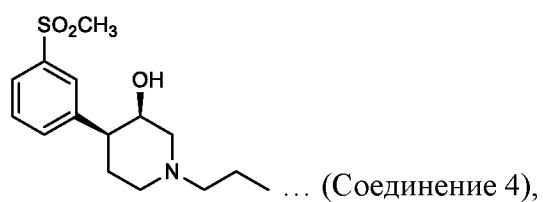
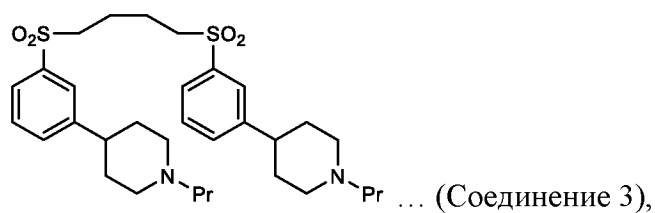
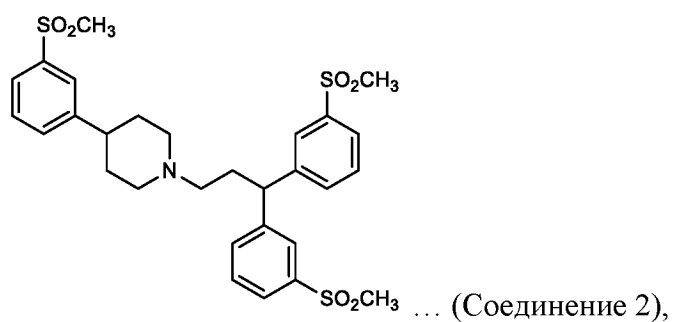
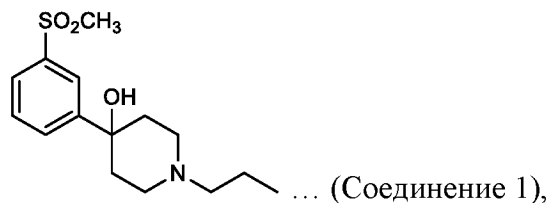
В частном случае у субъекта диагностирована только депрессия. В соответствии с другим воплощением субъект испытывает по меньшей мере один симптом депрессии, где по меньшей мере один симптом депрессии включает подавленное настроение, ангедонию, низкий уровень энергии, чувство вины, психомоторную заторможенность, возбуждение, суицидальные мысли, плохую концентрацию и нерешительность или любую их комбинацию.

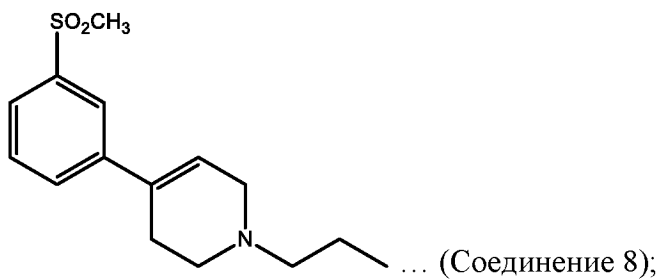
В изобретении также предлагается придопидин или его фармацевтически приемлемая соль и по меньшей мере одно из соединений 1-8:



или его фармацевтически приемлемая соль для производства лекарственного препарата для уменьшения тревоги и/или депрессии у субъекта.

В изобретении также предлагается фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество придопидина или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного из соединений 1-8:





или его фармацевтически приемлемой соли для уменьшения тревоги и/или депрессии у субъекта

В изобретении также предлагается фармацевтическая композиция, содержащая придопидин, для применения для уменьшения тревоги и/или депрессии у субъекта.

В изобретении дополнительно предлагается способ модуляции экспрессии генов у субъекта, страдающего болезнью Хантингтона, включающий введение количества придопидина, эффективного для модуляции экспрессии генов, как описано в данной заявке.

В изобретении дополнительно предлагается способ прогнозирования клинического ответа на терапию придопидином у субъекта, страдающего болезнью Хантингтона, способ, содержит оценку экспрессии биомаркера у субъекта, чтобы прогнозировать клинический ответ на придопидин, где биомаркером является ген, как описано в этой заявке.

В соответствии с одним воплощением, способ дополнительно содержит прогнозирование положительного клинического ответа на придопидин, если биомаркер у субъекта активирован.

В соответствии с другим воплощением, способ дополнительно содержит прогнозирование положительного клинического ответа на придопидин, если биомаркер у субъекта подавлен.

В соответствии с одним воплощением субъект идентифицируется как реагирующий на придопидин, если уровень экспрессии биомаркера выше эталонного значения. В соответствии с другим воплощением субъект идентифицируют как реагирующий на придопидин, если уровень экспрессии биомаркера ниже эталонного значения.

В соответствии с другим воплощением, если субъект идентифицирован как реагирующий на придопидин, ему после этого вводят фармацевтическую композицию, содержащую придопидин.

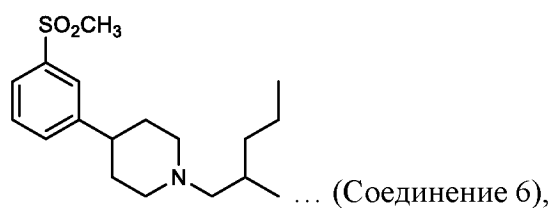
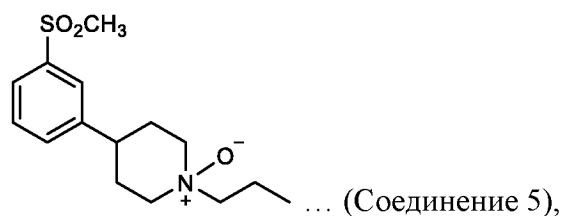
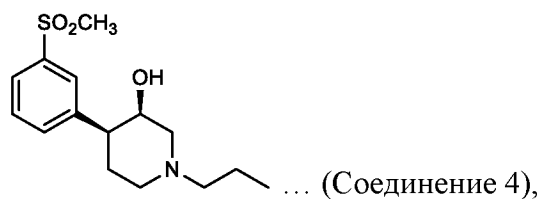
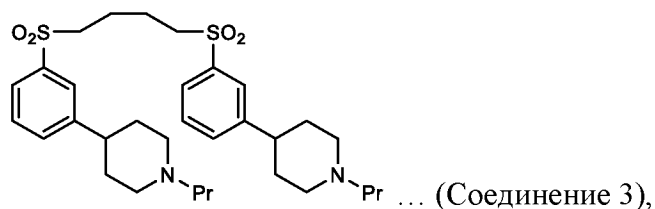
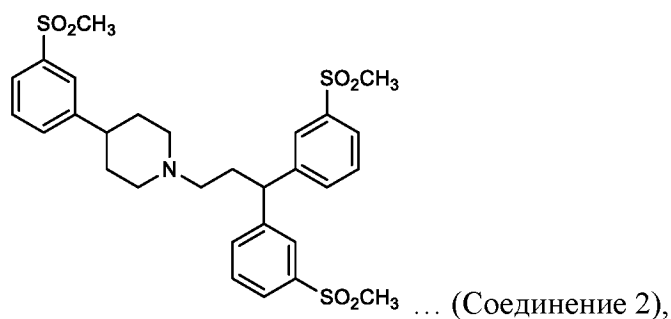
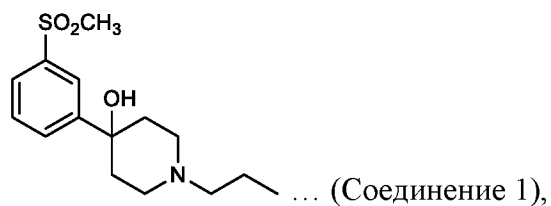
Комбинации вышеописанных воплощений также входят в объем изобретения.

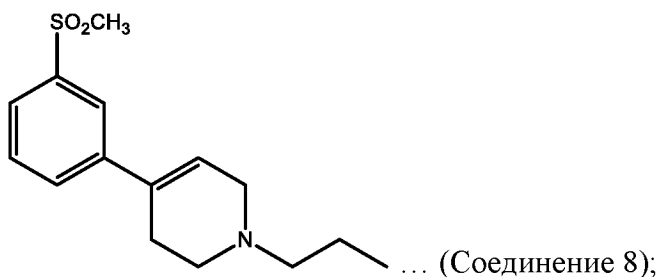
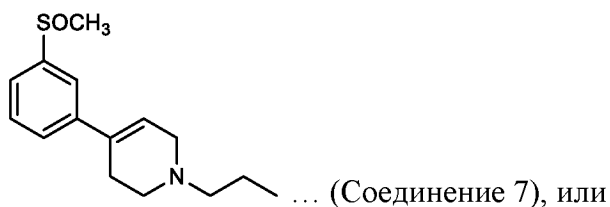
Для вышеописанных воплощений каждое воплощение, раскрытое в настоящем документе, рассматривается как применимое к каждому из других раскрытых

воплощений. Например, элементы, перечисленные в воплощениях способа, могут быть использованы в воплощениях фармацевтической композиции, упаковки и применения, описанных в настоящем документе, и наоборот.

Фармацевтическая композиция для применения в способах по данному изобретению

В соответствии с некоторыми воплощениями в способах по настоящему изобретению используется фармацевтическая композиция, содержащая придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно из соединений 1-8:





или его фармацевтически приемлемая соль.

В соответствии с другими воплощениями в способах по настоящему изобретению применяется фармацевтическая композиция, содержащая придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

В соответствии с другими воплощениями в способах по настоящему изобретению применяется фармацевтическая композиция, содержащая придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и соединение 2 или его фармацевтически приемлемую соль.

В соответствии с другими воплощениями в способах по настоящему изобретению применяется фармацевтическая композиция, содержащая придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и соединение 3 или его фармацевтически приемлемую соль.

В соответствии с другими воплощениями в способах по настоящему изобретению применяется фармацевтическая композиция, содержащая придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и соединение 4 или его фармацевтически приемлемую соль.

В соответствии с другими воплощениями в способах по настоящему изобретению применяется фармацевтическая композиция, содержащая придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и соединение 5 или его фармацевтически приемлемую соль.

В соответствии с другими воплощениями в способах по настоящему изобретению применяется фармацевтическая композиция, содержащая придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и соединение 6 или его фармацевтически приемлемую соль.

В соответствии с другими воплощениями в способах по настоящему изобретению

применяется фармацевтическая композиция, содержащая придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и соединение 7 или его фармацевтически приемлемую соль.

В соответствии с другими воплощениями в способах по настоящему изобретению применяется фармацевтическая композиция, содержащая придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и соединение 8 или его фармацевтически приемлемую соль.

В соответствии с другими воплощениями в способах по настоящему изобретению применяется фармацевтическая композиция, содержащая придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно из соединения 1, соединения 4, их фармацевтически приемлемой соли или их комбинации.

В соответствии с другими воплощениями в способах по настоящему изобретению применяется фармацевтическая композиция, содержащая придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

В соответствии с другими воплощениями в способах по настоящему изобретению применяется фармацевтическая композиция, содержащая придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и соединение 4 или его фармацевтически приемлемую соль.

В соответствии с другими воплощениями в способах по настоящему изобретению применяется фармацевтическая композиция, содержащая придопидин или его фармацевтически приемлемую соль, соединение 1 и соединение 4 или его фармацевтически приемлемую соль.

В соответствии с другими воплощениями в способах по настоящему изобретению применяется фармацевтическая композиция, содержащая соль придопидина, где соль представляет собой гидрохлорид, гидробромид, нитрат, перхлорат, фосфат, сульфат, формиат, ацетат, аконат, аскорбат, бензолсульфонат, бензоат, циннамат, цитрат, эмбонат, энантат, fumarat, глутамат, гликолят, лактат, малеат, малонат, манделат, метансульфонат, нафталин-2-сульфонат, фталат, салицилат, сорбат, стеарат, сукцинат, тартрат или толуол-п-сульфонат.

В соответствии с другими воплощениями в способах по данному изобретению используется фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одну из солей соединений 1-8, где соль представляет собой гидрохлорид, гидробромид, нитрат, перхлорат, фосфат, сульфат, формиат, ацетат, аконат, аскорбат, бензолсульфонат, бензоат, циннамат, цитрат, эмбонат, энантат, fumarat, глутамат, гликолят, лактат, малеат, малонат,

манделат, метансульфонат, нафталин-2-сульфонат, фталат, салицилат, сорбат, стеарат, сукцинат, тартрат или толуол-п-сульфонат.

В соответствии с другими воплощениями в способах по данному изобретению используется фармацевтическая композиция, где композиция представляет собой однодозовую лекарственную форму для перорального введения, содержащую от 0,5 до 315 мг придопидина или его фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с другими воплощениями однодозовая лекарственная форма для перорального введения содержит от 0,5 до 10 мг придопидина. В соответствии с другими воплощениями однодозовая лекарственная форма для перорального введения содержит от 10 до 22,5 мг придопидина. В соответствии с другими воплощениями однодозовая лекарственная форма для перорального введения содержит от 22,5 до 45 мг придопидина. В соответствии с другими воплощениями однодозовая лекарственная форма для перорального введения содержит от 45 до 250 мг придопидина. В соответствии с другими воплощениями однодозовая лекарственная форма для перорального введения содержит от 45 до 135 мг придопидина. В соответствии с другими воплощениями однодозовая лекарственная форма для перорального введения содержит от 90 до 315 мг придопидина.

В соответствии с другими воплощениями в способах по данному изобретению используется фармацевтическая композиция, содержащая придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно из соединений 1-8 или его фармацевтически приемлемую соль, где массовое соотношение между придопидином и по меньшей мере одним из соединений 1-8 находится в диапазоне от 1:0,001 до 1:0,1. В соответствии с другими воплощениями массовое соотношение между придопидином и по меньшей мере одним из соединений 1-8 находится в диапазоне от 1:0,005 до 1:0,1. В соответствии с другими воплощениями массовое соотношение между придопидином и по меньшей мере одним из соединений 1-8 находится в диапазоне от 1:0,001 до 1:0,005.

В соответствии с другими воплощениями концентрация соединений 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 или их фармацевтически приемлемых солей в композиции составляет от 0,001% мас./мас. до 10% мас./мас. В соответствии с другими воплощениями концентрация соединений 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 или их фармацевтически приемлемых солей в композиции составляет от 0,001% мас./мас. до 0,05% мас./мас. В соответствии с другими воплощениями концентрация соединений 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 или их фармацевтически приемлемых солей в композиции составляет от 0,001% мас./мас. до 0,5% мас./мас. В соответствии с другими воплощениями концентрация соединений 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 или их фармацевтически приемлемых солей в композиции составляет от 0,001% мас./мас. до 0,15% мас./мас. В соответствии с другими воплощениями концентрация соединений 1,

2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 или их фармацевтически приемлемых солей в композиции составляет от 0,01% мас./мас. до 0,15% мас./мас. В соответствии с другими воплощениями концентрация соединений 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 или их фармацевтически приемлемых солей в композиции составляет от 0,01% мас./мас. до 0,5% мас./мас. В соответствии с другими воплощениями концентрация соединений 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 или их фармацевтически приемлемых солей в композиции составляет от 0,01% мас./мас. до 1% мас./мас.

Хотя соединения для применения по изобретению можно вводить в виде исходного соединения, в фармацевтическую композицию предпочтительно вводить активные ингредиенты, возможно в форме физиологически приемлемых солей, вместе с одним или несколькими адъювантами, вспомогательными веществами, носителями, буферами, разбавителями и/или другими обычными фармацевтическими вспомогательными веществами. В соответствии с воплощением в изобретении предлагаются фармацевтические композиции, содержащие активные соединения или их фармацевтически приемлемые соли или производные вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями и, возможно, с другими терапевтическими и/или профилактическими ингредиентами, известными и используемыми в данной области. Носители должны быть «приемлемыми» в том смысле, что они совместимы с другими ингредиентами состава и не наносят вред для его получателя.

Фармацевтическую композицию по изобретению можно вводить любым удобным способом, который подходит для желаемой терапии. Предпочтительные способы введения включают пероральное введение, в частности, в таблетках, капсулах, драже, порошке или в жидкой форме, и парентеральное введение, в частности, кожную, подкожную, внутримышечную или внутривенную инъекцию. Фармацевтическая композиция для применения в способах по настоящему изобретению представляет собой пероральную однократную лекарственную форму в виде таблетки, капсулы, пилюли, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии.

Термины

В настоящем документе и при условии, что не указано иное, каждый из следующих терминов имеет определение, приведенное ниже.

Используемый здесь термин «введение субъекту» означает введение, выдачу или назначение лекарственных препаратов, лекарств или медикаментов субъекту для облегчения, излечения или уменьшения симптомов, связанных с заболеванием, нарушением или состоянием, например, патологическим состоянием. Пероральное введение представляет собой один из способов введения субъекту рассматриваемых

соединений.

Используемый здесь термин «количество» или «доза» придопидина, в миллиграммах, означает количество миллиграммам придопидина (4-[3-(метилсульфонил)фенил]-1-пропилпиперидина), присутствующего в препарате, независимо от формы приготовления. Например, однодозовая лекарственная форма, содержащая «90 мг придопидина», означает, что количество основания придопидина в препарате составляет 90 мг, независимо от формы препарата. Так, в форме соли, например, гидрохлоридной соли придопидина, масса солевой формы, необходимой для обеспечения дозы 90 мг придопидина, будет больше 90 мг из-за присутствия соли.

Используемые здесь термины «разовая доза», «разовые дозы» и «однодозовая(ые) лекарственная(ые) форма(ы)» означают порцию/порции для разового введения одного лекарственного препарата.

Используемый здесь термин «около» в контексте численного значения или диапазона означает $\pm 10\%$ от указанного или заявленного численного значения или диапазона.

Используемый здесь термин «эффективный» как, например, при описании количества, эффективного для достижения цели, означает количество компонента, достаточное для получения указанного терапевтического ответа без чрезмерных нежелательных побочных эффектов (таких как токсичность, раздражение или аллергическая реакция), с учетом разумного соотношения польза/риск при использовании в соответствии с настоящим изобретением. Например, это может быть количество, эффективное для лечения когнитивного дефицита. Конкретное эффективное количество варьируется в зависимости от таких факторов, как конкретное состояние, которое лечат, физическое состояние пациента, тип подлежащего лечению млекопитающего, продолжительность лечения, характер сопутствующей терапии (при наличии) и конкретные используемые лекарственные формы, а также структура соединений или их производных

Используемый здесь термин «лечить» или «лечение» включает, например, подавление, регрессию или остановку расстройства и/или заболевания, например, депрессии, или облегчение, ослабление, подавление, ингибирование, уменьшение тяжести, устранение или фактическое устранение или улучшение симптома заболевания или расстройства.

Используемый здесь термин «подавление» прогрессирования заболевания или осложнений заболевания у субъекта означает предотвращение, задержку или уменьшение прогрессирования заболевания и/или осложнений заболевания у субъекта. Оно включает,

например, задержку прогрессирования одного или более симптомов у субъекта, включая, без ограничений, задержку прогрессирования: когнитивных нарушений, умственной отсталости, неспособности к обучению (например, трудности в обучении новым навыкам), задержки развития (например, не сидит, не ходит и не разговаривает одновременно, как другие дети того же возраста), социальных и поведенческих проблем (например, установление зрительного контакта, тревоги, трудности с концентрацией внимания, хлопанье в ладоши, действия и разговоры без размышлений и чрезмерная активность), тревоги и гиперактивного поведения, повышенной чувствительности к сенсорным раздражителям, измененной функции желудочно-кишечного тракта, симптомов аутизма (например, застенчивость, плохой зрительный контакт и социальная тревога, проявляющаяся в легких случаях маханием руками, кусанием рук и в тяжелых случаях персеверацией речи), дефицита внимания и гиперактивности, поведенческих расстройств (например, раздражительность, агрессия и самотравмирующее поведение), судорог, обсессивно-компульсивного поведения и измененной функции желудочно-кишечного тракта.

В соответствии с некоторыми воплощениями симптомы тревоги включают, без ограничений, беспокойство, учащенное сердцебиение, гипервентиляцию, обильное потоотделение, подергивание мышц, слабость, вялость, бессонницу, тошноту, повторяющееся поведение или любую их комбинацию.

В соответствии с некоторыми воплощениями симптомы депрессии включают, без ограничений, подавленное настроение, ангедонию, низкий уровень энергии, чувство вины, психомоторную заторможенность, возбуждение, суицидальные мысли, плохую концентрацию, нерешительность или любую их комбинацию.

«Фармацевтически приемлемый носитель» означает носитель или вспомогательное вещество, подходящее для применения у людей и/или животных без неоправданных нежелательных побочных эффектов (таких как токсичность, раздражение и аллергическая реакция), с учетом разумного соотношения польза/риск. Это может быть фармацевтически приемлемый растворитель, суспендирующий агент или носитель для доставки рассматриваемых соединений субъекту.

Используемый здесь термин «придопидин» означает основание придопидина или его фармацевтически приемлемую соль, или его производные, например, обогащенную дейтерием версию придопидина и солей. Примеры придопидина и солей, обогащенных дейтерием, и способы их получения можно найти в публикациях заявок США № 2013-0197031, 2016-0166559 и 2016-0095847, полное содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

В соответствии с некоторыми воплощениями придопидин представляет собой фармацевтически приемлемую соль, такую как соль HCl или соль тартрата. Предпочтительно, в любых воплощениях, как описано здесь, придопидин находится в форме его соли гидрохлорида.

«Обогащенный дейтерием» означает, что содержание дейтерия в любом соответствующем сайте соединения больше, чем содержание дейтерия, естественно встречающегося в этом сайте в определенном количестве соединения. Естественное распределение дейтерия составляет около 0,0156%. Таким образом, в «обогащенном дейтерием» соединении содержание дейтерия в любом из его соответствующих сайтов составляет более 0,0156% и может варьироваться от более чем 0,0156% до 100%. Соединения, обогащенные дейтерием, могут быть получены путем обмена водорода на дейтерий или синтеза соединения с использованием исходных материалов, обогащенных дейтерием.

Однодозовая лекарственная форма может быть приготовлена для пероральных лекарственных форм, таких как таблетки, капсулы, пилюли, порошки и гранулы. Однодозовая лекарственная форма может быть приготовлена для внутривенных лекарственных форм.

Фармацевтически приемлемые соли

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

«Его соль» означает соль рассматриваемого соединения, которое было модифицировано путем получения кислотных или щелочных солей соединения. Термин «фармацевтически приемлемая соль» в этом отношении относится к относительно нетоксичной соли присоединения неорганической и органической кислоты или основания к соединению по настоящему изобретению, подходящему для фармацевтического использования. Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены способами, хорошо известными и описанными в данной области. Одним из способов получения такой соли является обработка соединения по настоящему изобретению неорганическим основанием.

Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, без ограничения, нетоксичные соли присоединения неорганических и органических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, нитрат, перхлорат, фосфат, сульфат, формиат, ацетат, аконат, аскорбат, бензолсульфонат, бензоат, циннамат, цитрат, эмбонат, энантат, фумарат,

глутамат, гликолят, лактат, малеат, малонат, манделат, метансульфонат, нафталин-2-сульфонат, фталат, салицилат, сорбат, стеарат, сукцинат, тартрат, толуол-п-сульфонат и т.п. Такие соли могут быть получены способами, хорошо известными и описанными в данной области техники.

Шкалы для оценки тревоги

Перечисленные здесь шкалы для оценки тревоги известны специалистам в данной области техники. Например, шкала тревоги Бека (BAI) представляет собой способ измерения тревоги, состоящий из 21 пункта, которые суммируются для получения общего балла от 0 до 63, где балл от 0 до 9 обычно считается нормальным или отсутствием тревоги; оценка 10–18 обычно считается легкой или умеренной степенью тревоги; оценка 19–29 обычно считается средней или тяжелой степенью тревоги; а оценка 30–63 обычно считается серьезной степенью тревоги (Julian 2011). Еще одна шкала оценки тревоги — это Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS-A), состоящая из 7 пунктов (Julian 2011). Эта шкала оценивает общие параметры тревоги и может использоваться для выявления и количественной оценки выраженности симптомов тревоги (Julian, 2011). Общий балл по шкале HADS-A может варьироваться от 0 до 21, и для интерпретации баллов рекомендуются следующие рекомендации: 0–7 — норма или отсутствие тревоги, 8–10 — легкая тревога, 11–14 — умеренная тревога и 12–21 тяжелая тревога (Julian, 2011 г.). Другие шкалы для оценки тревоги описаны в работах Spitzer 2006, Hamilton 1959, Leary 1983, Heimberg 1999, Norman 2006, Zigmond 1983 и Connor 2000.

Используемый здесь термин «снижение тревоги по меньшей мере на один пункт» означает, что тревога пациента, измеренная по меньшей мере по одной из конкретных шкал оценки тревоги, уменьшается. Например, STAI представляет собой шкалу оценки тревоги, состоящую из двух подтестов: Шкалу состояния тревоги (S-тревоги) и Шкалу личностной тревоги (Т-тревоги) (Julian 2011). Диапазон баллов для каждого подтеста составляет 20–80, причем более высокий балл указывает на более выраженную тревога (Julian, 2011). Таким образом, субъект получает от 40 до 160 баллов после завершения оценки по STAI. Тревога субъекта уменьшается по меньшей мере на один пункт, если показатель STAI субъекта уменьшается на 1 балл или более.

Тревогу пациента также можно измерить с помощью одной из следующих шкал оценки тревоги: опросник состояния-признаков тревоги (STAI), график исследования страха, опросник тревоги Бека (BAI), краткая шкала страха негативной оценки - VFNE, шкала клинической диагностики PTSD (CAPS), ежедневная оценка симптомов – тревога, генерализованное тревожное расстройство 7 (GAD-7), шкала тревоги Гамильтона (HAM-A), Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS-A), шкала социальной тревоги

Лейбовица (LSAS), шкала общей тяжести тревоги и нарушений (OASIS), шкала паники и агорафобии (PAS), шкала тяжести панического расстройства (PDSS), шкала симптомов PTSD – версия для самоотчета, опросник социальной фобии (SPIN), опросник для скрининга травм, шкала обсессивно-компульсивного расстройства Йеля-Брауна (Y-BOCS) или шкала самооценки тревоги Зунга.

Шкалы для оценки депрессии

Перечисленные здесь шкалы для оценки депрессии известны специалистам в данной области. Например, Шкала оценки депрессии Гамильтона (HAM-D) может использоваться для определения уровня депрессии пациента. В шкале HAM-D указан 21 пункт, но оценка основывается на первых 17 пунктах, из которых 0–6 считаются нормой, 7–17 — легкой депрессией, 18–24 — умеренной депрессией, 25 и выше — тяжелой депрессией (Cusin 2009). Другие шкалы для оценки депрессии описаны в работах Vech 2001, Vech 2006, Strick 2001 и Cusin 2009.

Используемый здесь термин «снижение депрессии по меньшей мере на один пункт» означает, что депрессия пациента, измеренная по меньшей мере по одной из конкретных шкал оценки депрессии, уменьшается. Например, в рассмотренной выше шкале HAM-D депрессия субъекта уменьшается по меньшей мере на один пункт, если показатель HAM-D субъекта уменьшается на 1 балл или более.

Депрессию пациента также можно измерить с помощью одной из следующих шкал оценки депрессии: шкала оценки депрессии Гамильтона (HAM-D), опросник депрессии Бека (BDI), шкала безнадежности Бека, шкала депрессии Центра эпидемиологических исследований (CES-D), опросник здоровья пациента, шкала депрессии Центра эпидемиологических исследований для детей (CES-DC), клинически полезная шкала результатов депрессии, шкала диагностики депрессии, Эдинбургская шкала послеродовой депрессии (EPDS), шкала симптоматики депрессии, гериатрическая шкала депрессии (GDS), Госпитальная шкала тревоги и депрессии, шкала подростковой депрессии Катчера (KADS), опросник большой депрессии (MDI), шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS), опросник настроения и чувств (MFQ), шкала самооценки депрессии Цунга или Корнелльская шкала депрессии при деменции (CSDD).

Тест PBA-S

В соответствии с другим воплощением, PBA-S является мерой оценки депрессии и тревоги.

Краткая форма оценки проблемного поведения при болезни Хантингтона (PBA-S) представляет собой интервью, разработанное специально для оценки тяжести и частоты поведенческих отклонений при HD. PBA-S включает поведенческие оценки подавленного

настроения, тревоги, апатии и раздражительности. Эта шкала широко используется в клинических испытаниях HD и рекомендуется в качестве меры скрининга поведенческих симптомов, включая депрессию и тревогу (Mestre et al, MDS 2016).

Из-за выраженности психиатрических симптомов при HD было рекомендовано использовать форму PBA-S во всех исследованиях HD с любой потребностью в поведенческой оценке в качестве исчерпывающего скрининга наиболее распространенных психиатрических симптомов при HD (Craufurd 2001, Kingma 2008). PBA-S также включает вопросы, касающиеся суицидального поведения, которое вызывает особую озабоченность при HD. PBA-S основаны на том же наборе основных поведенческих симптомов, что и вопросы поведенческого опросника UHDRS, которые ранее глобально использовались в качестве психиатрической оценки в большинстве исследований HD. PBA-S характеризуется более подробными вопросами и более конкретными рекомендациями по администрированию и подсчету очков.

PBA-S представляет собой краткое полуструктурированное интервью, охватывающее наиболее распространенные поведенческие и психиатрические проявления HD. Интервью не ограничивается одной конструкцией, а скорее охватывает несколько широких доменов симптомов, имеющих отношение к HD и содержащих 11 пунктов: плохое настроение, суицидальные мысли, тревогу, раздражительность, гнев/агрессивное поведение, потерю мотивации, персеверативное мышление или поведение, обсессивно-компульсивное поведение, параноидальное мышление, галлюцинации, предполагающее дезориентацию поведение. Каждый симптом оценивается по степени тяжести по 5-балльной шкале в соответствии с подробными критериями оценки, которые примерно соответствуют следующему: 0 = «совсем нет»; 1 = несущественный; 2 = мягкий; 3 = умеренный (нарушение повседневной деятельности) и 4 = тяжелый или невыносимый. Каждый симптом также оценивается по частоте по 5-балльной шкале следующим образом: 0 = симптом отсутствует; 1 = менее одного раза в неделю; 2 = по меньшей мере один раз в неделю; 3 = большинство дней (вплоть до и включая какое-то время ежедневно); и 4 = весь день целиком каждый день. Баллы тяжести и частоты перемножаются, чтобы получить общий «балл PBA» для каждого симптома.

Надежность шкалы PBA-S для оценки поведенческих проблем у пациентов с HD была изучена у 732 пациентов обзорного исследования TRACK-HD. Это исследование предоставляет убедительные доказательства того, что PBA-S является надежным инструментом для оценки депрессивного настроения, тревоги и связанных с апатией поведенческих проблем при HD (Callaghan et al, J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2015).

Надежность PBA-S для оценки поведенческих проблем при HD была также

исследована у 152 пациентов с HD по сравнению с 56 здоровыми людьми из контрольной группы. Пациенты с HD демонстрировали более выраженную апатию, депрессию и раздражительность, чем контрольная группа. По итогам исследования также сделали вывод, что PBA-S является надежным и чувствительным инструментом для оценки апатии, депрессии и раздражительности (Kingma et al, Gen Hosp Psychiatry. 2008).

В помощь эффективной разработке новых исследований HD, Национальный институт неврологических расстройств и инсульта (NINDS) опубликовал рекомендации по выбору метода измерения при HD. NINDS рекомендовал для поведенческих оценок использовать шкалу PBA-S, а не поведенческая оценка UHDRS, поскольку PBA-S продемонстрировала надежность и достоверность при HD, а также является чувствительной характеристикой, позволяющей реагировать на изменения HD (Carlozzi et al, J Huntingtons Dis. 2014).

Тест вынужденного плавания (FST)-тест

Тест вынужденного плавания (FST) является одним из наиболее часто используемых тестов для изучения депрессивно-подобного поведения у грызунов. Если поместить грызуна (мышь или крысу) в емкость с водой, он сначала попытается сбежать, но в конечном итоге продемонстрирует неподвижность, что считается отражением степени поведенческого отчаяния. Этот тест широко использовался, поскольку в нем животных подвергают действию стресса, который, как было показано, играет роль в склонности к большой депрессии. Кроме того, показано, что FST характеризует также некоторые факторы, на которые влияет или которые изменяет депрессию у людей, включая изменения в потреблении пищи, нарушения сна и ангедонию, вызванную отменой лекарств. Более того, его чувствительность к широкому спектру антидепрессантов, что делает его подходящим скрининговым тестом, является одной из наиболее важных особенностей, обуславливающих его высокую прогностическую достоверность.

Тест на закапывание шариков

Тест на закапывание шариков — это животная модель, используемая в научных исследованиях для описания поведения, связанного с тревогой или обсессивно-компульсивным расстройством (OCD). Он основан на наблюдении, что крысы и мыши закапывают в свою подстилку как вредные, так и безвредные объекты. Когда грызунов помещают в клетку с шариками, они закапывают шарики. Такое поведение рассматривается как связанное с тревогой или OCD. Когда грызунам вводят лекарства, используемые для лечения тревоги или OCD, количество закопанных шариков уменьшается. Тест также чувствителен к антидепрессантам.

Тест на ультразвуковую вокализацию (USV)

У новорожденных мышей тест на ультразвуковую вокализацию изучали как раннее коммуникативное поведение пары детеныш-мать, а также как признак авersiveного аффективного состояния. Взрослые мыши обоих полов производят сложные паттерны ультразвуковой вокализации в различных экспериментальных/социальных контекстах. Все эти вокализации становятся все более ценным методом анализа поведенческого фенотипирования на протяжении всей жизни мышей, и сообщалось об изменениях ультразвуковых паттернов у нескольких мышинных моделей нарушений развития нервной системы. Этот тест является надежным методом определения анксиолитических свойств исследуемых соединений.

Детали экспериментов

Пример 1. Оценка придопидина на модели болезни Хантингтона (трансгенные мыши YAC128)

Придопидин в настоящее время находится в клинической разработке для лечения болезни Хантингтона (HD) и БАС.

В данном исследовании изучали эффективность и механизм действия придопидина с использованием трансгенной мышинной модели БХ YAC128 (Garcia-Miralles 2016). Придопидин вводили животным, начиная с ранней (возраст 1,5 месяца) или поздней стадии заболевания (возраст 8 месяцев). В когорте раннего лечения животных разделили на две группы, получавшие носитель или 30 мг/кг придопидина в течение 10,5 месяцев. В когорте позднего лечения животных разделили на две группы, получавшие либо 0 мг/кг, либо возрастающую дозу придопидина (10 мг/кг на 1-й неделе, 20 мг/кг на 2-й неделе и 30 мг/кг на 3-8 неделях). Животных, получавших придопидин, оценивали с помощью набора поведенческих тестов. Анализ показывает, что хроническое лечение придопидином улучшает тревожно-подобные и депрессивно-подобные фенотипы у мышей YAC128 HD.

Материалы и методы:

Животные. Использовали самцов и самок мышей YAC128 HD (линия 53), экспрессирующих полноразмерный человеческий трансген НТТ (хантинтин) со 128 повторами CAG, поддерживаемый в линии FVB/N. Мышей выращивали в Центре биологических ресурсов (Агентство по науке, технологии и исследованиям, ASTAR) и содержали вместе с однопметниками смешанного генотипа. Животных содержали при 12-часовом световом цикле (свет включается в 09:00) в чистом помещении и предоставляли свободный доступ к пище и воде. Эксперименты проводились с одобрения комитета по уходу и использованию животных Института биомедицинских наук (ASTAR) и в соответствии с одобренными ими рекомендациями.

Введение придопидина. Придопидин растворили в стерильной воде. Придопидин и носитель вводили ежедневно через зонд пять дней в неделю в течение 10,5 месяцев для когорты раннего лечения и 8 недель для когорты позднего лечения. Мыши получали носитель (стерильную воду) или 30 мг/кг придопидина в объеме 4 мл/кг. Животных взвешивали каждые две недели, чтобы убедиться, что поддерживается правильная доза.

Дизайн исследования

Когорта позднего лечения: придопидин вводили животным на поздних стадиях заболевания (в возрасте 8 месяцев). В этом возрасте у мышей наблюдается атрофия стриатума и глубокие поведенческие нарушения. Животных разделили на две группы, получавшие либо 0 мг/кг, либо возрастающую дозу придопидина (10 мг/кг на 1-й неделе, 20 мг/кг на 2-й неделе и 30 мг/кг на 3-8 неделе). Тест вынужденного плавания провели в возрасте 9,5 месяцев. Мышей умерщвляли после завершения поведенческого тестирования в возрасте 10 месяцев.

Когорты раннего лечения: Придопидин вводили животным (две когорты) на ранних стадиях заболевания (возраст 1,5 месяца). Мышей разделили на три группы. Группа мышей YAC128 HD получала придопидин в дозе 30 мг/кг, тогда как остальные группы, мыши WT и мыши YAC128 HD, получали эквивалентный объем носителя. Одну когорту тестировали на поведение каждые два месяца, начиная с 2-месячного возраста. Мышей тестировали на психиатрическую функцию (открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт и тест вынужденного плавания). Тесты проводили в установленное время в течение дня, до введения препарата.

Придопидин вводили животным, начиная с ранней (возраст 1,5 месяца) или поздней стадии заболевания (возраст 8 месяцев) 5 дней в неделю через пероральный желудочный зонд. В таблице 1 показан протокол лечения для когорты ранней стадии заболевания (мыши YAC128 HD в возрасте 1,5 месяца). В таблице 2 показан протокол лечения для когорт поздних стадий заболевания (мыши YAC128 HD в возрасте 8 месяцев).

Таблица 1. Лечение придопидином на ранней стадии

Группы раннего лечения придопидином				
Генотип	Доза придопидина (мг/кг)	Пол	Количество	Всего N/лечение
WT	0	Ж	10	20
		М	10	
YAC128	0	Ж	10	20
		М	10	
YAC128	30	Ж	10	20
		М	10	

Таблица 2. Лечение придопидином на поздней стадии

Группы позднего лечения придопидином						
Генотип	Доза придопидина (мг/кг)			Пол	Количество	Всего N/лечение
WT	0	0	0	Ж	3	12
				М	9	
YAC128	0	0	0	Ж	3	9
				М	9	
YAC128	10	20	30	Ж	3	10
				М	7	

Тесты аффективной функции

Поведенческие тесты на тревожно-подобные поведения. Тесты открытого поля (OF) и приподнятого крестообразного лабиринта (EPM) используют для оценки тревожно-подобного поведения у грызунов. Время, проведенное в центре арены в OF, и время, проведенное в открытых рукавах лабиринта в EPM, считают показателями тревожно-подобного поведения.

Поведенческие тесты на депрессивно-подобные состояния. Тест вынужденного плавания Порсолта (FST) используется для оценки депрессивно-подобного поведения у грызунов. Время, проведенное в неподвижном состоянии, считается показателем депрессивно-подобного поведения. Баллы неподвижности для каждой мыши определяли вручную.

Результаты

Доза придопидина 30 мг/кг показала благотворное влияние на тревожно- и депрессивно-подобное поведение у мышей HD YAC128. Улучшения наблюдались на протяжении всего течения болезни со снижением тревожно-подобного фенотипа в возрасте 6 и 8 месяцев и облегчением депрессивно-подобного поведения в возрасте 12 месяцев.

Маловероятно, что улучшение поведенческих исходов представляет собой однократные эффекты, учитывая короткий период полувыведения придопидина и тот факт, что в дни испытаний придопидин вводили после завершения поведенческих анализов. Более того, эффекты, по-видимому, являются специфическими для HD, поскольку у прошедших лечение мышей дикого типа никаких эффектов не наблюдалось (данные не показаны). Напротив, если придопидин вводили мышам в более поздний момент времени, когда заболевание явным образом проявлялось, функциональные преимущества были ограничены, хотя отмечались улучшения депрессивно-подобного поведения.

Эти данные показывают, что раннее введение придопидина демонстрирует анксиолитические и антидепрессивные свойства у мышей YAC128 HD и, следовательно, может использоваться для лечения психиатрических симптомов. Эти данные также

показывают, что позднее введение придопидина мышам YAC128 HD с проявившейся болезнью эффективно для лечения подобных депрессивным фенотипов.

Пример 2. Антидепрессивный эффект в тесте вынужденного плавания крыс с использованием придопидина (фиг.5А и 5В)

Использовали самцов крыс Sprague-Dawley в возрасте 6 недель. Крыс предварительно тестировали в 1-й день, чтобы гарантировать стабильную и высокую продолжительность периода неподвижности в течение 5-минутного сеанса тестирования. Затем крыс ежедневно лечили придопидином в дозе 3 или 15 мг/кг через пероральный зонд в течение 7 дней. На 8-й день крыс подвергали FST через 30 минут после введения придопидина. Придопидин уменьшал время неподвижности у крыс на 38% и 58% в группах 3 и 15 мг/кг соответственно (фиг. 5В). Это указывает на антидепрессивный эффект придопидина у крыс. Данный пример демонстрирует, что придопидин является многообещающей терапевтической мишенью при депрессивном поведении.

Пример 3. Придопидин демонстрирует анксиолитический эффект в тесте закапывания шариков на мышах (NS) (фиг. 6).

Подавление закапывания предметов у грызунов предлагается в качестве модели тревоги у животных, поскольку анксиолитические препараты сокращают продолжительность и выраженность активности закапывания (Broekkamp et al, 1986; Treit, 1985; Treit et al, 1981).

Материалы и методы

Животные

Самцов мышей NMRI (масса тела 20–36 г) содержали группами по пять особей в помещении для колонии с регулируемой температурой ($20 \pm 2^\circ\text{C}$) и влажностью (50–60%) в условиях нереверсивного цикла свет-темнота 12 (с 6 до 18 часов)/12 с доступом к еде и воде *ad libitum*, за исключением фактического времени экспериментов. 8 мышей использовали для каждой дозы лекарственного препарата и 16 мышей в контрольной группе, получавшей носитель. Животных распределили в соответствии с планом эксперимента в один из 4-х боксов для испытаний, эксперименты шли одновременно.

Процедура

Через 30 мин после применения препарата (придопидин) мышей индивидуально помещали на 30 мин в открытый бокс (длина 44 см, ширина 43 см, высота 52 см), заполненный 5 см подстилки из опилок. 25 чистых стеклянных шариков (диаметром 2 см) равномерно распределили по опилкам. Подсчитывали количество шариков, покрытых опилками. Экспериментатор также наблюдал у животных признаки явного подавления общей активности (двигательной активности). Эксперименты проводили с 8:30 до 12:00.

Лекарственные препараты

Придопидин суспендировали в 5% гуммиарабике для перорального введения (объем введения 1 мл/кг массы тела).

Результаты

Лечение придопидином приводило к подавлению закапывания шариков во всех исследованных дозах дозозависимым способом (фиг. 6). Доза 1 мг/кг продемонстрировала 8% подавление; 3 мг/кг продемонстрировала 49% подавление; 10 мг/кг продемонстрировала 62% подавление; и 30 мг/кг продемонстрировала 73% подавление.

Закапывание шариков также представляет собой животную модель обсессивно-компульсивного расстройства.

Пример 4. Придопидин проявляет анксиолитическое действие в тесте ультразвуковой вокализации крыс (USV) (фиг. 7).

Тест ультразвуковой вокализации (USV) у молодых взрослых крыс является одной из наиболее надежных животных моделей тревоги среди различных моделей животных, используемых для обнаружения анксиолитических эффектов на животных.

Материалы и методы

Животные

Самцов крыс Sprague-Dawley (масса тела 270–400 г) содержали группами по две особи в помещении для колонии с регулируемой температурой ($20 \pm 2^\circ\text{C}$) и влажностью (50–60%) в условиях нереверсивного цикла свет-темнота 12 (с 6 до 18 часов)/12 с доступом к еде и воде *ad libitum*, за исключением фактического времени экспериментов.

Процедура

Как описано в литературе (Bartoszyk GD (1998) Life Sci 22: 649-663; и Bartoszyk GD, (1997) Eur J Pharmacol 322: 147-153), USV измеряли в звукопоглощающей испытательной камере (ширина 24 см, длина 22 см, высота 22 см) с решетчатым полом для подачи электрического разряда на стопу (скремблированный разряд 0,2 мА в течение 0,5 с). USV регистрировали микрофоном и обрабатывали с использованием интерфейса для выбора сигнала USV и оцифровки полученных сигналов для автоматической обработки. На этапе примирения каждую крысу помещали в тестовую камеру. Через 2 минуты через решетчатое дно испытательной камеры подавали серию из не более десяти разрядов (испытаний) силой 1,8 мА в течение 0,3 с, разделенных 20-секундными интервалами без разряда. В интервалах без разряда автоматически регистрировали появление ультразвуковой вокализации (22 ± 5 кГц) и сразу подсчитывали продолжительность ультразвуковой вокализации. Сеанс примирения прекращали либо тогда, когда крыса непрерывно вокализовала не менее 10 с в трех последовательных

попытках, либо после десятой попытки. Крысы, не ответивших на USV в трех последовательных испытаниях, исключали из теста. В фактическом тесте, проведенном на следующий день, каждая крыса получала 5 начальных разрядов (1,8 мА в течение 0,3 с, разделенных 20-секундными интервалами без разрядов) в тестовой камере, после чего в течение следующих 3 минут регистрировали продолжительность USV (22 + 4 кГц). Повторное тестирование животных проводили через 30 и 120 мин после введения придопидина.

Лекарственные препараты

Придопидин суспендировали в гуммиарабике для перорального введения (объем введения 10 мл/кг массы тела).

Результаты

После перорального введения придопидин в дозе 30 мг/кг значительно ингибировал USV у молодых взрослых крыс через 30 и 120 минут после введения (фиг. 7).

Пример 5. Придопидин эффективен на моделях тревоги у грызунов, не связанных с HD

Придопидин вводят периодически (например, ежедневно или два раза в сутки) грызунам, проявляющим симптомы тревоги. Примеры моделей грызунов включают крыс HAV, выбранных на основе их поведения в приподнятом крестообразном лабиринте (EPM); крыс Syracuse с высоким и низким уровнем избегания; реактивные/нереактивные линии Maudsley; крыс Tsukuba High и Low Emotional, а также модель тревоги и депрессии на крысах на основе линий Flogipa H и L. Крысы Roman с низким уровнем избегания (RLA), отобранные на основе плохого усвоения реакции двустороннего избегания в челночном ящике, рассматриваются как модель высокой тревоги и эмоциональности. Селективное разведение крыс и мышей повышает вероятность обнаружения связанных с тревогой нейробиологических коррелятов, включая генетические детерминанты, и позволяет изучать взаимодействия генов и окружающей среды (Стеймер 2011).

Введение придопидина эффективно при лечении тревоги. Введение придопидина эффективно для уменьшения симптомов тревоги.

Пример 6. Придопидин улучшает краткую оценку проблемного поведения (PBA-S) в исследовании Pride-HD (фиг. 8 и 9)

Шкала краткой оценки проблемного поведения (PBA-s) представляет собой способ характеристики психиатрических симптомов, включая тревогу, депрессию и апатию. PBA-S представляет собой интервью, разработанное специально для оценки тяжести и частоты поведенческих отклонений при HD. PBA-S включает поведенческие оценки подавленного настроения, тревоги, апатии и раздражительности. Эта шкала широко используется в

клинических испытаниях HD и рекомендуется в качестве способа характеристики скрининга поведенческих симптомов, включая депрессию и тревогу. Оценивали влияние придопидина на PBA-S у пациентов с HD в клиническом исследовании Pride-HD. Через 52 недели была продемонстрирована тенденция к улучшению на -2,13 единицы ($p=0,0603$) (фиг. 8). Подшкала отсутствия инициативы PBA-S является мерой апатии у пациентов с HD. Апатия является симптомом, общим для HD и депрессии. Лечение придопидином демонстрирует тенденцию к улучшению на -1,27 единицы, наблюдаемую при балле отсутствия инициативы по PBA-S ($p = 0,0704$) (фиг. 9).

Пример 7. Оценка эффективности придопидина при лечении пациентов с тревожной или депрессией

Придопидин вводят периодически (например, ежедневно или два раза в сутки) пациенту с диагнозом тревоги или депрессии. Пациент демонстрирует симптомы тревоги или депрессии. Придопидин вводят внутривенно или перорально. Введение придопидина эффективно при лечении пациента. Введение придопидина также эффективно для уменьшения одного или нескольких симптомов тревоги или депрессии. Введение придопидина эффективно для облегчения реабилитации пациента.

Введение придопидина эффективно облегчает восстановление аффективных функций пациента. Введение придопидина также эффективно облегчает восстановление поведенческой функции пациента. Введение придопидина также эффективно облегчает восстановление эмоциональной функции пациента. Введение придопидина также эффективно облегчает восстановление психиатрической функции пациента. Введение придопидина также эффективно облегчает восстановление сенсорной функции пациента.

Пример 8. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование с параллельными группами фазы III, оценивающее эффективность и безопасность придопидина у пациентов на ранней стадии болезни Хантингтона

Цель

Предлагаемое исследование фазы 3 представляет собой многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами продолжительностью от 65 до 78 недель для оценки эффективности и безопасности придопидина, вводимого в дозе 45 мг два раза в сутки у взрослых пациентов на ранней стадии HD (TFC 7-13). Оценка будет проводиться по общей функциональной способности, двигательным и поведенческим характеристикам HD у участников с ранней стадией.

Методы

Исследование состоит из периода скрининга; 2-недельного периода титрования; 63-недельного двойного слепого периода лечения полной дозой; и переменного двойного слепого периода лечения полной дозой до 78 недель с 2-недельным периодом последующего наблюдения.

Участниками будут лица со стадией HD 1-2, которая определяется при скрининге как балл по шкале UHDRS-TFC ≥ 7 . Кроме того, участники должны иметь при скрининге балл UHDRS-независимая шкала (IS) $\leq 90\%$ и UHDRS-TMS ≥ 20 .

В период скрининга пациенты дают информированное согласие и впоследствии проходят оценку для определения пригодности для участия в исследовании. Стадию HD устанавливают по шкале UHDRS TFC. Оценивают TMS и UHDRS-IS.

Подходящим пациентам предлагается вернуться для прохождения исходного визита и исходной оценки. Те пациенты, которые все еще будут признаны пригодными для участия в исследовании, будут случайным образом распределены (отношение 1:1) в 1 из 2 групп лечения: придопидин 45 мг два р/сут. или плацебо два р/сут. Для пациентов, получающих придопидин, дозу титруют в течение первых 2 недель с 45 мг 1 р/сут. до конечной дозы 45 мг 2 р/сут.

Общий дизайн исследования:

За периодом скрининга следует период двойного слепого лечения продолжительностью от 65 до 78 недель, состоящий из 2-недельного периода титрования, 63-недельного периода двойного слепого поддерживающего лечения полной дозой, за которым следует варьруемый период двойного слепого лечения продолжительностью до 13 недель (всего до 78 недель; основное исследование).

В день 1 (исходный визит) подходящие участники будут рандомизированы в соотношении 1:1 в активную (придопидин 45 мг 2 р/сут) или контрольную (плацебо) группу.

Начиная с 1-го дня, в течение периода титрования все участники будут самостоятельно принимать по 1 капсуле исследуемого препарата per os (перорально) один раз в сутки (1 р/сут.) утром в течение 2 недель. После этого исследуемый препарат будут принимать перорально 2 р/сут. утром и днем в течение 63 недель (период двойного слепого поддерживающего лечения полной дозой). Участники, завершившие поддерживающий период (63 недели), будут продолжать лечение в переменный двойной слепой период продолжительностью до 13 недель или до тех пор, пока последний рандомизированный участник не завершит 65 недель лечения (2 недели титрования + 63

недели полной дозы), в зависимости от того, что наступит раньше.

Открытое расширенное исследование (OLE) будет состоять из 2-недельного периода титрования и поддерживающего периода. В период повышения дозы участники будут самостоятельно принимать по 1 капсуле придопидина 45 мг перорально 1 р/сут. утром в течение 2 недель. После этого придопидин будут принимать перорально 2 р/сут. утром и днем.

В таблице 3 ниже представлены участники и исследуемые группы, на фиг. 10 представлена схема исследования для основного исследования, а на фиг. 11 представлена схема исследования для открытого расширенного исследования (OLE).

Таблица 3. Группы лечения – основное исследование

Лечение	Доза и режим лечения		Число участников
	Период титрования (2 недели)	Поддерживающий период (от 65 до 78 недель)	
Активное вещество – придопидин	Капсула 45 мг перорально, 1 р/сут	Капсула 45 мг перорально, 2 р/сут (общая суточная доза 90 мг)	240
Контроль – соответствующее плацебо	Капсула перорально, 1 р/сут	Капсула перорально, 2 р/сут	240

Лекарственная форма придопидина, способ введения, дозировка и уровни

Придопидин 45 мг выпускается в форме твердых желатиновых капсул для приема внутрь. Период титрования включает прием капсул по 45 мг 1 р/сут. (согласно предписанию; утренняя доза) в течение 2 недель, после чего следует основной период лечения полной дозой, когда участники будут принимать капсулы по 45 мг 2 р/сут. (1 капсула утром и 1 капсула днем, через 7-10 часов после утренней дозы), общая суточная доза составляет 90 мг.

Основная конечная точка

Основной конечной точкой эффективности, которую необходимо оценить, является изменение UHDRS-TFC от исходного уровня до 65-й недели у пациентов, получавших придопидин в дозе 45 мг 2 р/сут., по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Вторичные и экспериментальные конечные точки

Вторичные конечные точки будут включать следующие: (а) Доля участников без ухудшения (изменение ≥ 0 баллов) от исходного уровня до 65-й недели по UHDRS-TFC (b); Изменение от исходного уровня до 65-й недели по UHDRS-общему показателю двигательной активности (TMS); (с) Изменение от исходного уровня до 65-й недели в тесте количественного двигательного (Q-Motor) постукивания пальцами (цифромотография) (d) Изменение от исходного уровня до 65-й недели общего балла по

составному опроснику UDHRС (сUHDRС); (е) Изменение балла по UHDRС-TFC от исходного уровня до 52-й недели (f) Изменение балла по UHDRС-TMS от исходного уровня до 52-й недели (g) Доля участников без ухудшения по сравнению с исходным уровнем по шкале общего клинического впечатления об изменении состояния (CGI-C) на 65 неделе; (h) Изменение балла по UHDRС-TFC от исходного уровня до 78-й недели (i) Изменение от исходного уровня до 26, 52, 65 и 78 недель по данным PBA-S (j) Изменение от исходного уровня до 26, 52, 65 и 78 недель в PBA-S - отсутствие инициативы.

Поведение и/или психиатрическое состояние пациента можно измерить по шкале общего балла шкалы для оценки проблемного поведения (PBA). Поведение пациента и/или его психиатрическое состояние также можно измерить по шкале краткой оценки проблемного поведения (PBA-S). Поведение пациента и/или его психиатрическое состояние также можно измерить по шкале проблемного поведения при депрессивном настроении. Поведение пациента и/или его психиатрическое состояние также можно измерить по шкале оценки проблемного поведения на предмет раздражительности. Поведение пациента и/или его психиатрическое состояние также можно измерить по шкале оценки проблемного поведения на предмет отсутствия инициативы или апатии. Поведение пациента и/или его психиатрическое состояние также можно измерить с помощью подпункта шкалы краткой оценки проблемного поведения, связанного с апатией. Поведение пациента и/или его психиатрическое состояние также можно измерить с помощью шкалы для оценки апатии (AES). Поведение пациента и/или его психиатрическое состояние также можно измерить по шкале оценки проблемного поведения на предмет обсессивно-компульсивного расстройства. Поведение пациента и/или его психиатрическое состояние также можно измерить по шкале оценки проблемного поведения на предмет дезориентированного поведения. В соответствии с некоторыми воплощениями поведение и/или психиатрическое состояние пациента измеряют с помощью подпункта шкалы краткой оценки проблемного поведения, связанного с апатией, или шкалы краткой оценки проблемного поведения (PBA-S).

Пример 9. Синергический эффект придопидина и соединения 1 или придопидина и соединения 4

Соединение 1 и соединение 4 демонстрируют синергический эффект с придопидином на секрецию BDNF из клеток нейробластомы B104.

Соединение 1 и соединение 4 демонстрируют селективное связывание с рецептором Sigma-1 (S1R, $K_i=0,37$ мкМ для соединения 1 и $K_i=2,9$ мкМ для соединения 4) при отсутствии связывания с рецептором Sigma-2 (S2R, $K_i>100$ мкМ для обоих соединения 1 и 4), как показано в таблице 4.

Таблица 4. Сродство связывания придопидина, соединения 1 и соединения 4 с рецепторами Sigma-1 и Sigma-2

Соединение	S1R Ki (мкМ)	S2R Ki (мкМ)	Кратная селективность по сравнению с S1R (S2R/S1R)
Придопидин	0,057	5,45	96
Соединение 1	0,37	>100	>270
Соединение 4	2,9	>100	>35

Анализы связывания in vitro, проведенные в Eurofins Panlabs Taiwan, Ltd. Специфическое связывание лиганда определяли в присутствии избытка немеченого лиганда. Константы ингибирования (Ki) рассчитывали по анализам связывания in vitro с использованием уравнения Ченга-Пруссоффа (Cheng and Prusoff, 1973). Источник: Johnston et al., 2019 (Johnston et al. 2019) и NC20-PHARM-2.

Таким образом, как соединение 1, так и соединение 4, обладают высоким сродством к S1R и не характеризуется сродством к S2R ($K_i > 100$).

Снижение уровней нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) играет ключевую роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, и его уровни снижаются при нейродегенеративных расстройствах и нарушениях развития нервной системы, таких как болезнь Хантингтона (HD), болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера (Zuccato and Cattaneo 2009) и синдром Ретта (Katz 2014).

Придопидин демонстрирует дозозависимое увеличение секреции BDNF в клетках нейробластомы крыс, что показано в результате анализа ELISA in situ. Этот эффект опосредован активацией S1R, поскольку фармакологическое ингибирование S1R отменяет действие придопидина (Geva, Birnberg et al., 2016).

При оценке воздействия соединения 1 или соединения 4 совместно с придопидином заявитель обнаружил неожиданный синергетический эффект. Эффект наблюдался в in situ ELISA анализе BDNF (Geva, Kusko, et al., 2016).

Таким образом, синергический эффект на высвобождение BDNF, продемонстрированный ниже, имеет прямое отношение к терапевтическому эффекту придопидина, а также соединения 1 и соединения 4.

Следующие данные удивительно и неожиданно показывают, что придопидин совместно с соединением 4 или соединением 1 демонстрирует синергический эффект на высвобождение BDNF.

Синергический эффект соединения 4 и придопидина на высвобождение BDNF

Придопидин сам по себе индуцирует увеличение высвобождения BDNF на +13,6% при концентрации 0,001 мкМ и +26% при концентрации 0,005 мкМ по сравнению с контрольными необработанными клетками. Соединение 4 в концентрации 0,001 мкМ само по себе не оказывает влияния на высвобождение BDNF по сравнению с необработанными

контрольными клетками (-1,5%). Однако, совместно придопидин и соединение 4 оказывают неожиданный синергетический эффект на высвобождение BDNF.

- Придопидин в концентрации 0,001 мкМ + соединение 4 в концентрации 0,001 мкМ индуцируют увеличение высвобождения BDNF на 59,1% по сравнению с контрольными необработанными клетками (фиг. 12A).

- Придопидин в концентрации 0,005 мкМ + соединение 4 в концентрации 0,001 мкМ индуцируют увеличение высвобождения BDNF на 80,7% по сравнению с контрольными необработанными клетками (фиг. 12B).

Совместный эффект придопидина и соединения 4 превышает сумму эффектов каждого соединения по отдельности, что указывает на неожиданный синергетический эффект на секрецию BDNF. Полученные в результате исследования значения представлены в процентах (%) изменения по сравнению с необработанным контролем.

Синергический эффект соединения 1 и придопидина на высвобождение BDNF

Придопидин сам по себе в концентрации 0,01 мкМ индуцирует увеличение высвобождения BDNF по сравнению с контрольными необработанными клетками на +3,4%. Соединение 1 в концентрации 1 мкМ само по себе вызывает увеличение высвобождения BDNF на +12,5% по сравнению с контролем. Однако, совместно придопидин и соединение 1 оказывают синергетический эффект на высвобождение BDNF (+53,1%).

- Придопидин (0,01 мкМ) + соединение 1 (1 мкМ) индуцируют увеличение высвобождения BDNF на 53,1% по сравнению с контрольными необработанными клетками (фиг. 13).

Еще раз следует повторить, что эти результаты указывают на удивительный и неожиданный синергетический эффект придопидина и соединения 1 на секрецию BDNF, поскольку их эффект при совместном введении (+53,1%) превышает сумму эффектов каждого соединения по отдельности.

Таким образом, заявитель показал, что соединение 1 и соединение 4 обладают селективным средством связывания с S1R, а также проявляют неожиданный синергетический эффект совместно с придопидином на высвобождение BDNF.

Список литературы

- Bech P, et al. "The sensitivity and specificity of the Major Depression Inventory, using the Present State Examination as the index of diagnostic validity". J Affect Disord. 2001. 66: 159–64.

- Bech P, "Rating scales in depression: limitations and pitfalls" Dialogues Clin Neurosci. 2006. 8(2): 207–215.

- Bechtel, N. et al., Tapping linked to function and structure in premanifest and symptomatic Huntington disease. *Neurology*. 2010. 75(24):2150-60.
- Benarroch EE. Effects of acetylcholine in the striatum. Recent insights and therapeutic implications. *Neurology* 2012;79(3):274–281.
- Carlozzi et al. Understanding the outcome measures used in Huntington disease pharmacological trials: A systemic review. *J. Huntingtons Dis*. 2014, 3(3): 233-252.
- Carroll JB et al. Natural history of disease in the YAC128 mouse reveals a discrete signature of pathology in Huntington disease. *Neurobiol. Dis*. 2011.43(1):257–265.
- Cheng, Yung-Chi, and William H. Prusoff. 1973. "Relationship between the Inhibition Constant (KI) and the Concentration of Inhibitor Which Causes 50 per Cent Inhibition (I50) of an Enzymatic Reaction". *Biochemical Pharmacology*. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(73\)90196-2](https://doi.org/10.1016/0006-2952(73)90196-2).
- Collaghan et al. Reliability and Factor Structure of the Short Problem Behaviors Assessment for Huntington disease (PBA-s) in the TRACK-HD and REGISTRY studies. *J. Neuropsychiatry Clin, Neurosci* 2015 27(1): 59-64
- Connor, KM, et al. Psychometric properties of the Social Phobia Inventory (SPIN) New self-rating scale. *The British Journal of Psychiatry*, 2000. 176(4), 379-386.
- Craufurd D, et al. Behavioral changes in Huntington disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2001. Oct-Dec;14(4):219-26.
- Cusin, C, et al. Chapter 2: Rating Scales for Depression, L. Baer, M.A. Blais (eds.), *Handbook of Clinical Rating Scales and Assessment in Psychiatry and Mental Health, Current Clinical Psychiatry*.
- Czeredys M, et al. Expression of genes encoding the calcium signalosome in cellular and transgenic models of Huntington's disease. *Front Mol Neurosci* 2013. 6:42.
- Desplats PA et al. Glycolipid and ganglioside metabolism imbalances in Huntington's disease. *Neurobiol. Dis*. 2007. 27(3):265–277.
- Fenster RJ. Cell-Type Specific Translational Profiling in Huntington's Disease Mouse Models. *Student Theses and Dissertations*. Paper 148. 2011.
- Garcia-Miralles M, et al. L6. Evaluation of pridopidine in the transgenic YAC128 mouse model of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016. 87:A92.
- Geva, M., et al. 2016. "Pridopidine Activates Neuroprotective Pathways Impaired in Huntington disease". *Human Molecular Genetics* 25 (18): 3975–3987. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw238>.
- Geva, M. et al. 2016. "Pridopidine Activates Neuroprotective Pathways Impaired

in Huntington disease". *Human Molecular Genetics*, July, [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw238>.

- Hamilton M. "The assessment of anxiety states by rating.". *Br J Med Psychol*. 1959 32 (1): 50–55.
- Heimberg, RG, et al. Psychometric properties of the Liebowitz Social Anxiety Scale. *Psychological medicine* 1999. 29(1), 199.
- Huntington Study Group. Unified Huntington's Disease Rating Scale: Reliability and Consistency., *Movement Disorders*, 1996. 11(2):136-142.
- Johnson AC and Paulsen JS. 2014. Huntington's Disease: A Guide for Professionals. D. Lovecky and K. Tarapata eds. Huntington's Disease Society of Americas (HDSA).
- Johnston, T. H. et al. 2019. "Pridopidine, a Clinic-Ready Compound, Reduces 3,4-Dihydroxyphenylalanine-Induced Dyskinesia in Parkinsonian Macaques". *Movement Disorders*, December. <https://doi.org/10.1002/mds.27565>.
- Julian, LJ. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A), *Arthritis Care & Research* November 2011. 63: S11, S467–S472.
- Katz, DM. 2014. "Brain-Derived Neurotrophic Factor and Rett Syndrome". *Handbook of Experimental Pharmacology* 220: 481–95. https://doi.org/10.1007/978-3-642-45106-5_18.
- Kingma EM, et al. Behavioural problems in Huntington's disease using the Problem Behaviours Assessment. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008. Mar-Apr;30(2):155-6
- Kuhn A, et al. Mutant huntingtin's effects on striatal gene expression in mice recapitulate changes observed in human Huntington's disease brain and do not differ with mutant huntingtin length or wild-type huntingtin dosage. *Hum Mol Genet* 2007. 16(15):1845–1861.
- Kuleshov MV et al. Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update. *Nucleic Acids Research* 2016. 44(W1):W90–7.
- Leary, MR. A brief version of the Fear of Negative Evaluation Scale. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 1983. 9(3), 371-375.
- Mestre et al., Rating Scales for Behavioral Symptoms in Huntington's Disease: Critique and Recommendations. *Movement Disorders*, 2016, 31 (10), 1466-1478.
- Mineur, YS. et al. "Cholinergic Signaling in the Hippocampus Regulates Social Stress Resilience and Anxiety- and Depression-like Behavior". *PNAS USA* 2013.110(9): 3573–3578.

- Norman, SB, et al. Development and validation of an overall anxiety severity and impairment scale (OASIS). *Depression and anxiety*, 2006. 23(4), 245-249.
- Pisani A, et al. Re-emergence of striatal cholinergic interneurons in movement disorders. *Trends Neurosci* 2007. 30(10):545–553.
- Ponten H, et al. In vivo pharmacology of the dopaminergic stabilizer pridopidine. *Eur J Pharmacol*. 2010. 644(1-3):88-95.
- Pouladi MA et al. Marked differences in neurochemistry and aggregates despite similar behavioural and neuropathological features of Huntington disease in the full-length BACHD and YAC128 mice. *Hum Mol Genet* 2012. 21(10):2219–2232.
- Shema R et al. Synthetic lethal screening in the mammalian central nervous system identifies Gpx6 as a modulator of Huntington’s disease. *PNAS* 2014. 112(1):268–272.
- Slow EJ et al. Selective striatal neuronal loss in a YAC128 mouse model of Huntington disease. *Hum Mol Genet* 2003. 12(13):1555–1567.
- Southwell AL et al. Anti-semaphorin 4D immunotherapy ameliorates neuropathology and some cognitive impairment in the YAC128 mouse model of Huntington disease. *Neurobiol. Dis.* 2015. 76:46–56.
- Spitzer, RL, et al. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Archives of internal medicine*, 2006. 166(10), 1092.
- Steimer T. Animal models of anxiety disorders in rats and mice: some conceptual issues. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2011.13(4):495-506.
- Strik J, et al. Sensitivity and specificity of observer and self-report questionnaires in major and minor depression following myocardial infarction. *Psychosomatics*. 2001. 42:423–428.
- Teo RTY et al. Structural and molecular myelination deficits occur prior to neuronal loss in the YAC128 and BACHD models of Huntington disease. *Hum Mol Genet* 2016. 25(13):2621–2632.
- van Roon-Mom WMC et al. Mutant huntingtin activates Nrf2-responsive genes and impairs dopamine synthesis in a PC12 model of Huntington’s disease. *BMC Mol Biol* 2008. 9:84.
- van Waarde A et al. The cholinergic system, sigma-1 receptors and cognition. *Behav Brain Res* 2011. 221(2):543–554.
- Xie, Y, et al. BDNF Overexpression in the Forebrain Rescues Huntington’s Disease Phenotypes in YAC128 Mice. *J Neurosci*. 2010. 30(44): 14708–14718.
- Zigmond, AS, and Snaitch, RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta*

psychiatria scandinavica, 1983. 67(6), 361-370.

- Zuccato, Chiara, and Elena Cattaneo. 2009. "Brain-Derived Neurotrophic Factor in Neurodegenerative Diseases". *Nature Reviews Neurology* 5 (6): 311–22. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.54>.

- CSID:25948790, www.chemspider.com/Chemical-Structure.25948790.html (получено 23:27, 15 июля 2016).

- CSID:7971505, www.chemspider.com/Chemical-Structure.7971505.html (получено 23:33, 15 июля 2016).

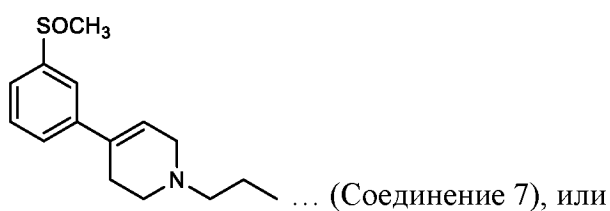
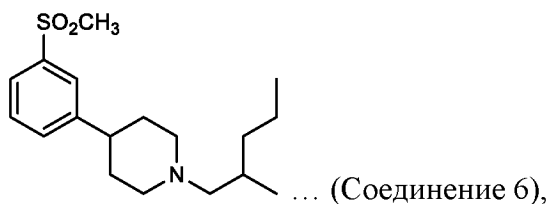
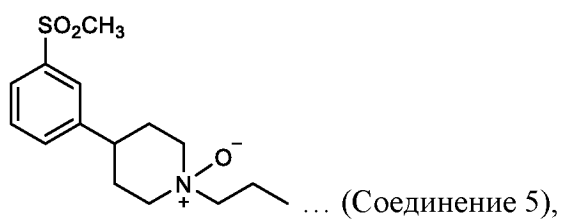
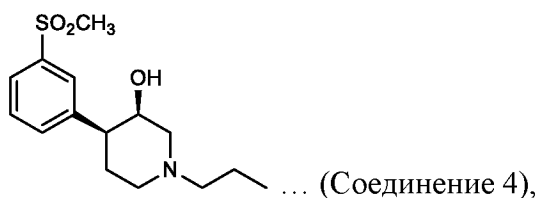
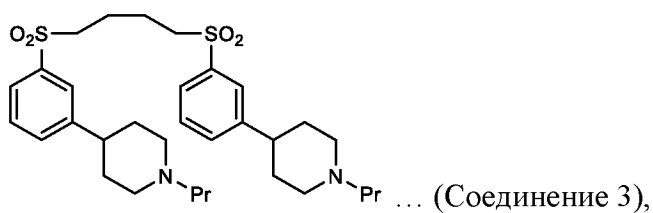
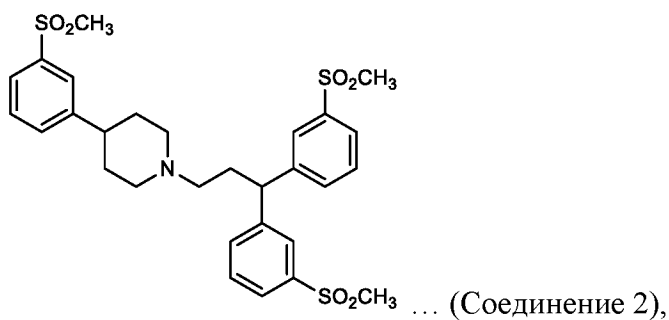
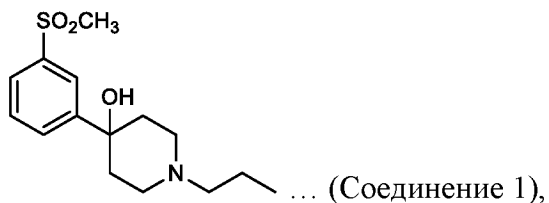
- Патент США № 6,903,120, выпущен 7 июня 2005 г. (Sonesson et al.).

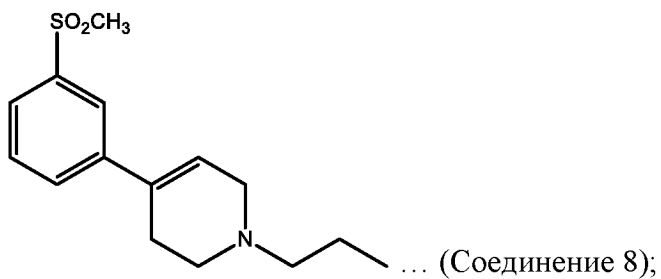
- Патент США № 7,923,459, выпущен 12 апреля 2011 г. (Gauthier et al.).

- Патентная публикация США №. US2016/243098 опубликована 24 августа 2016 г. (Geva et al).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ уменьшения тревоги, депрессии и/или их комбинации у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно из соединений 1- 8:





или его фармацевтически приемлемой соли, эффективной для уменьшения тревоги, депрессии и/или их комбинации у субъекта.

2. Способ по п. 1, где тревогу измеряют по опроснику состояния-признаков тревоги (STAI), графику исследования страха, опроснику тревоги Бека (BAI), краткой шкале страха негативной оценки - BFNE, шкалу клинической диагностики PTSD (CAPS), ежедневной оценку симптомов – тревоги, генерализованного тревожного расстройства 7 (GAD-7), шкалы тревоги Гамильтона (HAM-A), госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS-A), шкалы социальной тревоги Лейбовица (LSAS), шкалы общей тяжести тревоги и нарушений (OASIS), шкалы паники и агорафобии (PAS), шкалы тяжести панического расстройства (PDSS), шкалы симптомов PTSD – версия для самоотчета, опросника социальной фобии (SPIN), опросника для скрининга травм, шкалы обсессивно-компульсивного расстройства Йеля-Брауна (Y-BOCS), РВА-S, теста на закапывание шариков, ультразвуковой вокализации или шкалы самооценки тревоги Зунга.

3. Способ по п. 2, где тревога уменьшается по меньшей мере на один пункт.

4. Способ по п. 1, где депрессию измеряют с помощью шкалы для оценки депрессии Гамильтона (HAM-D), опросника депрессии Бека (BDI), шкалы безнадежности Бека, шкалы депрессии Центра эпидемиологических исследований (CES-D), опросника здоровья пациента, шкалы депрессии Центра эпидемиологических исследований для детей (CES-DC), клинически полезной шкалы результатов депрессии, шкалы диагностики депрессии, Эдинбургской шкалы послеродовой депрессии (EPDS), шкалы симптоматики депрессии, гериатрической шкалы депрессии (GDS), госпитальной шкалы тревоги и депрессии, шкалы подростковой депрессии Катчера (KADS), опросника большой депрессии (MDI), шкалы для оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS), опросника настроения и чувств (MFQ), шкалы самооценки депрессии Цунга, теста вынужденного плавания или Корнелльской шкалы депрессии при деменции (CSDD).

5. Способ по п. 4, где депрессия уменьшается по меньшей мере на один пункт.

6. Способ по п. 1, где субъект страдает тревожным расстройством.

7. Способ по п. 6, где тревожное расстройство представляет собой генерализованное тревожное расстройство (GAD), паническое расстройство, фобическое расстройство, социальную фобию, агорафобию или расстройства, связанные с травмой и

стрессом.

8. Способ по п. 7, где расстройство, связанное с травмой и стрессом, представляет собой острое стрессовое расстройство (ASD) или посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD).

9. Способ по п. 1, где субъект страдает депрессивным расстройством.

10. Способ по п. 9, где депрессивное расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство, персистирующее депрессивное расстройство, предменструальное дисфорическое расстройство, другое депрессивное расстройство, депрессивное расстройство, вызванное другим заболеванием, депрессивное расстройство, вызванное веществами/лекарствами, перинатальную депрессию, депрессию, начинающуюся при родах, сезонное аффективное расстройство или психотическую депрессию.

11. Способ по п. 1, где субъект страдает нейродегенеративным заболеванием.

12. Способ по п. 1, где субъект страдает болезнью Хантингтона.

13. Способ по п. 12, где субъект страдает болезнью Хантингтона на ранней стадии.

14. Способ по п. 12, где субъект страдает болезнью Хантингтона 1-й или 2-й стадии.

15. Способ по п. 14, где субъект имеет не менее 36 CAG-повторов в гене хантингтина.

16. Способ по п. 15, где субъект имеет более 44 CAG-повторов в гене хантингтина.

17. Способ по п. 14, где субъект находится в предсимптоматическом состоянии.

18. Способ по п. 14, где у субъекта проявляются симптомы.

19. Способ по п. 14, где способ включает уменьшение тревоги у субъекта, страдающего болезнью Хантингтона на ранней стадии.

20. Способ по п. 14, где способ включает уменьшение депрессии у субъекта, страдающего одним из следующих заболеваний: болезнь Хантингтона стадии 1, болезнь Хантингтона стадии 2, болезнь Хантингтона стадии 3, болезнь Хантингтона стадии 4 и болезнь Хантингтона стадии 5.

21. Способ по п. 1, где у субъекта диагностирована только тревога.

22. Способ по п. 21, где субъект испытывает по меньшей мере один симптом тревоги, причем этот по меньшей мере один симптом включает беспокойство, учащенное сердцебиение, гипервентиляцию, обильное потоотделение, подергивание мышц, слабость, вялость, бессонницу, тошноту, повторяющееся поведение или любую их комбинацию.

23. Способ по п. 1, где у субъекта диагностирована только депрессия.

24. Способ по п. 23, где субъект испытывает по меньшей мере один симптом

депрессии, причем по меньшей мере один симптом депрессии содержит подавленное настроение, ангедонию, низкий уровень энергии, чувство вины, психомоторную заторможенность, возбуждение, суицидальные мысли, плохую концентрацию и нерешительность или любую их комбинацию.

25. Способ по любому из пп. 1-24, где композиция содержит придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно из соединения 1, соединения 4, их фармацевтически приемлемой соли или их комбинации.

26. Способ по любому из пп. 1-24, где композиция содержит придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

27. Способ по любому из пп. 1-24, где композиция содержит придопидин или его фармацевтически приемлемую соль, соединение 1 и соединение 4 или его фармацевтически приемлемую соль.

28. Способ по любому из пп. 1-27, где композиция содержит соль придопидина, где соль представляет собой гидрохлорид, гидробромид, нитрат, перхлорат, фосфат, сульфат, формиат, ацетат, аконат, аскорбат, бензолсульфонат, бензоат, циннамат, цитрат, эмбонат, энантат, fumarat, глутамат, гликолят, лактат, малеат, малонат, манделат, метансульфонат, нафталин-2-сульфонат, фталат, салицилат, сорбат, стеарат, сукцинат, тартрат или толуол-п-сульфонат.

29. Способ по любому из пп. 1-28, где композиция представляет собой однодозовую лекарственную форму для перорального введения, содержащую от 0,5 до 315 мг придопидина.

30. Способ по п. 29, где однодозовая лекарственная форма для перорального введения содержит от 0,5 до 10 мг придопидина.

31. Способ по п. 29, где однодозовая лекарственная форма для перорального введения содержит от 10 до 22,5 мг придопидина.

32. Способ по п. 29, где однодозовая лекарственная форма для перорального введения содержит от 22,5 до 45 мг придопидина.

33. Способ по п. 29, где однодозовая лекарственная форма для перорального введения содержит от 45 до 250 мг придопидина.

34. Способ по п. 29, где однодозовая лекарственная форма для перорального введения содержит от 45 до 135 мг придопидина.

35. Способ по п. 29, где однодозовая лекарственная форма для перорального введения содержит от 90 до 315 мг придопидина.

36. Способ по п. 1, где массовое соотношение между придопидином и по меньшей

мере одним из соединений 1-8 находится в диапазоне от 1:0,001 до 1:0,1.

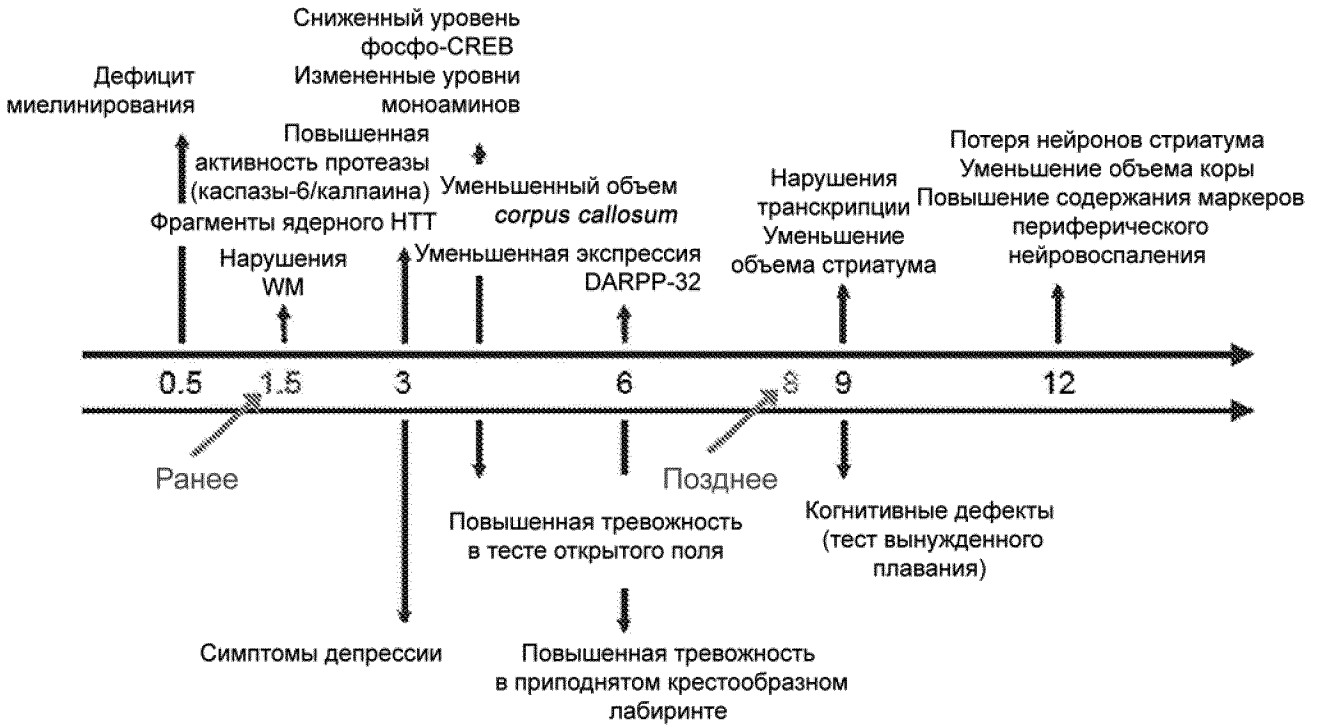
37. Способ по п. 36, где массовое соотношение между придопидином и по меньшей мере одним из соединений 1-8 находится в диапазоне от 1:0,005 до 1:0,1.

38. Способ по п. 36, где массовое соотношение между придопидином и по меньшей мере одним из соединений 1-8 находится в диапазоне от 1:0,001 до 1:0,005.

39. Способ по п. 29, где однодозовая лекарственная форма для перорального введения приготовлена в виде таблетки, капсулы, пилюли, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии.

40. Способ по п. 1, где фармацевтическую композицию вводят один раз в сутки или более одного раза в сутки.

41. Способ по п. 1, где фармацевтическую композицию вводят два раза в сутки



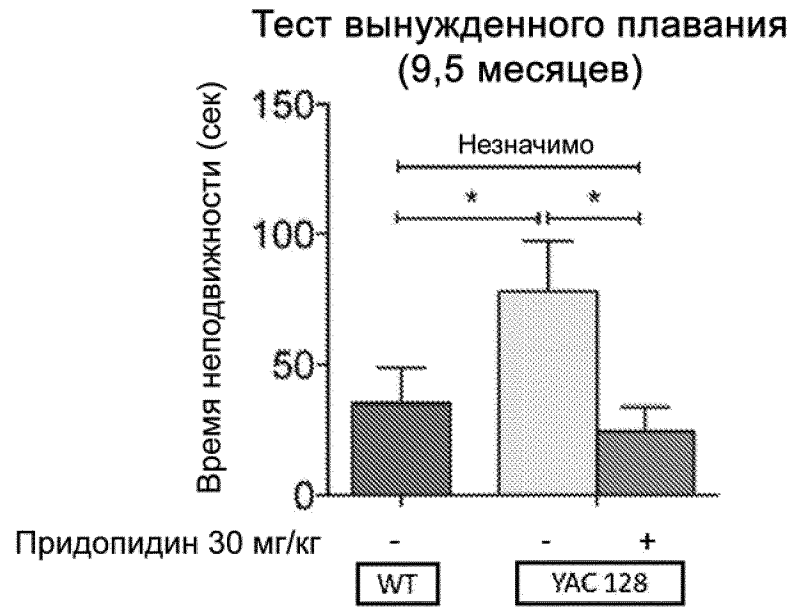
Фиг. 1



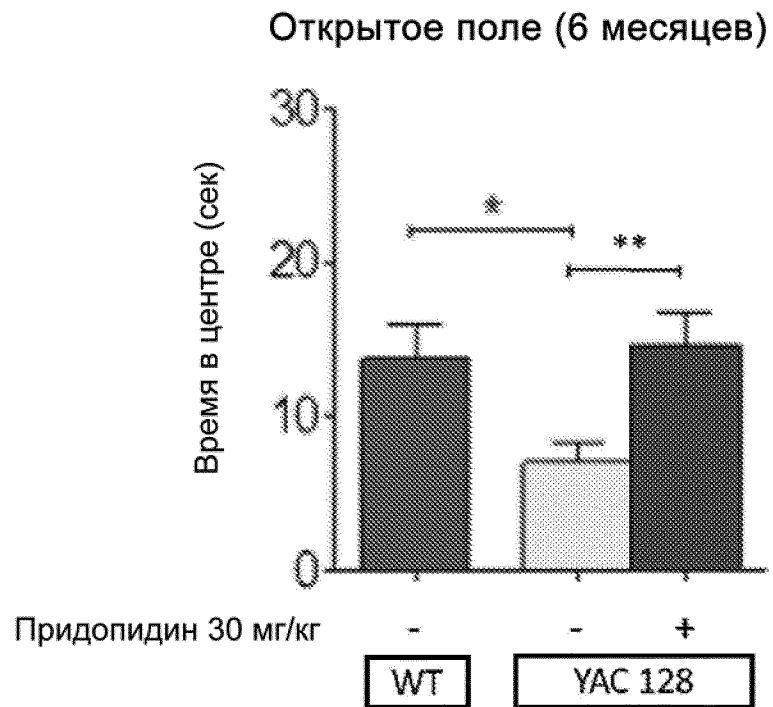
Фиг. 2А



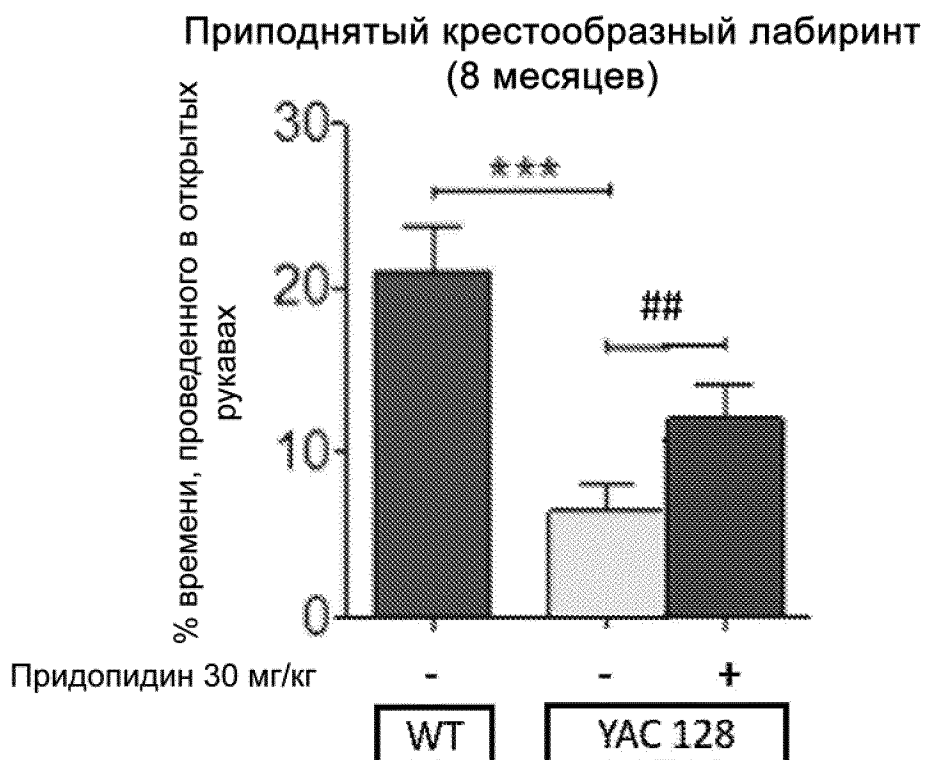
Фиг. 2В



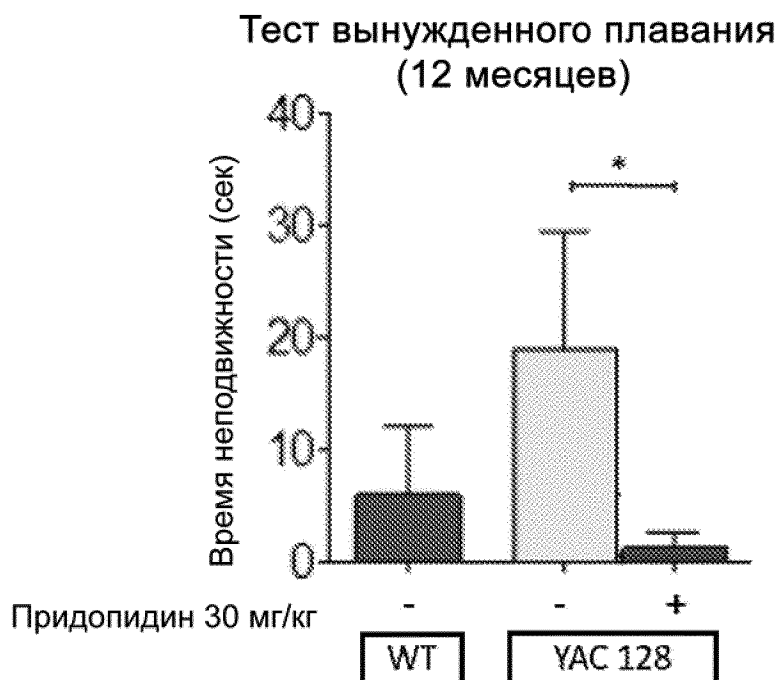
Фиг. 3



Фиг. 4А



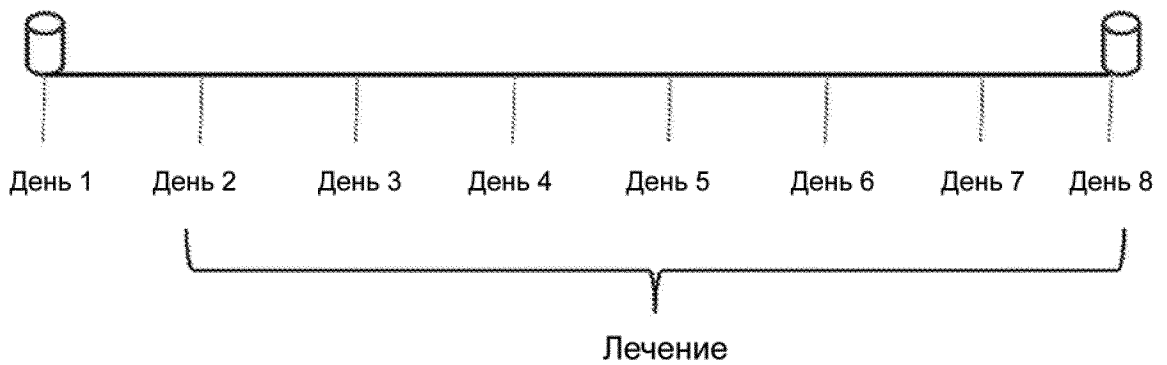
Фиг. 4В



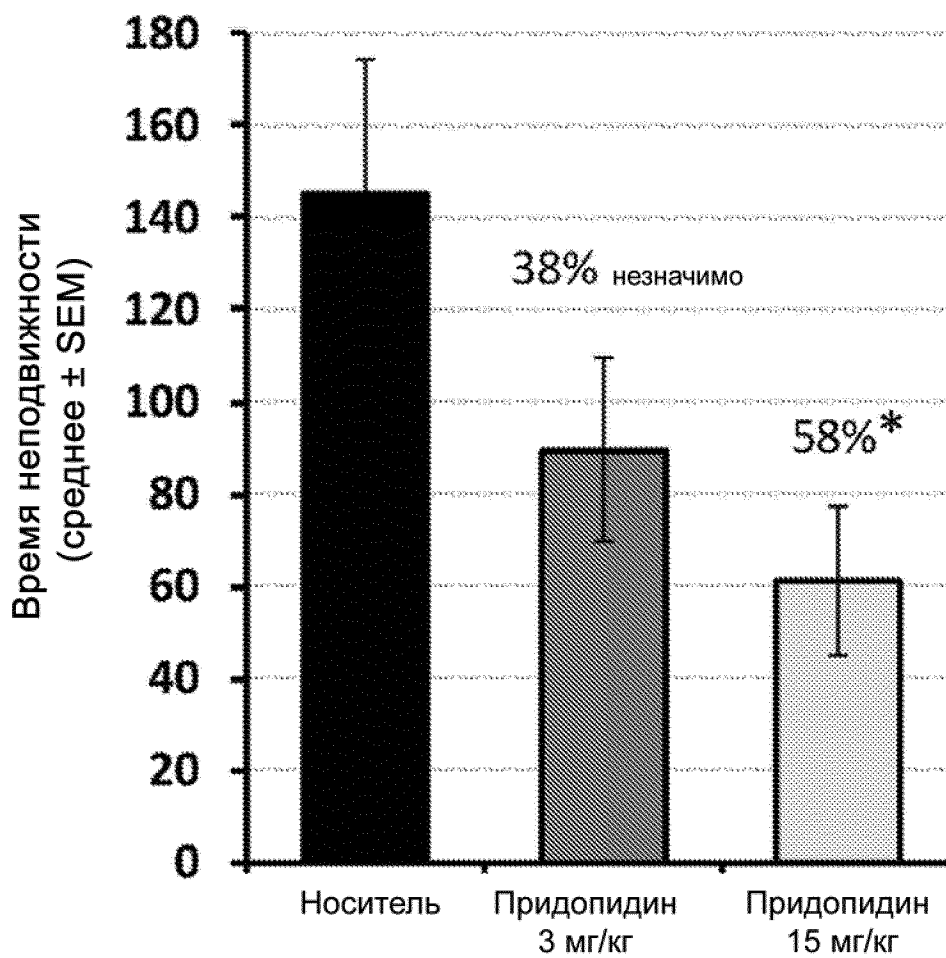
Фиг. 4С

Сессия плавания
(15 мин)

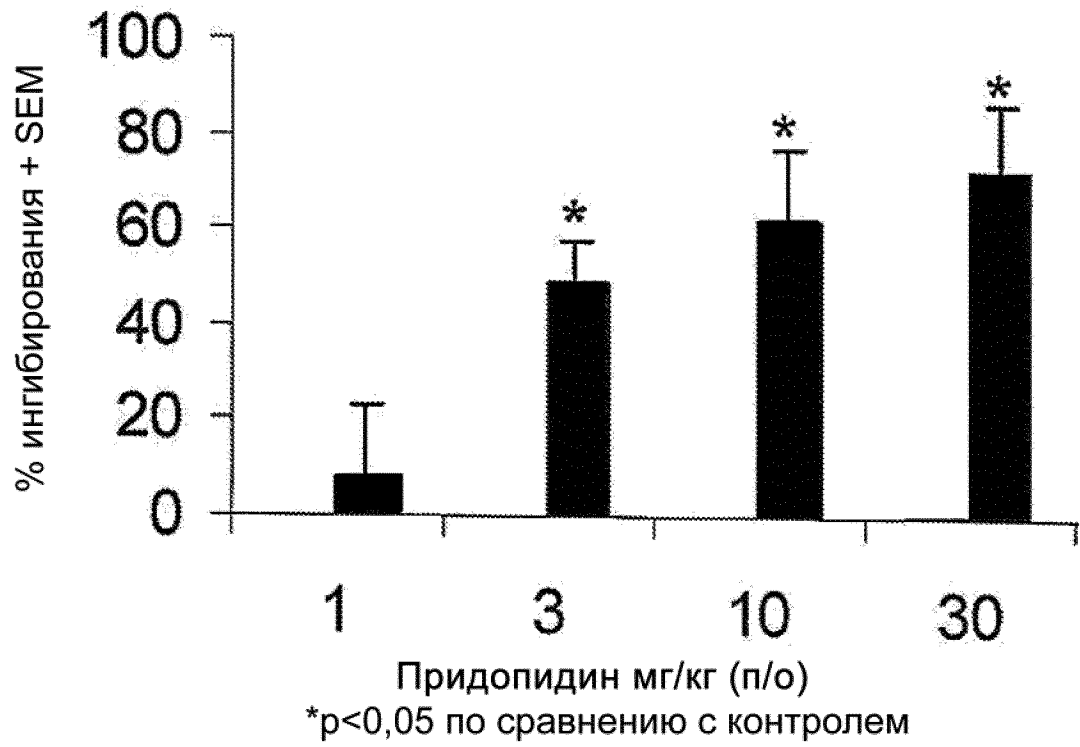
Тестовая сессия (5 мин)



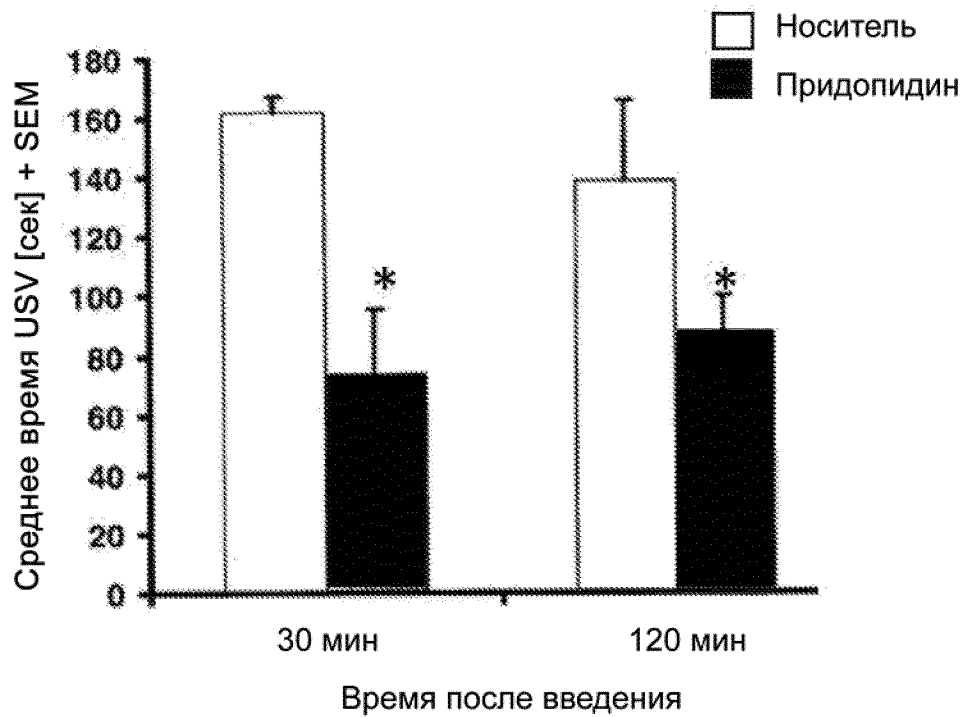
Фиг. 5А



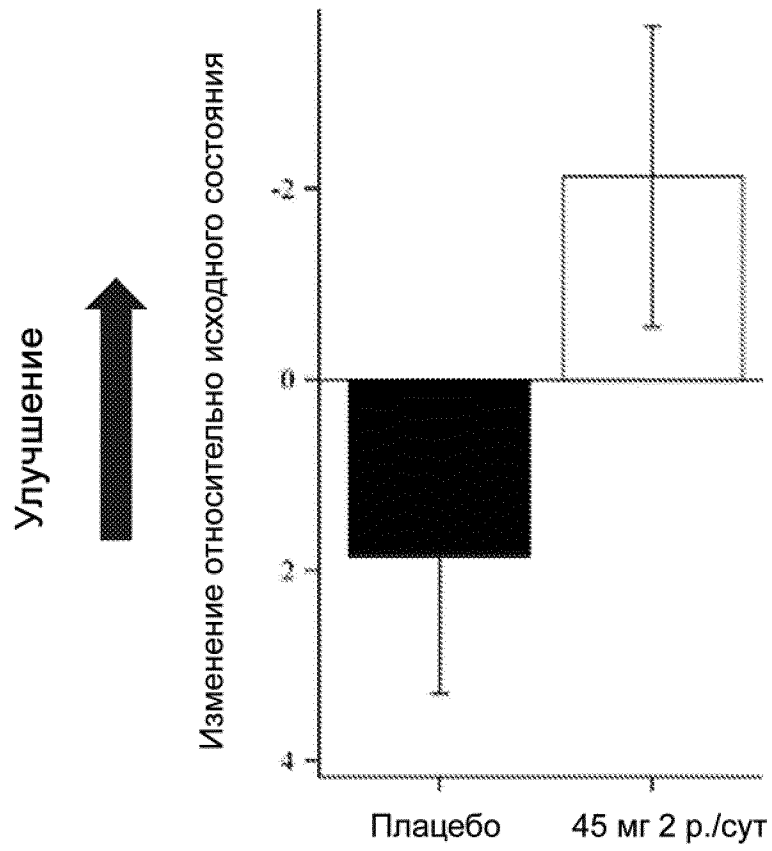
Фиг. 5В



Фиг. 6

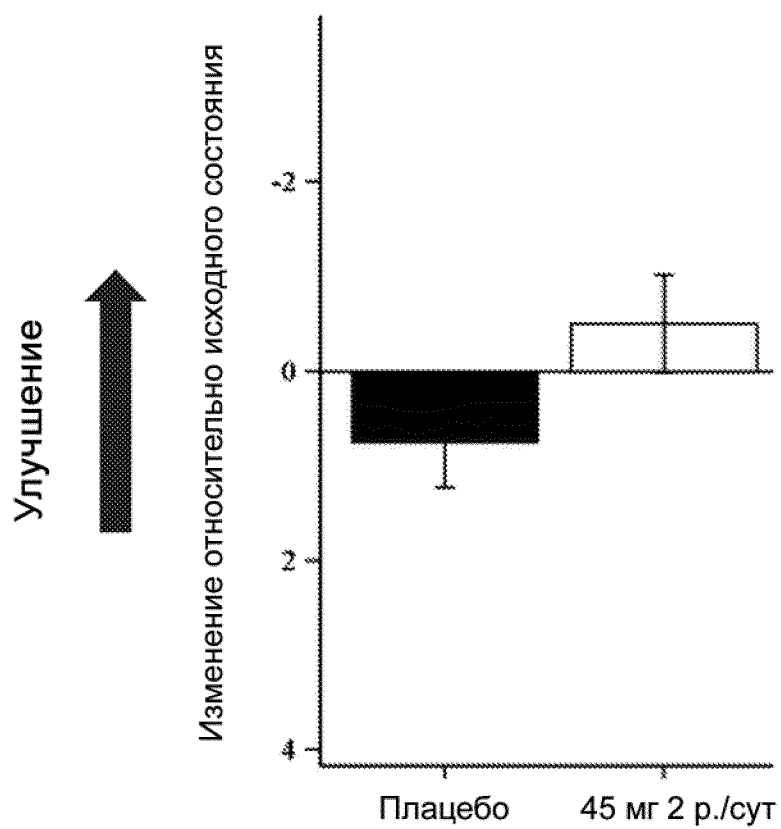


Фиг. 7



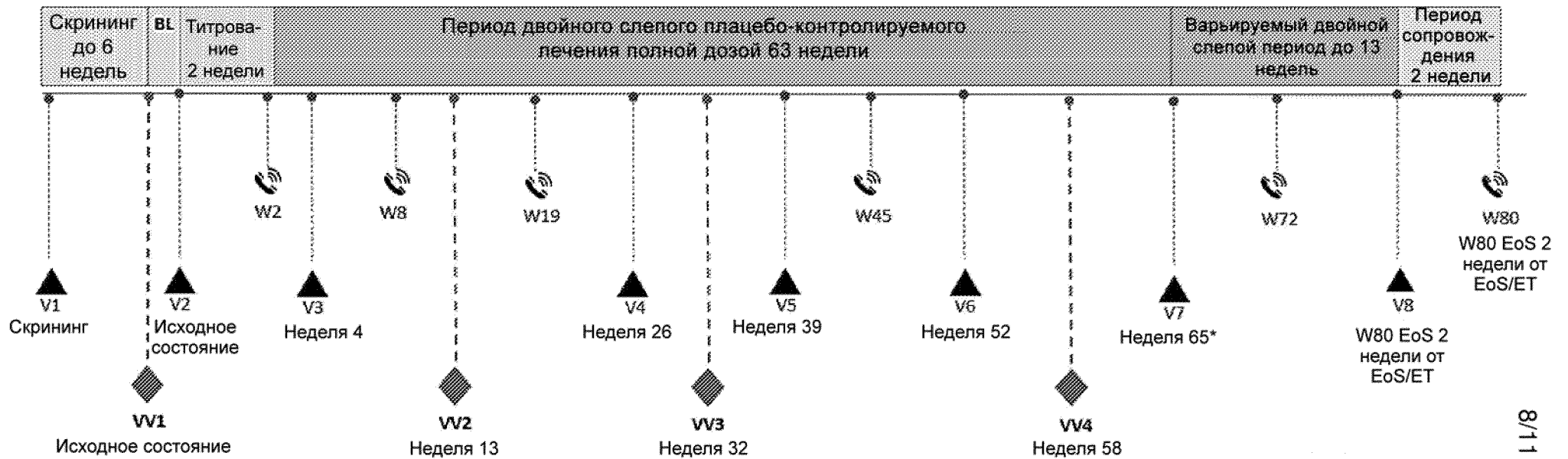
	Плацебо	45 мг 2 р./сут
n	81	74
Δ отличие от плацебо	-2.13	
P-значение	0.0603	

Фиг. 8



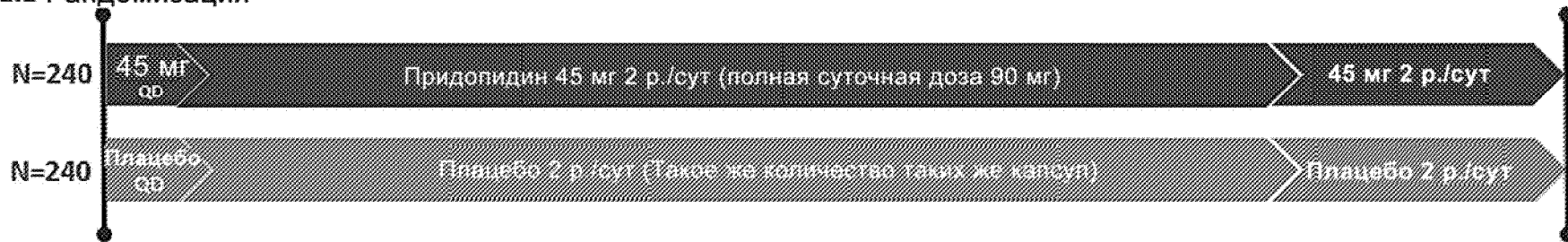
	Плацебо	45 мг 2 р./сут
n	81	74
Δ отличие от плацебо	-1.27	
P-значение	0.0704	

Фиг. 9



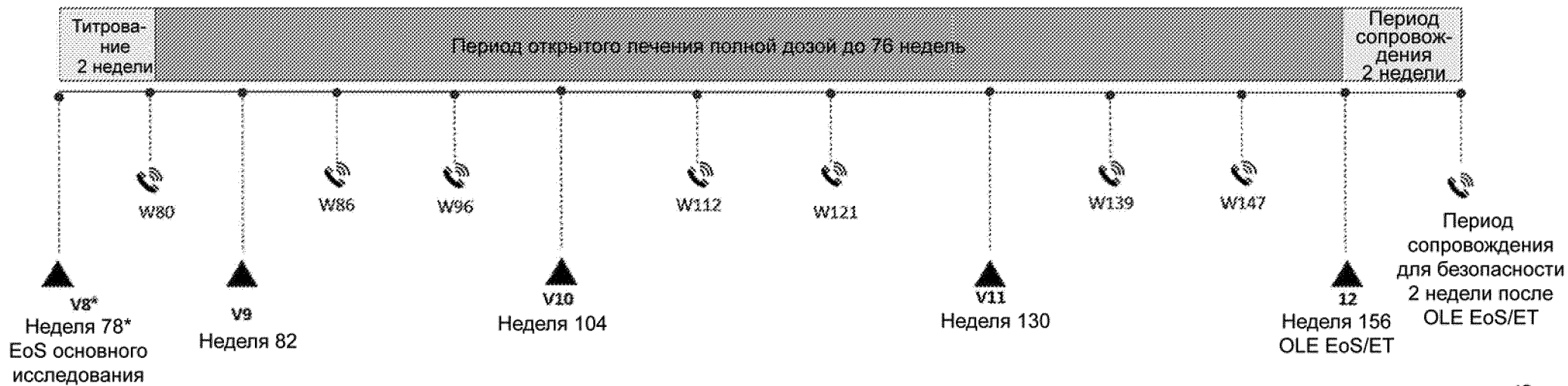
8/11

1:1 Рандомизация



▲ Визит в клинику – каждый визит в клинику, за исключением скрининга и исходного состояния (день 1), ☎ Телефонный звонок (TC) ◆ Виртуальный визит (VV) можно заменить при необходимости виртуальным визитом

Фиг. 10



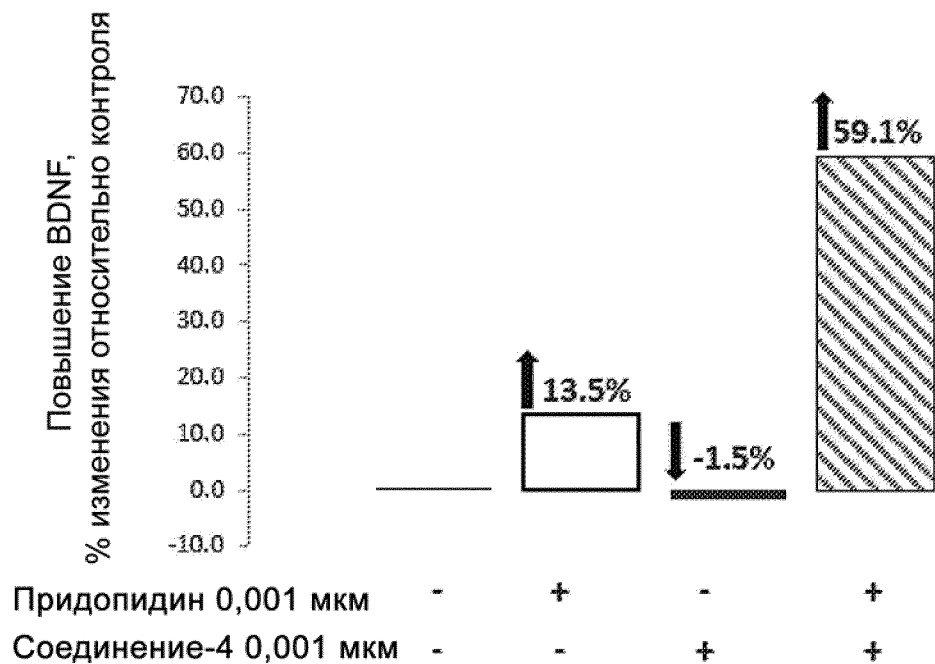
☎ Телефонный звонок (ТС)

▲ Визит в клинику или виртуальный визит

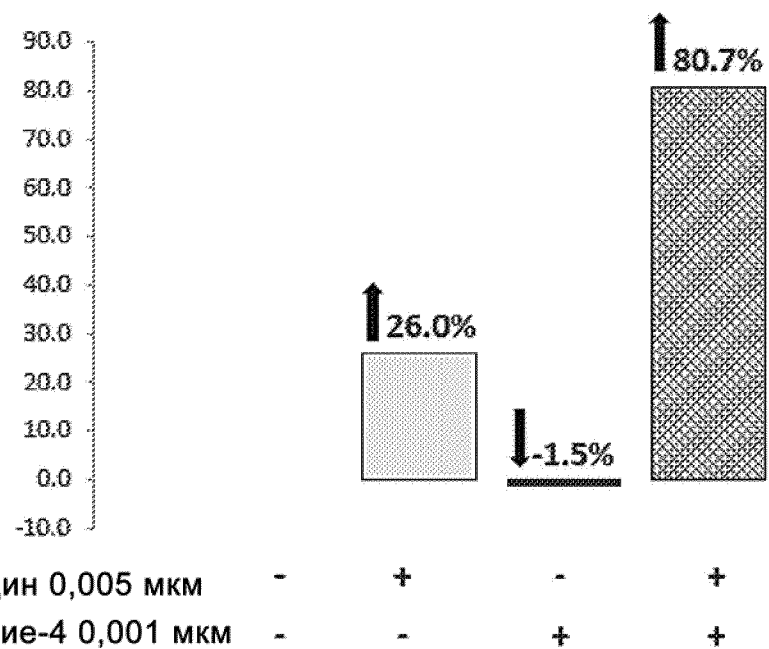
* Для последнего пациента, распределенного в основное исследование, конец исследования в случае основного исследования будет Визит 7 (V7)

Фиг. 11

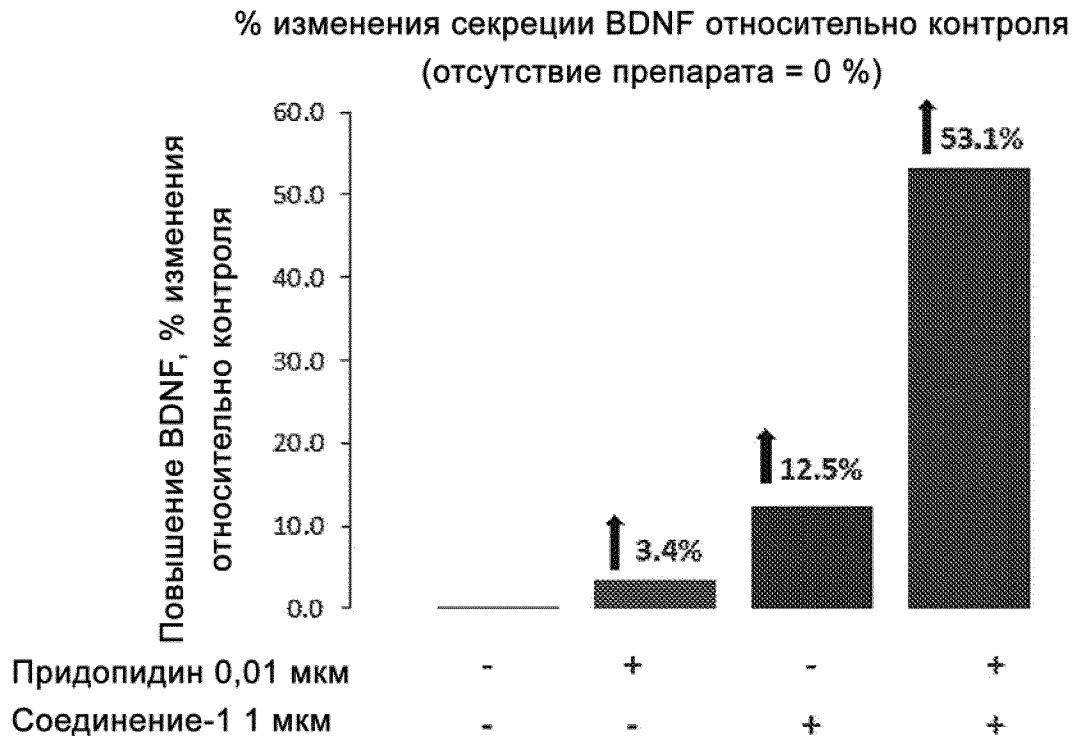
% изменения секреции BDNF относительно контроля (отсутствие препарата = 0 %)



Фиг. 12А



Фиг. 12В



Фиг. 13