

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392921 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.01.16(51) Int. Cl. A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2022.05.19

(54) KL1333 ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ

(31) PA202170253

(72) Изобретатель:

(32) 2021.05.19

Ханссон Магнус Йоаким, Хургерт
Матильда, Гронберг Альвар (SE)

(33) DK

(86) PCT/EP2022/063583

(74) Представитель:

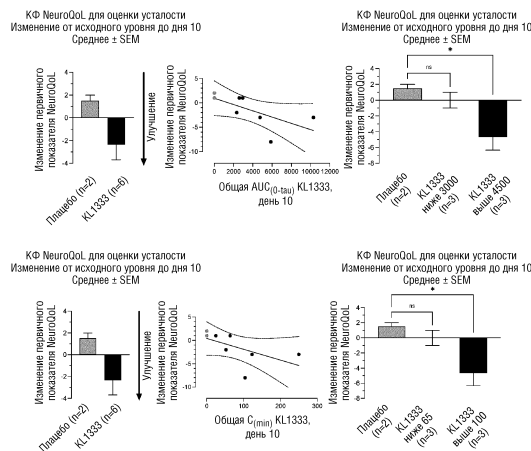
(87) WO 2022/243435 2022.11.24

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

АБЛИВА АБ (SE); ЮНГДЗИН ФАРМ
КО., ЛТД (KR)

(57) Настоящее изобретение относится к: i) KL1333 для применения при лечении митохондриальных заболеваний или заболеваний, связанных с митохондриальными заболеваниями, таких как усталость, например синдром усталости и усталость, связанная с заболеванием, или мышечная слабость, связанная с митохондриальным заболеванием, ii) KL1333 для применения в режиме дозирования для лечения одного или более из: усталости, мышечной слабости или митохондриального заболевания, iii) применению соотношения лактат (мМ)/пируват (мМ) крови в качестве биомаркера эффекта лечения KL1333, где уменьшение соотношения указывает на то, что лечение эффективно, и iv) применению сывороточного ниацинамида и/или ксантина в качестве биомаркера эффекта лечения KL1333, где увеличение соотношения концентраций ниацинамида и/или ксантина указывает на то, что лечение эффективно, и соотношение концентраций ниацинамида и/или ксантина составляет: (концентрация в сыворотке в день тестирования)/(концентрация в сыворотке в начале лечения).



A1

202392921

202392921

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 579215EA/042

KL1333 ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к медицинскому применению KL1333 при лечении митохондриальных заболеваний или при лечении заболеваний/состояний, связанных с митохондриальными заболеваниями. Оно также относится к лечению усталости или мышечной слабости.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Усталость и мышечная слабость часто связаны с конкретными заболеваниями или вызваны ими.

Митохондрии представляют собой важные органеллы, которые генерируют большую часть энергии, необходимой человеческому организму, в форме аденозинтрифосфата (АТФ) через цепь переноса электронов. Первичные митохондриальные заболевания обычно бывают вызваны дисфункцией цепи переноса электронов, что приводит к нарушениям выработки митохондриальной энергии или образованию избыточного количества активных форм кислорода (АФК). Известны сотни первичных митохондриальных заболеваний, в том числе митохондриальная энцефаломиопатия с лактатацидозом и инсультоподобными эпизодами (MELAS), наследственная оптическая нейропатия Лебера, миоклоническая эпилепсия с рваными красными волокнами и синдром Ли. Заболевания могут проявляться по-разному в зависимости от пораженных органов, и исторически рассматривались как клинические синдромы, а в последнее время как спектры заболеваний, вызываемых генетическими дефектами, влияющими на функцию митохондрий. По оценкам, 125 из каждых 1000000 человек страдают первичным митохондриальным заболеванием. Клинические проявления первичных митохондриальных заболеваний охватывают широкий спектр фенотипов, включая серьезные и опасные для жизни состояния, такие как органная недостаточность, остановка сердечно-легочной деятельности, внутричерепное кровоизлияние, лейкомия/лимфома, ишемия миокарда, кишечная непроходимость и иммунодефицит, а также еще более широкий спектр других потенциально изнурительных состояний.

В настоящее время не существует одобренного препарата для лечения первичных митохондриальных заболеваний. Таким образом, существует потребность в установлении лекарственных веществ, которые эффективны против митохондриальных заболеваний и/или эффективны против заболеваний или нарушений, связанных с митохондриальными заболеваниями.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

KL1333 представляет собой новое соединение, которое разрабатывают для лечения первичных митохондриальных заболеваний. KL1333 действует как субстрат для НАД(Р)Н:дегидрогеназы [хинон]1 (NQO1), которая продуцирует никотинамидадениндинуклеотид (окисленная форма; НАД⁺) путем переноса 2 электронов

на KL1333 с использованием никотинамидадениндинуклеотида (восстановленная форма; НАДН) в качестве кофактора. KL1333 переносит эти электроны в митохондриальную систему переноса электронов, непосредственно стимулируя производство АТФ. Кроме того, повышенные уровни НАД⁺ приводят к активации путей митохондриального биогенеза, таких как сиртуин 1 (SIRT1), 5'-аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (АМПК) и соактиватор 1-альфа гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PGC-1 α), тем самым улучшая функцию митохондрий.

В доклинических моделях было продемонстрировано, что KL1333 увеличивает выработку энергии митохондриями и оказывает долгосрочное благотворное влияние на энергетический метаболизм. В клиническом исследовании, о котором сообщается в настоящем документе, применение KL1333 приводило к снижению усталости и усилению мышечной функции.

Настоящее изобретение относится к

i) KL1333 для применения при лечении усталости, такой как синдром усталости и усталость, связанная с заболеванием,

ii) KL1333 для применения при усилении мышечной функции, например, при мышечной слабости, связанной с заболеванием,

iii) KL1333 для применения в режиме дозирования для лечения одного или более из усталости, мышечной слабости или митохондриального заболевания, где режим дозирования включает

i) введение субъекту, страдающему от усталости, мышечной слабости или митохондриального заболевания, KL1333 в диапазоне доз от 25 до 150 мг, например, от 25 до 100 мг, ежедневно в течение периода времени от 2 до 10 дней для достижения равновесных концентраций KL1333 в крови,

ii) измерение в крови или плазме концентрации KL1333, выраженной в виде AUC (площадь под кривой), C_{\min} или C_{trough} , и если AUC ниже 3000 ч·нг/мл или C_{\min} составляет 65 нг/мл или менее, или C_{trough} составляет 130 нг/мл или менее, измерение концентрации в плазме является предпочтительным,

iii) корректирование суточной дозы для достижения в крови или плазме равновесной концентрации KL1333, соответствующей AUC (площадь под кривой) по меньшей мере 3000 ч·нг/мл, C_{\min} по меньшей мере 65 нг/мл и/или C_{trough} по меньшей мере 130 нг/мл, или такой, чтобы AUC составляла по меньшей мере 3500 ч·нг/мл, C_{\min} составляла по меньшей мере 77 нг/мл и/или C_{trough} составляла по меньшей мере 162 нг/мл, или такой, чтобы AUC составляла по меньшей мере 4000 ч·нг/мл, C_{\min} составляла по меньшей мере 88 нг/мл и/или C_{trough} составляла по меньшей мере 196 нг/мл, или такой, чтобы AUC составляла по меньшей мере 4500 ч·нг/мл, C_{\min} составляла по меньшей мере 100 нг/мл и/или C_{trough} составляла по меньшей мере 228 нг/мл, или такой, чтобы AUC находилась в диапазоне от 4000 до 12000 ч·нг/мл, C_{\min} находилась в диапазоне от 88 нг/мл до 275 нг/мл и/или C_{trough} находилась в диапазоне от 196 нг/мл до 333 нг/мл, в день 10 после корректирования дозы, измерение концентрации в плазме является

предпочтительным,

iv) использование соотношения лактат (мМ)/пируват (мМ) в крови в качестве биомаркера эффекта лечения KL1333, где уменьшение соотношения указывает на то, что лечение эффективно, и

v) использование сывороточного ниацинамида и/или ксантина в качестве биомаркеров раннего ответа на эффект лечения KL1333, где увеличение соотношения концентраций ниацинамида и/или ксантина указывает на то, что лечение эффективно, и соотношение концентраций ниацинамида и/или ксантина составляет: (концентрация в сыворотке в день тестирования)/(концентрация в сыворотке в начале лечения).

В заключение, соотношение лактат/пируват, ниацинамид и ксантин в крови могут быть использованы в качестве биомаркеров эффекта лечения KL1333 у пациентов с ПМЗ. В связи с этим было обнаружено, что пациенты с самым сильным снижением показателя DFIS для оценки усталости в день 10 лечения KL1333 также имели низкое соотношение лактат/пируват в сыворотке (Фигура 10).

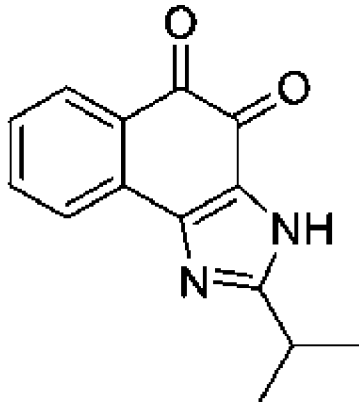
В данном контексте термин « C_{min} » означает минимальную концентрацию в крови или плазме в равновесном состоянии, а « C_{trough} » означает концентрацию в крови или плазме непосредственно перед введением следующей дозы. Измерение концентрации в плазме является предпочтительным.

Что касается снижения соотношения лактат (мМ)/пируват (мМ) в крови, которое является показателем эффективного лечения, то снижение на по меньшей мере 10%, например, на по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30% , по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45% или по меньшей мере 50% от исходного значения указывает на то, что лечение эффективно. Начальное значение может представлять собой значение до начала лечения или может представлять собой значение в момент времени после начала лечения, чтобы можно было отслеживать эффективность лечения с течением времени.

Что касается увеличения уровня ниацинамида в сыворотке, то увеличение может представлять собой увеличение в 2 раза или более, например, в 3 раза или более, от начального значения, как определено выше.

Что касается увеличения уровня ксантина в сыворотке, то увеличение может составлять 20% или более, например 25% или более, или 30% или более.

KL-1333 представляет собой лекарственное средство с молекулярной массой 240,26 г/моль. Оно представляет собой негигроскопичный кристаллический порошок от светло-красного до красновато-коричневого цвета, практически нерастворимый в воде. Его производят путем многостадийного химического синтеза. Молекулярная структура приведена ниже:



Показано, что KL1333 является более мощным субстратом для NQO1, чем другие активные в отношении NQO1 соединения, разработанные для лечения первичных митохондриальных заболеваний (то есть, идебенон). В клеточных моделях, включая клетки, полученные от пациентов с MELAS, KL1333 приводил к повышению содержания АТФ; снижению АФК; снижению уровня молочной кислоты; повышению уровня НАД⁺; активации SIRT1, AMPK и PGC-1 α ; а также к улучшению функции окислительного фосфорилирования митохондрий.

В описанном в настоящем документе клиническом исследовании ([KL1333 2018-102](#)) KL1333 или плацебо вводили 64 здоровым добровольцам и 8 пациентам с генетически подтвержденным митохондриальным заболеванием. Серьезные нежелательные явления в исследовании отсутствовали. В ходе исследования не было выявлено явных тенденций, связанных с лечением или дозой, в усредненных или индивидуальных показателях клинических биохимических, гематологических анализов или анализов мочи пациентов. В этом исследовании не было выявлено явных тенденций, связанных с лечением или дозой, в результатах измерения жизненно важных функций, ЭКГ в 12 отведениях или результатах физического осмотра. KL1333 хорошо переносился при введении однократно перорально в дозе 25 мг с пищей, или без нее, здоровым субъектам. У здоровых субъектов дозы от 25 до 75 мг QD переносились хорошо, дозы 150 мг были переносимыми, а дозы 250 мг переносились плохо из-за желудочно-кишечных НЯВЛ. Суточные дозы KL1333 в количестве 150 мг лучше переносились в виде доз BID или TID в сравнении с дозами QD, с меньшей частотой и интенсивностью нежелательных явлений, связанных с ЖК-трактом. KL1333 хорошо переносился при многократном пероральном введении QD в дозе 50 мг в течение 10 дней пациентам с первичным митохондриальным заболеванием. При оценке клинических результатов пациентов с первичными митохондриальными заболеваниями, участвовавших в исследовании, KL1333 доказал свою эффективность в борьбе с усталостью и мышечной слабостью.

Усталость

Как показано в настоящем документе, KL1333 эффективен против усталости. Усталость может проявляться в форме синдрома хронической усталости или может быть связана с другими заболеваниями, такими как митохондриальные заболевания, например,

первичные митохондриальные заболевания.

Усталость представляет собой ощущение общей слабости. Усталость может возникать внезапно или постепенно. Это нормальное явление, если оно следует за длительной физической или умственной деятельностью и полностью проходит после отдыха. Однако усталость может быть симптомом заболевания, если она продолжительная, тяжелая, прогрессирующая или возникает без причины.

Физическая усталость представляет собой временную неспособность мышц поддерживать оптимальную физическую работоспособность, которая усугубляется интенсивными физическими упражнениями. Физическая усталость, или мышечная усталость, может быть вызвана недостатком энергии в мышцах, снижением эффективности действия нервно-мышечного соединения или снижением стимула к деятельности, исходящим из центральной нервной системы. Центральный компонент усталости вызывается повышением уровня серотонина в центральной нервной системе. Физическая усталость может быть вызвана нервно-мышечным заболеванием.

Психическая усталость представляет собой временное снижение максимальной когнитивной деятельности в результате длительных периодов когнитивной активности. Она может проявляться в виде сонливости, вялости или снижения направленного внимания.

Неврологическая усталость может возникать у пациента с рассеянным склерозом. Такие пациенты часто испытывают непреодолимую апатию или усталость.

Хроническая усталость представляет собой усталость, продолжающуюся по меньшей мере шесть месяцев подряд. Хроническая усталость является симптомом многих заболеваний и состояний. Некоторые основные заболевания, связанные с усталостью, включают:

- i) аутоиммунные заболевания, такие как целиакия, волчанка, рассеянный склероз, синдром Шегрена и спондилоартропатия
- ii) заболевания крови, такие как анемия и гемохроматоз
- iii) рак (так называемая усталость от рака)
- iv) синдром хронической усталости (СХУ)
- v) заболевания, связанные с употреблением психоактивных веществ, включая заболевания, связанные с употреблением алкоголя
- vi) депрессию и другие психические расстройства
- vii) нарушения развития, такие как расстройства аутистического спектра
- viii) расстройства пищевого поведения
- ix) эндокринные заболевания или нарушения обмена веществ, сахарный диабет, гипотиреоз и болезнь Аддисона
- x) фибромиалгию
- xi) синдром войны в Персидском заливе
- xii) сердечную недостаточность
- xiii) ВИЧ

- xiv) идиопатическую хроническую усталость (ИХУ)
- xv) врожденные нарушения метаболизма, такие как нарушение абсорбции фруктозы
- xvi) инфекционные заболевания, такие как инфекционный мононуклеоз или туберкулез
- xvii) синдром раздраженного кишечника
- xviii) заболевания почек, такие как острая почечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность
- xix) лейкоз или лимфому
- xx) печеночную недостаточность или заболевания печени, такие как гепатит
- xxi) болезнь Лайма
- xxii) неврологические заболевания, такие как нарколепсия, болезнь Паркинсона, синдром постуральной ортостатической тахикардии и постконтузионный синдром
- xxiii) физическую травму и другие состояния, вызывающие боль, такие как артрит
- xxiv) лишение сна или нарушения сна
- xxv) септическую лихорадку
- xxvi) инсульт
- xxvii) заболевание щитовидной железы
- xxviii) уремию
- xxix) митохондриальные заболевания.

Мышечная слабость

Мышечная слабость представляет собой недостаток мышечной силы. Истинная мышечная слабость является основным симптомом различных заболеваний скелетных мышц. Мышечная слабость может представлять собой нервно-мышечную усталость, которую в зависимости от причины можно классифицировать как центральную или периферическую. Центральная мышечная усталость проявляется как общее ощущение энергетической недостаточности, тогда как периферическая мышечная усталость проявляется как локальная неспособность к работе конкретных мышц.

Мышечная слабость обычно возникает из-за отсутствия физических упражнений, старения или мышечной травмы. Она также может возникать при хронических заболеваниях, таких как диабет и болезни сердца, инсульт, депрессия, фибромиалгия, синдром хронической усталости, полимиозит, воспалительная миопатия, митохондриальные заболевания, нервно-мышечные нарушения, такие как мышечная дистрофия, рассеянный склероз, болезнь Грейвса, миастения и синдром Гийена-Барре.

Митохондриальные заболевания

KL1333 используют для профилактики или лечения митохондриального заболевания, в частности, митохондриальных заболеваний комплекса I, или для лечения одного или более проявлений, связанных с митохондриальным заболеванием, таких как, например, усталость или мышечная слабость. Митохондриальные заболевания выбраны из следующих:

- Болезнь Альперса (прогрессирующая детская полиодистрофия)
- Боковой амиотрофический склероз (ALS)
- Аутизм
- Синдром Барта (летальная детская кардиомиопатия)
- Дефекты бета-окисления
- Нарушение биоэнергетического обмена
- Недостаточность карнитина/ацилкарнитина
- Недостаточность карнитина
- Синдромы недостаточности креатина (синдромы церебральной недостаточности креатина (CCDS) включают: недостаточность гуанидинацетат-метилтрансферазы (недостаточность GAMT), недостаточность L-аргинин:глицинамидинотрансферазы (недостаточность AGAT) и недостаточность переносчика креатина, связанного с SLC6A8 (недостаточность SLC6A8)
 - Недостаточность коэнзима Q10
 - Недостаточность комплекса I (недостаточность НАДН-дегидрогеназы (НАДН-КоQ-редуктазы))
 - Недостаточность комплекса II (недостаточность сукцинатдегидрогеназы)
 - Недостаточность комплекса III (недостаточность убихинон-цитохром с-оксидоредуктазы)
 - Недостаточность комплекса IV/недостаточность COX (недостаточность цитохром с-оксидазы вызвана дефектом комплекса IV дыхательной цепи)
 - Недостаточность комплекса V (недостаточность АТФ-синтазы)
 - Недостаточность COX
 - CPEO (синдром хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии)
 - Недостаточность CPT I
 - Недостаточность CPT II
 - Атаксия Фридриха (FRDA или FA)
 - Глутаровая ацидурия II типа
 - KSS (синдром Кернса-Сейра)
 - Лактатацидоз
 - Недостаточность длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (LCAD)
 - LCHAD
 - Болезнь или синдром Ли (подострая некротическая энцефаломиелопатия)
 - LHON (наследственная оптическая нейропатия Лебера)
 - Болезнь Люфта
 - Недостаточность среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (MCAD)
 - MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз и инсультоподобные эпизоды)
 - MERRF (миоклоническая эпилепсия и болезнь рваных красных волокон)
 - MIDD (диабет и тугоухость, наследуемые по материнской линии)

- MIRAS (синдром митохондриальной рецессивной атаксии)
- Митохондриальная цитопатия
- Истощение митохондриальной ДНК
- Митохондриальная энцефалопатия включает: энцефаломиопатию, энцефаломиелопатию
- Митохондриальная миопатия
- MNGIE (мионеврогастроинтестинальные расстройства и энцефалопатия)
- NARP (нейропатия, атаксия и пигментный ретинит)
- Нейродегенеративные расстройства, связанные с болезнью Паркинсона, Альцгеймера или Хантингтона
- Синдром Пирсона
- Недостаточность пируваткарбоксилазы
- Недостаточность пируватдегидрогеназы
- Мутации POLG
- Нарушения дыхательной цепи
- Недостаточность короткоцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (SCAD)
- SCHAD (недостаточность короткоцепочечной L-3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы (SCHAD), также называемый недостаточностью 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы НАДН)
- VLCAD (недостаточность очень длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы)
- Диабет
- Острое голодание
- Эндотоксемия
- Сепсис
- Синдром системной воспалительной реакции (SIRS)
- Полиорганная недостаточность.

Со ссылкой на информацию с веб-страницы Объединенного фонда митохондриальных заболеваний (www.umdf.org) некоторые из вышеупомянутых заболеваний описаны более подробно ниже:

Недостаточность комплекса I: внутри митохондрии находится группа белков, которые переносят электроны в ходе четырех цепных реакций (комплексы I-IV), что приводит к выработке энергии. Эта цепь известна как цепь переноса электронов. Пятая группа (комплекс V) производит АТФ. В совокупности цепь переноса электронов и АТФ-синтаза образуют дыхательную цепь, и весь процесс известен как окислительное фосфорилирование или OXPHOS.

Комплекс I, первый этап в этой цепи, является наиболее распространенным участком возникновения митохондриальных аномалий, составляющих до трети нарушений дыхательной цепи. Недостаточность комплекса I, часто проявляющаяся при рождении или в раннем детстве, обычно представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание и вызывает множество клинических симптомов,

особенно в органах и тканях, нуждающихся в высоких уровнях энергии, таких как мозг, сердце, печень и скелетные мышцы. С недостаточностью комплекса I связан ряд специфических митохондриальных заболеваний, включая: наследственную оптическую нейропатию Лебера (LHON), MELAS, MERRF и синдром Ли (LS). MELAS означает митохондриальную энцефаломиопатию, лактатацидоз и инсультоподобные эпизоды, а MERRF означает миоклоническую эпилепсию с рваными красными волокнами.

LHON характеризуется слепотой, которая возникает в среднем в возрасте от 27 до 34 лет; слепота может развиваться в обоих глазах одновременно или последовательно (слепота развивается в одном глазу, а затем в среднем через два месяца - в другом). Могут возникать и другие симптомы, такие как нарушения сердечной деятельности и неврологические осложнения.

Существуют три основные формы недостаточности комплекса I:

i) Фатальное младенческое мультисистемное заболевание - характеризуется плохим мышечным тонусом, задержкой развития, сердечно-сосудистыми заболеваниями, лактатацидозом и дыхательной недостаточностью.

ii) Миопатия (заболевание мышц) - начинается в детстве или взрослом возрасте и характеризуется слабостью или непереносимостью физических упражнений.

iii) Митохондриальная энцефаломиопатия (заболевание головного мозга и мышц) - начинается в детстве или взрослом возрасте и включает различные комбинации симптомов, которые могут включать: паралич глазных мышц, пигментную ретинопатию (изменение цвета сетчатки, с потерей зрения), потерю слуха, сенсорную нейропатию (поражение нервов, затрагивающее органы чувств), судороги, деменцию, атаксию (нарушение координации мышц) и непроизвольные движения. Эта форма недостаточности комплекса I может вызывать синдром Ли и MELAS.

Большинство случаев недостаточности комплекса I являются результатом аутосомно-рецессивного наследования (сочетание дефектных ядерных генов как от матери, так и от отца). Реже заболевание передается по материнской линии или носит спорадический характер, а генетический дефект находится в митохондриальной ДНК.

Лечение: как и при всех митохондриальных заболеваниях, в настоящее время не существует лекарства от недостаточности комплекса I. Различные методы лечения, которые могут быть или не быть эффективными, могут включать такие метаболические методы лечения, как применение: рибофлавина, тиамина, биотина, коэнзима Q10, карнитина и кетогенной диеты. Терапия младенческой мультисистемной формы оказалась безуспешной.

Клиническое течение и прогноз для пациентов с недостаточностью комплекса I сильно варьируются и могут зависеть от конкретного генетического дефекта, возраста начала заболевания, пораженных органов и других факторов.

Недостаточность комплекса III: Симптомы включают четыре основные формы:

i) Фатальная младенческая энцефаломиопатия, врожденный лактатацидоз, гипотония, дистрофическое изменение позвоночника, судороги и кома. Часто встречаются

рванные красные волокна в мышечной ткани.

ii) Энцефаломиопатии с более поздним началом (от детства до взрослой жизни): различные сочетания слабости, низкого роста, атаксии, деменции, потери слуха, сенсорной нейропатии, пигментной ретинопатии и пирамидных симптомов. Часто встречаются рванные красные волокна. Возможен лактатацидоз.

iii) Миопатия, при которой непереносимость физической нагрузки перерастает в постоянную слабость. Часто встречаются рванные красные волокна. Возможен лактатацидоз.

iv) Младенческая гистиоцитозидная кардиомиопатия.

Недостаточность комплекса IV/недостаточность СОХ. Симптомы включают две основные формы:

1. Энцефаломиопатия: обычно нормальное состояние в течение первых 6-12 месяцев жизни, затем наблюдаются регрессия развития, атаксия, лактатацидоз, атрофия зрительного нерва, офтальмоплегия, нистагм, дистония, пирамидные симптомы и проблемы с дыханием. Частые судороги. Может вызывать синдром Ли.

2. Миопатия: два основных варианта:

1. Фатальная младенческая миопатия: может начинаться вскоре после рождения и сопровождаться гипотонией, слабостью, лактатацидозом, наличием рваных красных волокон, дыхательной недостаточностью и проблемами с почками.

2. Доброкачественная младенческая миопатия: может начинаться вскоре после рождения и сопровождаться гипотонией, слабостью, лактатацидозом, наличием рваных красных волокон, нарушениями дыхания, но (если ребенок выживает) наступает спонтанное улучшение.

KSS (синдром Кернса-Сейра): KSS представляет собой медленно прогрессирующее мультисистемное митохондриальное заболевание, которое часто начинается с опущения век (птоза). Со временем вовлекаются и другие глазные мышцы, что приводит к параличу движений глаз. Дегенерация сетчатки обычно приводит к проблемам со зрением в тускло освещенных помещениях.

KSS характеризуется тремя основными особенностями:

- типичное начало в возрасте до 20 лет, хотя может возникать в младенчестве или во взрослом возрасте

- паралич определенных глазных мышц (так называемая хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия - СРЕО)

- дегенерация сетчатки, вызывающая аномальное накопление пигментированного (окрашенного) материала (пигментная ретинопатия).

Кроме того, имеет место одно или более из следующих состояний:

- блокада электрических сигналов в сердце (нарушения сердечной проводимости)

- повышенный уровень белка в спинномозговой жидкости

- нарушение координации движений (атаксия).

У пациентов с KSS также могут возникать такие проблемы, как глухота, деменция,

дисфункция почек и мышечная слабость. Также могут наблюдаться эндокринные нарушения, включая задержку роста, низкий рост или диабет.

KSS является редким заболеванием. Оно, как правило, бывает вызвано единичной крупной делецией (потерей) генетического материала в ДНК митохондрий (мтДНК), а не в ДНК ядра клетки. Эти делеции, которых насчитывается более 150 видов, обычно возникают спонтанно. Реже мутация передается от матери.

Как и все митохондриальные заболевания, KSS неизлечим.

Лечение зависит от типа симптомов и пораженных органов и может включать применение: коэнзима Q10, инсулина для лечения диабета, сердечных препаратов и кардиостимулятора, которые могут спасти жизнь. Можно рассматривать возможность хирургического вмешательства при опущении век, но оно должно проводиться специалистами офтальмологических хирургических центров.

KSS медленно прогрессирует, и прогноз варьируется в зависимости от тяжести. Смерть часто наступает на третьем или четвертом десятилетии и может быть вызвана недостаточностью систем органов.

Болезнь или синдром Ли (подострая некротическая энцефаломиелопатия). Симптомы: судороги, гипотония, усталость, нистагм, плохие рефлексy, трудности с приемом пищи и глотанием, проблемы с дыханием, плохая двигательная функция, атаксия.

Причины: недостаточность пируватдегидрогеназы, недостаточность комплекса I, недостаточность комплекса II, недостаточность комплекса IV/COX, NARP.

Болезнь Ли представляет собой прогрессирующее нейрометаболическое заболевание, которое обычно начинается в младенчестве или детстве, часто после вирусной инфекции, но может также возникать у подростков и взрослых. На МРТ оно характеризуется наличием видимых некротических (мертвые или отмирающие ткани) поражений головного мозга, особенно в среднем мозге и стволе мозга.

Ребенок часто выглядит нормальным при рождении, и обычно симптомы начинают проявляться в возрасте от нескольких месяцев до двух лет, хотя симптомы могут возникать намного раньше или позже. Начальные симптомы могут включать потерю основных навыков, таких как сосание, контроль головы, ходьба и разговор. Они могут сопровождаться другими проблемами, такими как раздражительность, потеря аппетита, рвота и судороги. Могут быть периоды резкого снижения или временного восстановления некоторых функций. В итоге у ребенка также могут возникать осложнения со стороны сердца, почек, зрения и дыхания.

Существует более одного дефекта, вызывающего болезнь Ли. К ним относятся недостаточность пируватдегидрогеназы (PDHC) и дефекты ферментов дыхательной цепи - комплексов I, II, IV и V. В зависимости от дефекта тип наследования может быть X-сцепленным доминантным (дефект X-хромосомы и заболевание обычно встречается только у мужчин), аутосомно-рецессивным (наследуется от генов как матери, так и отца) и материнским (только от матери). Могут быть также спонтанные случаи, которые вообще

не передаются по наследству.

Лекарства от болезни Ли не существует. Лечение обычно включает различные варианты терапии витаминами и добавками, часто в виде «коктейльной» комбинации, и эффективно лишь частично. Различные сайты ресурсов указывают на возможное использование: тиамин, коэнзим Q10, рибофлавин, биотин, креатин, сукцинат и идебенон. В некоторых клиниках также проходят испытания экспериментальные лекарственные препараты, такие как дихлорацетат (DCA). В некоторых случаях может быть назначена специальная диета, которую должен контролировать диетолог, специализирующийся на нарушениях обмена веществ.

Прогноз при болезни Ли неблагоприятный. В зависимости от дефекта люди обычно живут от нескольких лет до подросткового возраста. Те, у кого диагностирован синдром Ли или у кого симптомы не проявлялись до взрослой жизни, как правило, живут дольше.

MELAS (Митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз и инсультоподобные эпизоды). Симптомы: низкий рост, судороги, инсультоподобные эпизоды с выраженным неврологическим дефицитом, периодические головные боли, когнитивная регрессия, прогрессирование заболевания, рваные красные волокна.

Причина: точечные мутации митохондриальной ДНК: A3243G (наиболее распространенные).

MELAS – Митохондриальная миопатия (мышечная слабость), энцефалопатия (заболевание головного мозга и центральной нервной системы), лактатацидоз (накопление продуктов анаэробного дыхания) и инсультоподобные эпизоды (частичный паралич, частичная потеря зрения или другие неврологические нарушения).

MELAS представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с типичным началом в возрасте от 2 до 15 лет, хотя оно может возникать как в младенчестве, так и во взрослом возрасте. Первоначальные симптомы могут включать эпизоды, похожие на инсульт, судороги, мигрени и периодическую рвоту.

Обычно в младенчестве пациент выглядит нормальным, хотя часто наблюдается невысокий рост. Менее распространены в раннем детстве симптомы, которые могут включать задержку развития, неспособность к обучению или синдром дефицита внимания. Непереносимость физических упражнений, слабость конечностей, потеря слуха и диабет также могут предшествовать возникновению инсультоподобных эпизодов.

Инсультоподобные эпизоды, часто сопровождающиеся судорогами, являются отличительным признаком MELAS и вызывают частичный паралич, потерю зрения и очаговые неврологические нарушения. Постепенные кумулятивные эффекты этих эпизодов часто приводят к различным сочетаниям из потери двигательных навыков (речь, движение и прием пищи), нарушений чувствительности (потеря зрения и телесных ощущений) и нарушений умственной деятельности (деменция). Пациенты с MELAS также могут страдать от дополнительных симптомов, включая: мышечную слабость, дисфункцию периферических нервов, диабет, потерю слуха, проблемы с сердцем и почками, а также нарушения пищеварения. Молочная кислота обычно накапливается в

больших количествах в крови, спинномозговой жидкости, или и в том, и в другом.

MELAS наследуется по материнской линии вследствие дефекта ДНК в митохондриях. Существует как минимум 17 различных мутаций, которые могут вызывать MELAS. Безусловно, наиболее распространенной является мутация A3243G, на которую приходится около 80% случаев.

Лечения или особого лечения для MELAS не существует. Хотя клинические испытания не доказали их эффективность, общие методы лечения могут включать такие метаболические методы лечения, как прием коэнзима Q10, креатина, филлохинона и других витаминов и добавок. Для дополнительного лечения симптомов могут потребоваться такие лекарственные средства, как противосудорожные препараты и инсулин. Некоторым пациентам с мышечной дисфункцией могут помогать умеренные физические нагрузки под наблюдением. В отдельных случаях могут быть назначены другие методы лечения, включая прием дихлорацетата (DCA) и менадиона, хотя их не используют регулярно из-за их потенциальной способности вызывать вредные побочные эффекты.

Прогноз для MELAS неблагоприятный. Обычно возраст наступления смерти составляет от 10 до 35 лет, хотя некоторые пациенты могут жить дольше. Смерть может наступать в результате общего истощения организма вследствие прогрессирующей деменции и мышечной слабости или осложнений со стороны других пораженных органов, таких как сердце или почки.

MERRF представляет собой прогрессирующий мультисистемный синдром, обычно развивающийся в детстве, который, однако, может возникать и во взрослом возрасте. Скорость прогрессирования варьируется в широких пределах. Начало и степень тяжести симптомов могут различаться у разных братьев и сестер, страдающих от заболевания.

Классические признаки MERRF включают:

- Миоклонус (краткие внезапные подергивания, мышечные спазмы) - наиболее характерный симптом

- Эпилептические припадки

- Атаксию (нарушение координации)

- Рваные красные волокна (характерная микроскопическая аномалия, наблюдаемая в биопсии мышц у пациентов с MERRF и другими митохондриальными заболеваниями).

Дополнительные симптомы могут включать: потерю слуха, лактатацидоз (повышенный уровень молочной кислоты в крови), низкий рост, непереносимость физической нагрузки, деменцию, пороки сердца, аномалии зрения и нарушения речи.

Хотя некоторые случаи MERRF носят спорадический характер, большинство случаев наследуются по материнской линии из-за мутации в митохондриях. Наиболее распространенной мутацией MERRF является A8344G, на долю которой приходится более 80% случаев. Сообщается, что четыре другие мутации митохондриальной ДНК также вызывают MERRF. Хотя мать передает мутацию MERRF всем своим потомкам, у некоторых симптомы могут вообще не проявляться.

Как и в случае со всеми митохондриальными заболеваниями, для MERRF не существует лечения. Терапия может включать прием коэнзима Q10, L-карнитина и различных витаминов, часто в виде «коктейльной» комбинации. Для лечения судорог обычно требуются противосудорожные препараты. Также могут потребоваться лекарственные средства для контроля других симптомов.

Прогноз в случае MERRF широко варьируется в зависимости от возраста начала, типа и тяжести симптомов, пораженных органов и других факторов.

Наследуемые по материнской линии диабет и глухота (MIDD) представляют собой митохондриальное заболевание, характеризующееся передаваемыми по материнской линии диабетом и нейросенсорной тугоухостью. Первые проявления могут возникать в любом возрасте, но заболевание обычно диагностируют в раннем взрослом возрасте. В большинстве случаев начало глухоты предшествует развитию диабета. Тяжесть потери слуха варьируется, но она носит нейросенсорный, двусторонний и прогрессирующий характер и становится более выраженной на более высоких частотах. В большинстве случаев у пациентов наблюдается сахарный псевдодиабет 2 типа с нормальным или низким индексом массы тела. Псевдодиабет 1 типа, иногда с кетоацидозом, наблюдается в 20% случаев. Диабетическая ретинопатия у пациентов с MIDD встречается реже, чем у пациентов с классическими формами диабета. Более чем в 80% случаев у пациентов развиваются специфические дистрофические поражения желтого пятна, которые наблюдаются только у пациентов с MIDD и в большинстве случаев протекают бессимптомно. Часто поражаются органы с высокой метаболической активностью (мышцы, миокард, почки и мозг), что может приводить к мышечной боли, симптомам со стороны желудочно-кишечного тракта, нефропатии, кардиомиопатии и психоневрологическим симптомам. В большинстве случаев MIDD вызывается точечной мутацией в митохондриальном гене MT-TL1, кодирующем митохондриальную тРНК для лейцина, и в редких случаях в генах MT-TE и MT-TK, кодирующих митохондриальные тРНК для глутаминовой кислоты и лизина, соответственно.

Истощение митохондриальной ДНК. Симптомы включают три основные формы:

1. Врожденная миопатия: неонатальная слабость, гипотония, требующая искусственной вентиляции легких, возможная почечная дисфункция. Тяжелый лактатацидоз. Ярко выраженные рваные красные волокна. Смерть вследствие дыхательной недостаточности обычно наступает в возрасте до одного года.

2. Младенческая миопатия: после нормального раннего развития до одного года появляется слабость, которая быстро прогрессирует, вызывая дыхательную недостаточность и смерть, обычно в течение нескольких лет.

3. Гепатопатия: увеличение печени и трудноизлечимая печеночная недостаточность, миопатия. Тяжелый лактатацидоз. Смерть обычно наступает в течение первого года.

Атаксия Фридриха

Атаксия Фридриха (FRDA или FA) представляет собой аутосомно-рецессивное

нейродегенеративное и кардиодегенеративное заболевание, вызываемое снижением уровня белка фратаксина. Фратаксин важен для сборки железо-серных кластеров в митохондриальных комплексах дыхательной цепи. По оценкам, распространенность FRDA в США варьируется от 1 на каждые 22000-29000 человек (смотри www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001411.htm) до 1 на 50000 человек. Заболевание вызывает прогрессирующую потерю произвольной координации движений (атаксию) и сердечные осложнения. Симптомы обычно начинаются в детстве, и по мере взросления пациента заболевание прогрессивно ухудшается; пациенты в итоге становятся прикованными к инвалидной коляске из-за двигательных нарушений.

Было высказано предположение, что помимо врожденных нарушений, связанных с наследственными дефектами в митохондриях, приобретенная митохондриальная дисфункция также способствует развитию заболеваний, особенно нейродегенеративных заболеваний, связанных со старением, таких как болезни Паркинсона, Альцгеймера и Хантингтона. Частота соматических мутаций в митохондриальной ДНК растет экспоненциально с возрастом; снижение активности дыхательной цепи наблюдается повсеместно у стареющих людей. Митохондриальная дисфункция также связана с окислительной токсичностью, повреждением нейронов, сосудистыми нарушениями головного мозга, например, связанными с судорогами, инсультом и ишемией.

ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Следует понимать, что любой признак и/или аспект, описанный выше в связи с соединениями по изобретению, применим по аналогии к способам, описанным в настоящем документе.

Следующие фигуры и примеры представлены ниже для иллюстрации настоящего изобретения. Они предназначены для иллюстрации и не должны рассматриваться как каким-либо образом ограничивающие изобретение.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На Фигуре 1 представлены результаты из краткой формы NeuroQoL для оценки усталости. Изнурительную усталость считают наиболее важным симптомом, который необходимо облегчать у пациентов с митохондриальными заболеваниями.

На левом графике представлены средние изменения в группе KL1333 и плацебо, с улучшением в группе KL1333, но не в группе плацебо. Средний график показывает корреляцию между величиной эффекта (изменение от исходного уровня к 10-му дню) и уровнями экспозиции, общей $AUC_{(0-\tau)}$ или $C_{(min)}$ KL1333 в день 10 (ч·нг/мл).

На правом графике представлены те же данные, но пациенты, активно получавшие лечение, были разделены на пациентов с более низкой и более высокой экспозицией, соответственно. Результаты показывают, что эффективность KL1333 у пациентов обусловлена высокой экспозицией (у всех общие уровни $AUC_{(0-\tau)}$ KL1333 превышают 4500 ч·нг/мл или $C_{(min)}$ превышает 100 нг/мл в день 10). Пациенты с меньшим эффектом имели уровни экспозиции ниже 3000 ч·нг/мл или $C_{(min)}$ ниже 65 нг/мл в день 10. В группе с высокой экспозицией KL1333 изменения показателей NeuroQoL для оценки усталости от

исходного уровня были статистически достоверно лучше, чем в группе плацебо (тест Крускала-Уоллиса).

На Фигуре 2 представлены результаты по шкале оценки ежедневного влияния усталости на разные сферы жизни. На левом графике представлены средние изменения в группах KL1333 и плацебо, с большим улучшением (уменьшением влияния усталости на повседневную деятельность) в группе KL1333, чем в группе плацебо. На правом графике показана корреляция между величиной эффекта (изменение от исходного уровня к 10-му дню) и уровнями экспозиции, общей $AUC_{(0-\tau)}$ KL1333 в день 10 (ч·нг/мл).

На Фигуре 3 представлены результаты 30-секундного теста «садиться-вставать», функционального теста, имеющего большое значение в случае пациентов с первичными митохондриальными заболеваниями. На левом графике представлены средние изменения в группах KL1333 и плацебо, с большим улучшением (увеличением количества повторений действий «садиться-вставать») в группе KL1333, чем в группе плацебо. На правом графике показана корреляция между величиной эффекта (изменение от исходного уровня к 10-му дню) и уровнями экспозиции, общей $AUC_{(0-\tau)}$ KL1333 в день 10 (ч·нг/мл).

На Фигуре 4 показано количество эпизодов жидкого стула с течением времени в трех группах. Тяжесть жидкого стула в соответствии с Бристольской диаграммой стула указана на оси Y, где степень 7 соответствует наиболее тяжелой степени. Данные показывают, что частота и тяжесть эпизодов жидкого стула уменьшаются при разделении суточной дозы на дозы, вводимые BID и TID.

Фигура 5. Здоровые добровольцы получали KL1333 (n=36) или плацебо (n=14) один раз в день в течение 9 дней перед забором крови для измерения концентраций лактата и пирувата и расчета соотношения лактат/пируват. Данные для различных доз KL1333 были объединены, включая 50 мг QD, 50 мг TID, 75 мг QD, 75 мг BID, 150 мг QD и 250 мг QD.

Фигура 6. Соотношение концентраций лактата/пирувата в крови уменьшалось с увеличением концентрации KL1333 в плазме на 10-й день после введения KL1333. Здоровые добровольцы получали KL1333 (n=36) или плацебо (n=14) один раз в день в течение 9 дней перед забором крови для измерения концентраций лактата и пирувата и расчета соотношения лактат-пируват. Данные для различных доз KL1333 были объединены по 7 группам, состоящим из двух субъектов, получавших плацебо, и 6 субъектов, получавших KL1333 в дозах 25 мг QD, 50 мг QD, 50 мг TID, 75 мг QD, 75 мг BID, 150 мг QD и 250 мг QD. Данные были нормализованы по среднему значению для каждой группы.

Фигура 7. Соотношение лактат/пируват у пациентов с ПМЗ, получавших ежедневно 50 мг KL1333 (n=6) или плацебо (n=2) в течение 10 дней.

Фигура 8. Ниацинамид в сыворотке крови является ранним биомаркером ответа на лечение KL1333. Пациенты с ПМЗ получали 50 мг KL1333 QD (n=6) или плацебо (n=2). Данные представлены в виде соотношения концентраций ниацинамида в образцах сыворотки в день 2 и день 1.

Фигура 9. Ксантин в сыворотке является ранним биомаркером ответа на лечение KL1333. Пациенты с ПМЗ получали 50 мг KL1333 QD (n=6) или плацебо (n=2). Данные представлены в виде соотношения концентраций ксантина в образцах сыворотки в день 2 и день 1.

Фигура 10. Показатель усталости DFIS коррелировал с низким показателем соотношения лактат/пируват в крови после 10 дней лечения 50 мг KL1333 (заштрихованные кружки) или плацебо (незаштрихованные кружки).

На Фигуре 11 показаны корреляции между клиническими исходами и значениями общей C_{trough} KL1333.

На верхнем левом графике показана корреляция между величиной эффекта, выраженного в виде первичного показателя из КФ NeuroQoL для оценки усталости (изменение от исходного уровня к 10-му дню), и уровнями экспозиции, общей C_{trough} KL1333, в день 10 (нг/мл), со статистически значимой корреляцией.

На верхнем правом графике представлены средние данные, когда пациенты, активно получавшие лечение, были разделены на пациентов с более низкой и более высокой экспозицией, соответственно. Результаты показывают, что эффективность KL1333 у пациентов обусловлена высокой экспозицией (у всех общие уровни AUC_{trough} KL1333 превышают 228 нг/мл в день 10). У пациентов с меньшим эффектом уровни экспозиции были ниже 130 нг/мл в день 10. В группе с высокой экспозицией KL1333 изменение показателя NeuroQoL для оценки усталости от исходного уровня было более статистически значимым, чем в группе плацебо (тест Крускала-Уоллиса). На нижнем левом графике показана корреляция между величиной эффекта, выраженной в DFIS (изменение от дня 1 до дня 10), и уровнями экспозиции, общими уровнями AUC_{trough} KL1333, в день 10 (нг/мл), со статистически значимой корреляцией. На нижнем правом графике показана корреляция между величиной эффекта в течение 30-секундного теста «садиться-вставать» (изменение от дня 1 до дня 10 в %) и уровнями экспозиции, общими уровнями AUC_{trough} KL1333, в день 10 (нг/мл).

ПРИМЕРЫ

Пример 1 - Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, с параллельными группами, многоцентровое исследование фазы Ia/Ib для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики KL1333 после однократной пероральной дозы и многократных возрастающих пероральных доз у здоровых субъектов и пациентов с первичным митохондриальным заболеванием

Основными задачами исследования являются:

- Оценка безопасности и переносимости однократной пероральной дозы, принимаемой с пищей и без нее, а также многократных возрастающих пероральных доз KL1333 у здоровых субъектов.

- Оценка безопасности и переносимости многократных пероральных доз KL1333 у пациентов с митохондриальными заболеваниями.

Второстепенными задачами исследования являются:

- Определение фармакокинетики (ФК) KL1333 в плазме после однократной пероральной дозы у здоровых субъектов, включая влияние приема пищи.

- Определение ФК KL1333 в плазме после многократных пероральных доз у здоровых субъектов и пациентов с митохондриальными заболеваниями.

Поисковыми задачами исследования являются:

- Изучение фармакодинамики (ФД) KL1333 после многократных доз у здоровых субъектов и пациентов с митохондриальными заболеваниями с использованием биомаркеров крови.

- Изучение результатов, оцененных врачами и пациентами, после многократных пероральных доз KL1333 у пациентов с митохондриальными заболеваниями.

- Сбор образцов крови для анализа метаболизма после многократных пероральных доз KL1333 у пациентов с митохондриальными заболеваниями.

- Оценка влияния KL1333 на параметры электрокардиограммы (ЭКГ), включая связь концентрации и интервала QT с поправкой на анализ частоты сердечных сокращений (QTc), у здоровых субъектов.

- Сбор образцов крови для генотипирования НАД(P)H-дегидрогеназы [хинон]1 у здоровых субъектов, получающих перорально однократную дозу или многократные дозы KL1333, и у пациентов с митохондриальным заболеванием, получающих перорально многократные дозы KL1333.

Дизайн исследования:

Это будет двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с однократным и многократным пероральным введением дозы, состоящее из 4 частей.

Часть А: Однократная возрастающая доза (SAD) с оценкой влияния приема пищи у здоровых добровольцев

Часть В: Многократная возрастающая доза (MAD) у здоровых добровольцев

Часть С: MAD у пациентов с первичным митохондриальным заболеванием (ПМЗ)

Часть D: Введение разделенных доз (введение доз два или три раза в сутки) здоровым добровольцам.

Четыре части подробно описаны ниже.

Часть А:

Часть А будет представлять собой рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с введением одной дозы и одной последовательностью. Восемь здоровых субъектов будут изучены в одной группе (группа А1).

Будет проведен скрининг потенциальных субъектов для оценки их соответствия критериям участия в исследовании в течение 28 дней до введения первой дозы. Субъекты будут участвовать в 2 периодах лечения. В течение каждого периода лечения субъекты будут проживать в клиническом центре фазы I в дни 1-3 (48 часов после введения дозы). Субъекты вернутся в клинический центр для амбулаторных посещений в дни 4 и 5. Между дозами будет перерыв по меньшей мере 10 дней (от периода 1, день 1, до периода

2, день 1).

Шесть субъектов будут рандомизированы для получения 25 мг KL1333, а 2 субъекта будут рандомизированы для получения плацебо, и субъекты будут получать одинаковое лечение в оба периода лечения. В период лечения 1, день 1, субъекты получат однократную пероральную дозу исследуемого препарата после ночного голодания продолжительностью по меньшей мере 8 часов. В период лечения 2, день 1, субъекты получат одну пероральную дозу исследуемого препарата после употребления стандартного завтрака с высоким содержанием жиров. После анализа данных по безопасности, переносимости и ФК могут быть добавлены до 2 дополнительных групп здоровых субъектов для получения доз в случае необходимости определения лечения в исследовании для Части В. Дополнительные группы, получающие однократную дозу, могут быть включены в исследование на основании данных, полученных в Части А или В исследования. Если потребуются дополнительные группы, каждая группа будет состоять из 8 субъектов, из которых 6 субъектов будут получать KL1333, а 2 субъекта будут получать плацебо, и все будут проходить один период лечения. Уровень дозы и режим питания для введения KL1333 в этих потенциальных дополнительных группах будут определены после анализа данных из Части А и любых доступных данных из Части В, при этом уровень дозы может быть меньше или больше 25 мг. Уровень дозы не будет превышать 600 мг, а прогнозируемая экспозиция после однократного введения дозы у любого субъекта из Части А не будет превышать площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени [AUC] от момента времени «ноль» до 24 часов после введения дозы [AUC₀₋₂₄], составляющую 51800 нг·ч/мл для результирующего общего количества KL1333.

Субъекты вернутся для последующего посещения в день 6, через 5 дней после получения последней дозы.

Часть В:

Часть В будет представлять собой рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с введением нескольких доз в последовательных группах. Шестнадцать здоровых субъектов будут изучены в двух группах (группы В1 и В2), при этом каждая группа будет состоять из 8 субъектов. Часть В можно начинать после завершения в группе А1 в дозе, равной или меньшей, чем указанная в Части А.

Будет проведен скрининг потенциальных субъектов для оценки их соответствия критериям участия в исследовании в течение 28 дней до введения первой дозы. Все субъекты будут участвовать в 1 периоде лечения и будут проживать в клиническом центре фазы I в дни с -1 по 12 (48 часов после последней дозы). Субъекты вернутся в клинический центр для амбулаторных посещений в дни 13 и 14.

В день 1 6 субъектов будут рандомизированы для получения KL1333, а 2 субъекта будут рандомизированы для получения плацебо. Предварительные запланированные дозы KL1333 для групп В1 и В2 составляют 25 и 50 мг, соответственно, один раз в день (QD) в дни 1-10. Уровни доз, частота введения доз и режим питания будут подтверждены после

анализа безопасности, переносимости и данных ФК из Части А и текущих данных из Части В. Кроме того, для каждой группы в Части В будет предварительно проведена конференция по выбору дозы, на которой будут рассмотрены полученные «слепым методом» данные в предыдущей группе, прежде чем будет принято решение о переходе к следующей группе. После анализа данных по безопасности, переносимости и ФК могут быть добавлены до 3 дополнительных групп доз здоровых субъектов для дальнейшего изучения ФК, безопасности и переносимости KL1333. Если потребуются дополнительные группы, каждая группа будет состоять из 8 субъектов, из которых 6 субъектов будут получать KL1333, а 2 субъекта будут получать плацебо. Уровень дозы не будет превышать 600 мг, а прогнозируемая экспозиция после многократного ежедневного введения доз любому субъекту в Части В не будет превышать AUC_{0-24} , составляющую 51800 нг·ч/мл, для результирующего общего количества KL1333. Между повышением дозы для каждой группы пройдет минимум 6 дней (между последней дозой одной группы и первой дозой следующей группы).

Субъекты вернутся для последующего посещения в день 15, через 5 дней после последней дозы.

Часть С:

Часть С будет представлять собой рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с введением нескольких доз в одной группе. Всего в этой части исследования будут задействованы 8 пациентов с диагнозом любого митохондриального заболевания. Часть С может начинаться после завершения конференции по выбору дозы для последней группы в Части В с суточной дозы, не превышающей максимальную хорошо переносимую дозу в Части В.

Будет проведен скрининг потенциальных пациентов, участвующих в исследовании, для оценки их соответствия критериям участия в исследовании в течение 75 дней до введения первой дозы. Пациенты будут проживать в клиническом центре или рядом с клиническим центром в отеле, рекомендованном клиническим центром, в течение дней с -1 до 2 и с 10 до 11. Пациенты вернутся в клинический центр для амбулаторных посещений в дни 4 и 8. Пациенты будут рандомизированы в день 1.

Первоначально дозу получат два пациента: 1 пациент получит KL1333, и 1 пациент получит плацебо. Если после посещения в день 4 у этих пациентов не возникнет проблем с безопасностью или переносимостью препарата, остальные 6 пациентов, из которых 5 пациентов будут получать KL1333, а 1 пациент будет получать плацебо, будут включены в исследование по мере поступления. В случае возникновения проблем с безопасностью после завершения лечения двух индикаторных пациентов без соответствия критериям остановки, Спонсор может добавлять промежуточные группы, если потребуется оценка безопасности в промежуточных группах. Схема дозирования для промежуточных групп будет такой же, как и для плановой группы. График оценок безопасности промежуточных групп, как правило, будет таким же, как и для плановой группы. Вопрос о том, добавлять ли оценки безопасности в промежуточных группах, будет определять Спонсор.

Запланировано, что пациенты будут получать исследуемый препарат QD в дни 1-10. Уровни доз, частота введения доз и режим питания будут подтверждены после анализа безопасности, переносимости и данных ФК из Части В, и, если это не будет сочтено очень неблагоприятным для проведения исследования, пациентам не нужно будет голодать перед введением дозы. Исследуемый препарат будет вводить персонал клинического центра, когда пациенты проживают в клиническом центре или возвращаются для амбулаторных посещений. Во все остальные дни пациенты будут делать записи о приеме лекарственного препарата и сопутствующих препаратов в дневнике, который будет предоставлен каждому пациенту. Дневники будут просмотрены и проверены на соответствие во время амбулаторных посещений и в рамках процедур регистрации в день 10. Клинические симптомы, возникающие в то время, когда пациенты не проживают в клиническом центре, будут собраны в клиническом центре с использованием стандартной процедуры отчетности о нежелательных явлениях (НЯ).

Пациенты вернутся для последующего посещения в день 15, через 5 дней после последней дозы.

Часть D:

Часть D будет представлять собой рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с введением нескольких доз. Шестнадцать здоровых субъектов будут обследованы в двух группах (группы D1 и D2), каждая из которых будет состоять из 8 субъектов. Часть D начнется после завершения Части В, и исследование в группах Части D могут быть проведены параллельно.

Будет проведен скрининг потенциальных субъектов для оценки их соответствия критериям участия в исследовании в течение 35 дней до введения первой дозы. Все субъекты будут участвовать в 1 периоде лечения и будут проживать в клиническом центре фазы I с дня -1 до дня 12 (48 часов после последней дозы). Субъекты вернутся в клинический центр для амбулаторных посещений в дни 13 и 14.

В день 1 6 субъектов будут рандомизированы для получения KL1333, и 2 субъекта будут рандомизированы для получения плацебо. Дозы KL1333 для групп D1 и D2 составляют 75 мг два раза в день (BID) и 50 мг 3 раза в день (TID), соответственно, в дни 1-10, с однократным введением дозы в день 10.

Субъекты вернутся для последующего посещения в день 15, через 5 дней после последней дозы.

Исследуемые препараты, доза и способ введения:

Исследуемые препараты: инкапсулированные таблетки KL1333 по 25 и 100 мг и соответствующие инкапсулированные таблетки плацебо. Таблетки плацебо идентичны исследуемым препаратам по внешнему виду, форме и весу.

Лекарственный препарат KL1333 представляет собой таблетку с немедленным высвобождением, предназначенную для перорального введения.

Предлагаемый уровень дозы для Части А: 25 мг KL1333 или плацебо, вводимые один раз натощак и один раз после приема пищи.

Предлагаемые уровни дозы для Части В: 25 и 50 мг KL1333 или плацебо QD в течение 10 дней. Уровень дозы, частота введения доз и режим питания для Части В будут определены по согласованию со Спонсором на основе данных из Части А исследования и появляющихся промежуточных данных из Части В.

Пациенты в части С будут получать KL1333 или плацебо QD в течение 10 дней. Уровень дозы, частота введения доз и режим питания для Части С будут определены по согласованию со Спонсором на основе данных из Части В исследования.

Уровни доз для Части D: 75 мг BID и 50 мг BID KL1333 или плацебо в течение 10 дней с однократным введением дозы в день 10. Первая доза в дни 1 и 7 и доза в день 10 будут введены натощак. Все остальные дозы можно вводить независимо от приема пищи.

Уровень дозы не будет превышать 600 мг, и прогнозируемая экспозиция у любого субъекта в любой группе в этом исследовании не будет превышать AUC_{0-24} , составляющую 51800 нг·ч/мл, для результирующего общего количества KL1333 при использовании пересмотренного биоаналитического метода, который позволяет измерять KL1333 в виде суммы исходного KL1333, деконъюгированных глюкуронированных метаболитов KL1333 и сульфатированных метаболитов KL1333.

Конечные точки:

Фармакокинетика:

Будут собраны образцы крови для анализа концентраций в плазме крови KL1333, и параметры ФК будут получены путем некомпартментного анализа.

Для Части А параметры ФК будут включать:

- AUC от момента времени «ноль» до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$)
- AUC_{0-24}
- AUC от момента времени «ноль» до момента времени последней поддающейся количественной оценке концентрации (AUC_{0-last})
- C_{max}
- время C_{max} (T_{max})
- кажущийся терминальный период полувыведения из плазмы ($t_{1/2}$)
- среднее время удержания препарата (MRT)
- кажущийся общий плазматический клиренс (CL/F)
- кажущийся объем распределения во время терминальной фазы (V_z/F).

Для частей В-D параметры ФК будут включать:

- $AUC_{0-\infty}$ (только день 1)
- AUC в течение интервала дозирования ($AUC_{0-\tau}$; дни 1 и 10)
- параметр временного изменения (TCP; $AUC_{0-\tau}/AUC_{0-\infty}$)
- C_{max}
- минимальную наблюдаемую концентрацию в плазме (C_{min})
- T_{max}
- $t_{1/2}$
- MRT в дни 1 и 10

- CL/F в дни 1 и 10
- V_z/F в дни 1 и 10
- наблюдаемый коэффициент накопления на основе $AUC_{0-\tau}$ (RA_{AUC})
- наблюдаемый коэффициент накопления на основе C_{max} (RA_{Cmax})
- соотношение пика и минимума (PTR).

Другие параметры ФК будут рассчитаны при необходимости.

Фармакодинамика:

Для частей В-D оценки биомаркеров крови будут включать:

- концентрации и соотношение никотинамидадениндинуклеотида (окисленная форма; НАД⁺)/никотинамидадениндинуклеотида (восстановленная форма; НАДН)
- фактор роста фибробластов 21 (FGF21)
- фактор роста/дифференциации 15 (GDF15)
- концентрации и соотношение лактата/пирувата.

Для части С оценки биомаркеров крови также будут включать:

- глюкозу
- концентрации и соотношение гликированного альбумина/альбумина.

Для части С оценки, проводимые врачами и пациентами, будут включать оценки по:

- Ньюкаслской шкале митохондриальных заболеваний для взрослых
- Шкале общего клинического впечатления
- Шкале общего впечатления пациента об улучшении
- Шкале оценки ежедневного влияния усталости на разные сферы жизни
- Шкале оценки качества жизни при связанной с неврологическими заболеваниями усталости, краткая форма

- Результатам 30-секундного теста «садиться-встать».

Результаты – Эффективность у пациентов с первичным митохондриальным заболеванием

Оценка пациентами результатов после многократного перорального введения доз KL1333 пациентам с митохондриальными заболеваниями.

6 пациентов с генетически подтвержденным первичным митохондриальным заболеванием получали активное лечение 50 мг KL1333 один раз в день в течение 10 дней. 2 пациента получали плацебо.

Результаты трех основных оценок клинических исходов у пациентов с первичными митохондриальными заболеваниями представлены на Фигуре 1. Данные показывают средние изменения от исходного уровня до последнего дня введения дозы (день 10) показателей по

- Шкале оценки качества жизни при связанной с неврологическими заболеваниями усталости, краткая форма
- Шкале оценки ежедневного влияния усталости на разные сферы жизни (D-FIS)
- Результатам 30-секундного теста «садиться-встать» (тест на мышечную силу).

На нижних графиках представлены те же данные, но пациенты, активно получавшие лечение, были разделены на пациентов с более низкой и более высокой экспозицией, соответственно. Результаты показывают, что эффективность KL1333 у пациентов обусловлена высокой экспозицией (у всех общие уровни $AUC_{(0-\tau)}$ KL1333 превышают 4500 ч·нг/мл, $C_{(min)}$ превышает 100 нг/мл и/или C_{trough} превышает 228 нг/мл в день 10). У пациентов с меньшим эффектом уровни экспозиции были ниже 3000 ч·нг/мл, $C_{(min)}$ ниже 65 нг/мл и/или C_{trough} ниже 130 нг/мл в день 10.

Результаты, представленные на Фигурах 1-3, показывают, что у пациентов, получавших KL1333, наблюдалось

- i) заметное уменьшение усталости,
- ii) заметное увеличение мышечной силы
- iii) сильная ответная реакция в сравнении с плацебо,

все эффекты были достигнуты всего за 10 дней введения доз, и доза составляла 50 мг один раз в день.

На Фигуре 1 представлены результаты из краткой формы NeuroQoL для оценки усталости. Изнурительную усталость считают наиболее важным симптомом, который необходимо облегчать у пациентов с митохондриальными заболеваниями.

На левом графике представлены средние изменения в группе KL1333 и плацебо, с улучшением в группе KL1333, но не в группе плацебо. Средний график показывает корреляцию между величиной эффекта (изменение от исходного уровня к 10-му дню) и уровнями экспозиции, общей $AUC_{(0-\tau)}$ или $C_{(min)}$ KL1333 в день 10 (ч·нг/мл).

На правом графике представлены те же данные, но пациенты, активно получавшие лечение, были разделены на пациентов с более низкой и более высокой экспозицией, соответственно. Результаты показывают, что эффективность KL1333 у пациентов обусловлена высокой экспозицией (у всех общие уровни $AUC_{(0-\tau)}$ KL1333 превышают 4500 ч·нг/мл или $C_{(min)}$ превышает 100 нг/мл в день 10). Пациенты с меньшим эффектом имели уровни экспозиции ниже 3000 ч·нг/мл или $C_{(min)}$ ниже 65 нг/мл в день 10. В группе с высокой экспозицией KL1333 изменения показателей NeuroQoL для оценки усталости от исходного уровня были статистически достоверно лучше, чем в группе плацебо (тест Крускала-Уоллиса).

На Фигуре 2 представлены результаты по шкале оценки ежедневного влияния усталости на разные сферы жизни, и на Фигуре 3 представлены результаты 30-секундного теста «садиться-вставать», функционального теста, имеющего большое значение в случае пациентов с первичными митохондриальными заболеваниями.

Улучшение переносимости

Безопасность и переносимость KL1333 у здоровых добровольцев исследовали при многократном введении возрастающих доз в частях В и D исследования. В части D конкретно было исследовано, улучшается ли переносимость при разделении суточной дозы на два и три введения, соответственно. Все группы В3, D1 и D2 получали общую суточную дозу 150 мг в течение 10 дней. Группа В3 получала 150 мг один раз в день (QD),

группа D1 получала 75 мг два раза в день (BID), и группа D2 получала 50 мг три раза в день (TID). На Фигуре 4 показано количество эпизодов жидкого стула с течением времени в трех группах. Тяжесть жидкого стула в соответствии с Бристольской диаграммой стула указана на оси Y, где степень 7 соответствует наиболее тяжелой степени. Данные показывают, что частота и тяжесть эпизодов жидкого стула уменьшаются при разделении суточной дозы на дозы, вводимые BID и TID.

Экспозиция

Ниже в Таблице приведены уровни экспозиции общего количества KL1333 в день 10 у здоровых добровольцев в части D исследования. У всех субъектов были достигнуты равновесные концентрации, превышающие 3900 ч·нг/мл в день 10, и никакие из них не были ниже 3000 ч·нг/мл в день 10.

Популяция: Фармакокинетика Матрица: Плазма; Аналит: Общий уровень KL1333; Профильный день: 10			
Параметр	Статистика	75 мг KL1333 BID (N=6)	50 мг KL1333 TID (N=6)
AUC ₀₋₂₄ (ч·нг/мл)	Среднее геометрическо е	5130	6580
	Мин	4430	3920
	Макс	5530	9890

Во всех группах был подтвержден безопасный профиль KL1333 без каких-либо серьезных нежелательных явлений или проблем безопасности, замеченных в исследовании. KL1333 в целом хорошо переносился пациентами и здоровыми добровольцами, при этом основная зависимость от дозы проблема с переносимостью заключалась в желудочно-кишечных побочных эффектах, которые становились слабее в результате разделения суточной дозы. Фармакокинетический профиль был сходным у здоровых добровольцев и пациентов.

Пример 2 - Биомаркеры

KL1333 продемонстрировал тенденцию к снижению соотношения лактат/пируват в крови после 10 дней введения KL1333 здоровым добровольцам (Фигура 5).

Соотношение лактат/пируват в крови было самым низким у лиц с концентрацией KL1333 в плазме, превышающей 100 нг/мл, до взятия образцов крови для анализа (Фигура

б).

В исследовании у пациентов с ПМЗ, ежедневно получавших KL1333 в течение 10 дней, соотношение лактат/пируват было сниженным в день 10 в сравнении с днем 1 у субъектов, получавших KL1333, но не у субъектов, получавших плацебо (Фигура 7).

Уровень ниацинамида, метаболита в пути синтеза никотинамиддинуклеотида, увеличивался после одного дня лечения KL1333 пациентов с ПМЗ (Фигура 8). Увеличение было максимальным у пациентов с наибольшей экспозицией KL1333.

Уровень ксантина, метаболита в пути метаболизма пуринов, возникающего в результате окисления гипоксантина с НАД⁺ в качестве кофактора, увеличивался после одного дня лечения KL1333 пациентов с ПМЗ (Фигура 9). Увеличение было максимальным у пациентов с наибольшей экспозицией KL1333.

В заключение, соотношение лактат/пируват, ниацинамид и/или ксантин в крови могут быть использованы в качестве биомаркеров эффекта лечения KL1333 у пациентов с ПМЗ. В связи с этим было обнаружено, что пациенты с самым сильным снижением показателя оценки усталости DFIS в день 10 лечения KL1333 также имели низкое соотношение лактат/пируват в сыворотке (Фигура 10).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. KL1333 для применения при лечении усталости.
2. KL1333 для применения по п. 1, где усталость включает синдром усталости и усталость, связанную с заболеванием.
3. KL1333 для применения по п. 1 или 2, где усталость представляет собой физическую усталость, психическую усталость, неврологическую усталость или хроническую усталость.
4. KL1333 для применения по любому из предшествующих пунктов, где усталость связана с заболеванием, выбранным из перечисленного далее:
 - i) аутоиммунное заболевание, такое как целиакия, волчанка, рассеянный склероз, синдром Шегрена и спондилоартропатия,
 - ii) заболевания крови, такие как анемия и гемохроматоз,
 - iii) рак (так называемая усталость от рака)
 - iv) синдром хронической усталости (СХУ)
 - v) заболевания, связанные с употреблением психоактивных веществ, включая заболевания, связанные с употреблением алкоголя
 - vi) депрессия и другие психические расстройства
 - vii) нарушения развития, такие как расстройства аутистического спектра
 - viii) расстройства пищевого поведения
 - ix) эндокринные заболевания или нарушения обмена веществ, сахарный диабет, гипотиреоз и болезнь Аддисона,
 - x) фибромиалгия,
 - xi) синдром войны в Персидском заливе,
 - xii) сердечная недостаточность
 - xiii) ВИЧ
 - xiv) идиопатическая хроническая усталость (ИХУ)
 - xv) врожденные нарушения метаболизма, такие как нарушение абсорбции фруктозы
 - xvi) инфекционные заболевания, такие как инфекционный мононуклеоз или туберкулез
 - xvii) синдром раздраженного кишечника
 - xviii) заболевания почек, например острая почечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность
 - xix) лейкоз или лимфома
 - xx) печеночная недостаточность или заболевания печени, такие как гепатит
 - xxi) болезнь Лайма
 - xxii) неврологические расстройства, такие как нарколепсия, болезнь Паркинсона, синдром постуральной ортостатической тахикардии и постконтузионный синдром
 - xxiii) физическая травма и другие состояния, вызывающие боль, такие как артрит
 - xxiv) лишение сна или нарушения сна

- xxv) сенная лихорадка
- xxvi) инсульт
- xxvii) заболевание щитовидной железы
- xxviii) уремия
- xxix) митохондриальные заболевания.

5. KL1333 для применения по любому из предшествующих пунктов, где усталость связана с митохондриальным заболеванием.

6. KL1333 для применения по п. 5, где митохондриальное заболевание является таким, как описано в настоящем документе.

7. KL1333 для применения по п. 5 или 6, где митохондриальное заболевание вызвано недостаточностью комплекса I.

8. KL1333 для применения при лечении мышечной слабости или повышении мышечной выносливости.

9. KL1333 для применения по п. 8, где мышечная слабость представляет собой нервно-мышечную усталость.

10. KL1333 для применения по п. 8 или 9, где мышечная слабость вызвана заболеванием.

11. KL1333 для применения по п. 10, где заболевание выбрано из диабета, болезни сердца, инсульта, депрессии, фибромиалгии, синдрома хронической усталости, полимиозита, воспалительной миопатии, митохондриальных заболеваний, нервно-мышечных нарушений, таких как мышечная дистрофия, рассеянный склероз, болезнь Грейвса, миастения и синдром Гийена-Барре.

12. KL1333 для применения по любому из пунктов 8-11, где мышечная слабость связана с митохондриальным заболеванием.

13. KL1333 для применения по п. 12, где митохондриальное заболевание является таким, как описано в настоящем документе.

14. KL1333 для применения по п. 12 или 13, где митохондриальное заболевание вызвано недостаточностью комплекса I.

15. KL1333 для применения по любому из предшествующих пунктов, где дозу KL1333 вводят один, два или три раза в день.

16. KL1333 для применения по любому из предшествующих пунктов, где лечение продолжают в течение по меньшей мере 2 дней, например, по меньшей мере 5 дней, по меньшей мере 10 дней, по меньшей мере 4 недель или по меньшей мере 2 месяцев.

17. KL1333 для применения в режиме дозирования для лечения одного или более из усталости, мышечной слабости или митохондриального заболевания, где режим дозирования включает

i) введение субъекту, страдающему от усталости, мышечной слабости или митохондриального заболевания, KL1333 в диапазоне доз от 25 до 150 мг, например, от 25 до 100 мг, ежедневно в течение периода времени от 2 до 10 дней для достижения равновесных концентраций KL1333 в крови,

ii) измерение в крови концентрации KL1333, выраженной в виде AUC (площадь под кривой), C_{\min} или C_{trough} , и если AUC ниже 3000 ч·нг/мл или C_{\min} составляет 65 нг/мл или менее, или C_{trough} составляет 130 нг/мл или менее,

iii) корректирование суточной дозы для достижения равновесной концентрации KL1333 в крови, соответствующей AUC (площадь под кривой) по меньшей мере 3000 ч·нг/мл, C_{\min} по меньшей мере 65 нг/мл и/или C_{trough} по меньшей мере 130 нг/мл, или такой, чтобы AUC составляла по меньшей мере 3500 ч·нг/мл, C_{\min} составляла по меньшей мере 77 нг/мл и/или C_{trough} составляла по меньшей мере 162 нг/мК, или такой, чтобы AUC составляла по меньшей мере 4000 ч·нг/мл, C_{\min} составляла по меньшей мере 88 нг/мл и/или C_{trough} составляла по меньшей мере 196 нг/мл, или такой, чтобы AUC составляла по меньшей мере 4500 ч·нг/мл, C_{\min} составляла по меньшей мере 100 нг/мл и/или C_{trough} составляла по меньшей мере 228 нг/мл, или такой, чтобы AUC находилась в диапазоне от 4000 до 12000 ч·нг/мл, C_{\min} находилась в диапазоне от 88 нг/мл до 275 нг/мл и/или C_{trough} находилась в диапазоне от 196 нг/мл до 333 нг/мл в день 10 после корректирования дозы.

18. KL1333 для применения по п. 17, где дозы вводят перорально.

19. KL1333 для применения по п. 17 или 18, где подробности определены в любом из пунктов 1-16.

20. Соотношение между концентрацией лактата в крови (мМ) и концентрацией пирувата в крови (мМ) (соотношение лактат/пируват) в качестве биомаркера эффекта лечения KL1333, где снижение соотношения после начала лечения указывает на то, что лечение эффективно, и лечение является таким, как описано в любом из пунктов 1-19.

21. Соотношение по п. 20, где снижение составляет по меньшей мере 10%, например, по меньшей мере 20% или по меньшей мере 25%.

22. Ниацинамид в качестве биомаркера эффекта лечения KL1333, где увеличение соотношения концентраций ниацинамида после начала лечения указывает на то, что лечение эффективно, и соотношение концентраций ниацинамида составляет: (концентрация в сыворотке в день тестирования)/(концентрация в сыворотке в начале лечения).

23. Ниацинамид в качестве биомаркера по п. 24, где увеличение происходит в 2 раза или более.

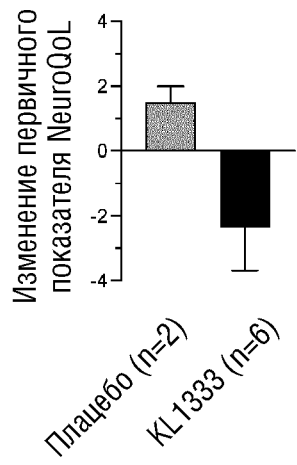
24. Ксантин в качестве биомаркера эффекта лечения KL1333, где увеличение соотношения концентраций ксантина после начала лечения указывает на то, что лечение эффективно, и соотношение концентраций ксантина составляет: (концентрация в сыворотке в день тестирования)/(концентрация в сыворотке в начале лечения).

25. Ксантин в качестве биомаркера по п. 24, где увеличение составляет 10% или более, например, 15% или более, 20% или более, 25% или более, или 30% или более.

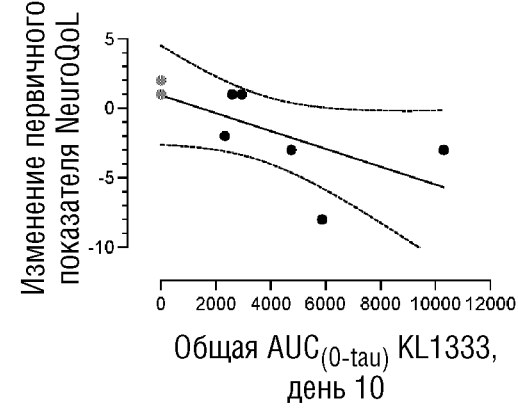
По доверенности

ФИГ.1

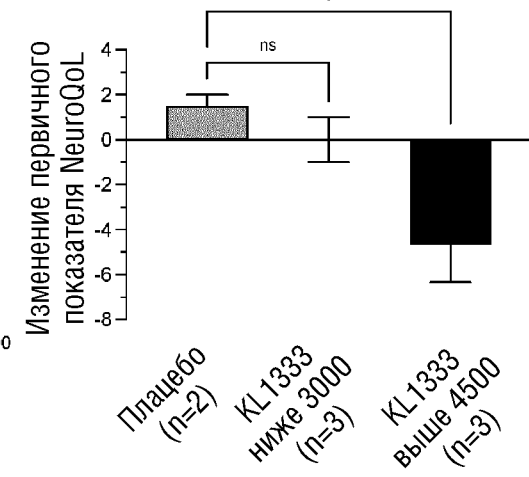
КФ NeuroQoL для оценки усталости
Изменение от исходного уровня до дня 10
Среднее \pm SEM



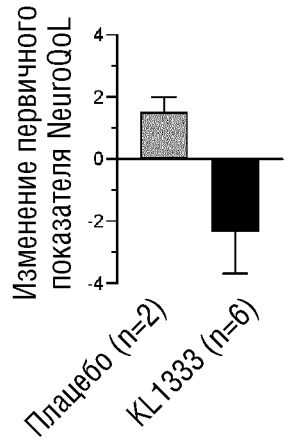
Улучшение



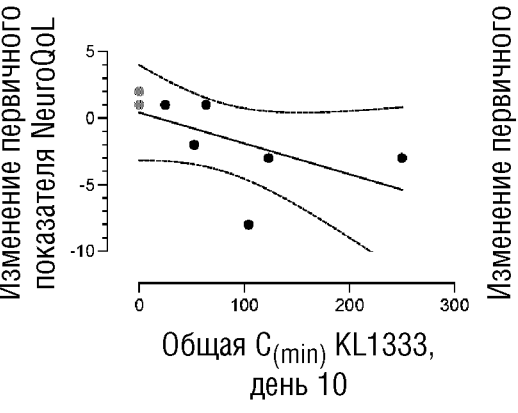
КФ NeuroQoL для оценки усталости
Изменение от исходного уровня до дня 10
Среднее \pm SEM



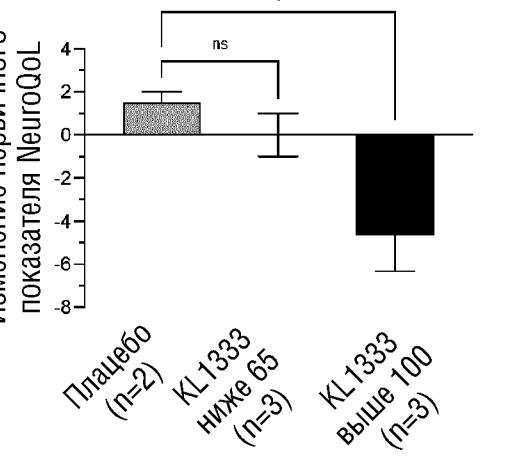
КФ NeuroQoL для оценки усталости
Изменение от исходного уровня до дня 10
Среднее \pm SEM



Улучшение



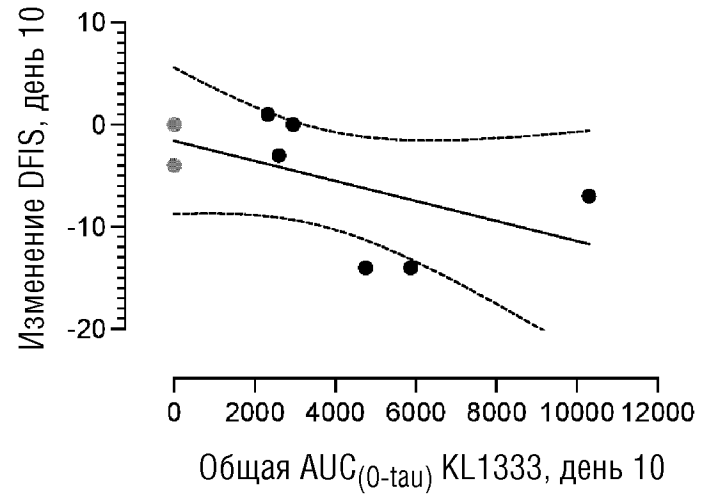
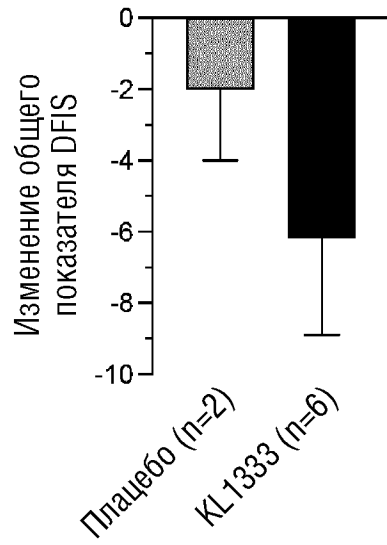
КФ NeuroQoL для оценки усталости
Изменение от исходного уровня до дня 10
Среднее \pm SEM



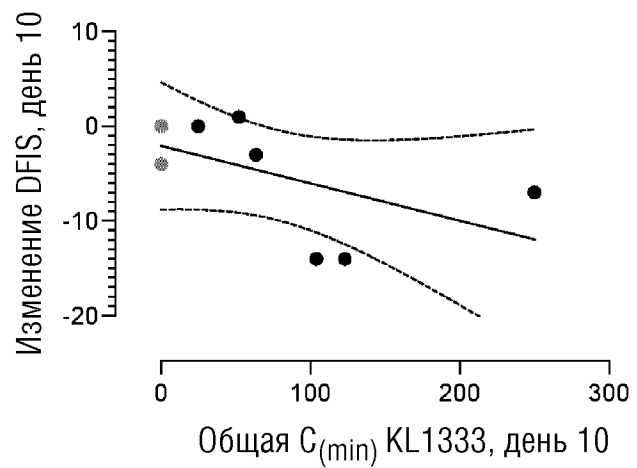
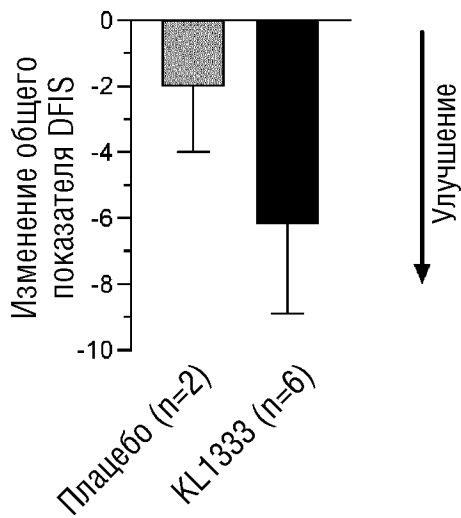
1/11

ФИГ.2

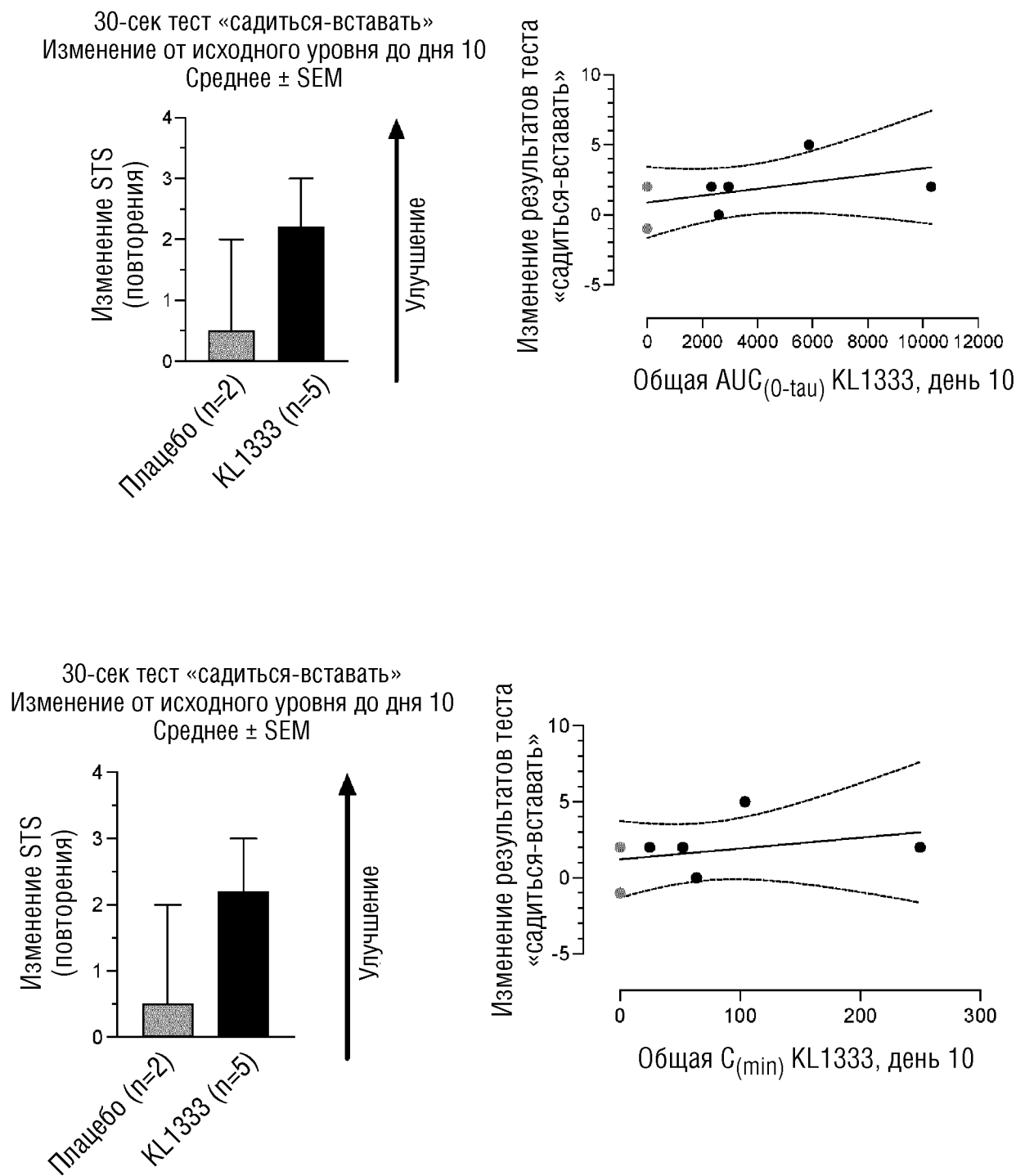
Шкала оценки ежедневного влияния усталости на разные сферы жизни
Изменение от дня -1 до дня 10
Среднее \pm SEM



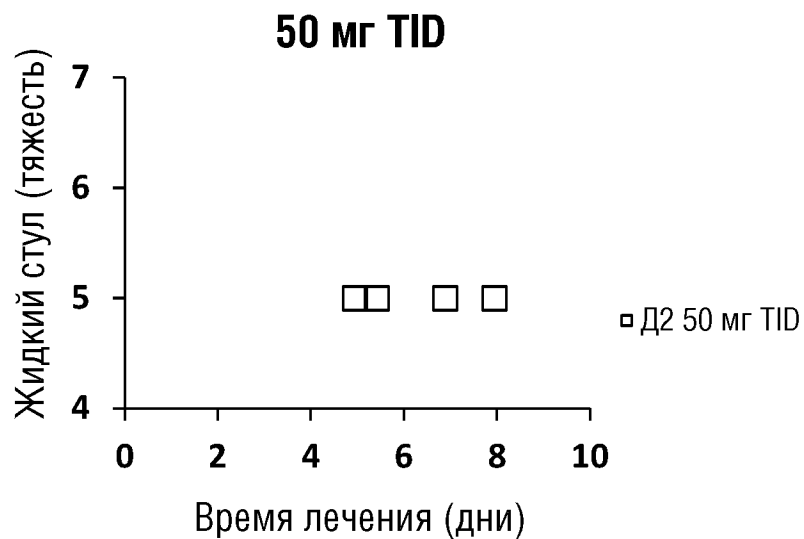
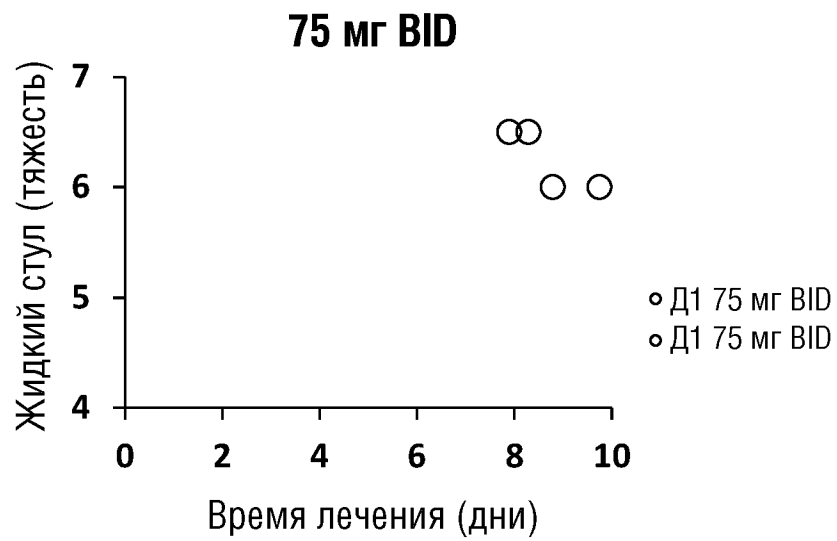
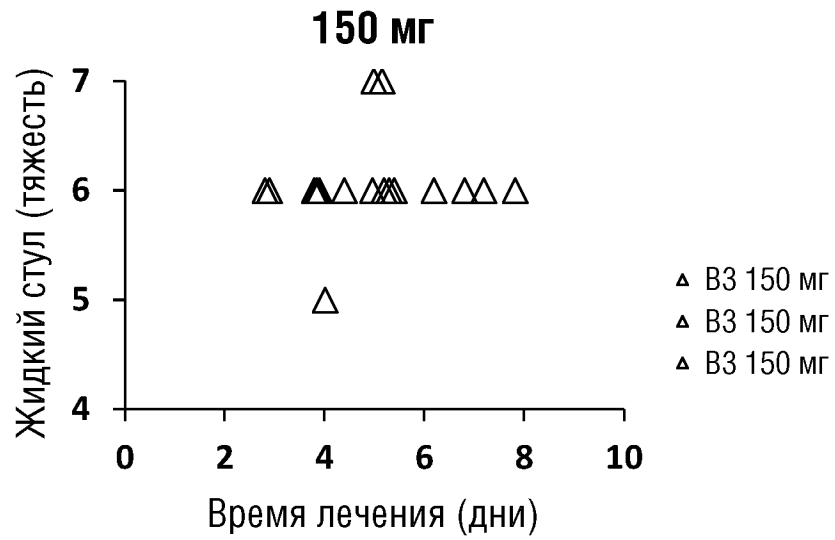
Шкала оценки ежедневного влияния усталости на разные сферы жизни
Изменение от дня -1 до дня 10
Среднее \pm SEM



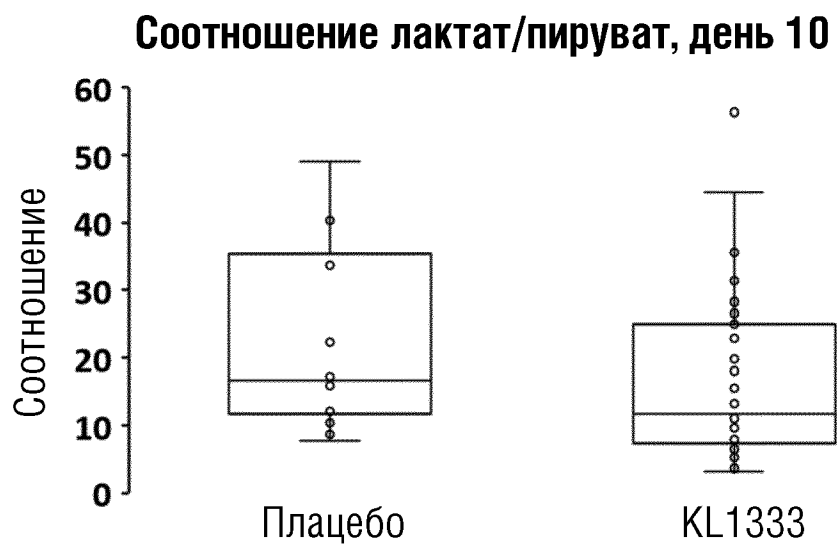
ФИГ.3



ФИГ.4



ФИГ.5



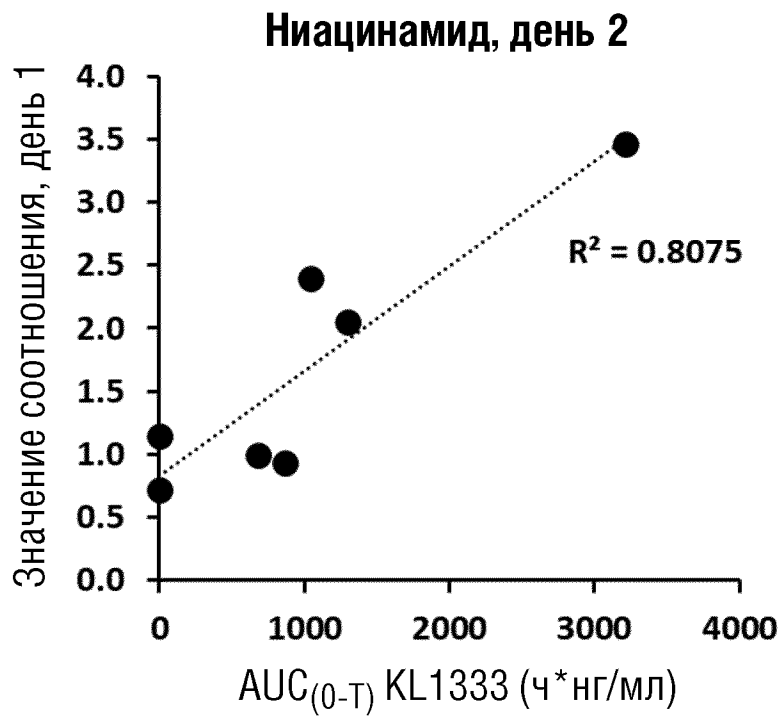
ФИГ.6



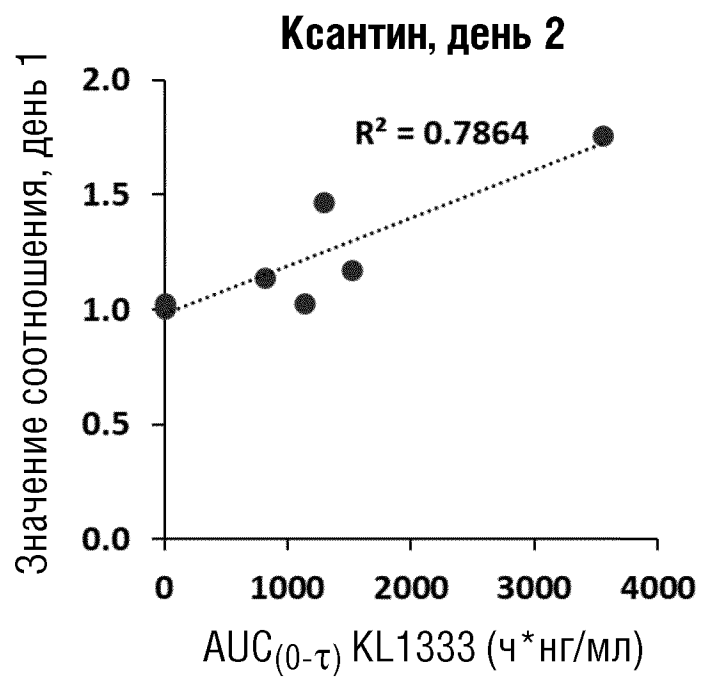
ФИГ.7



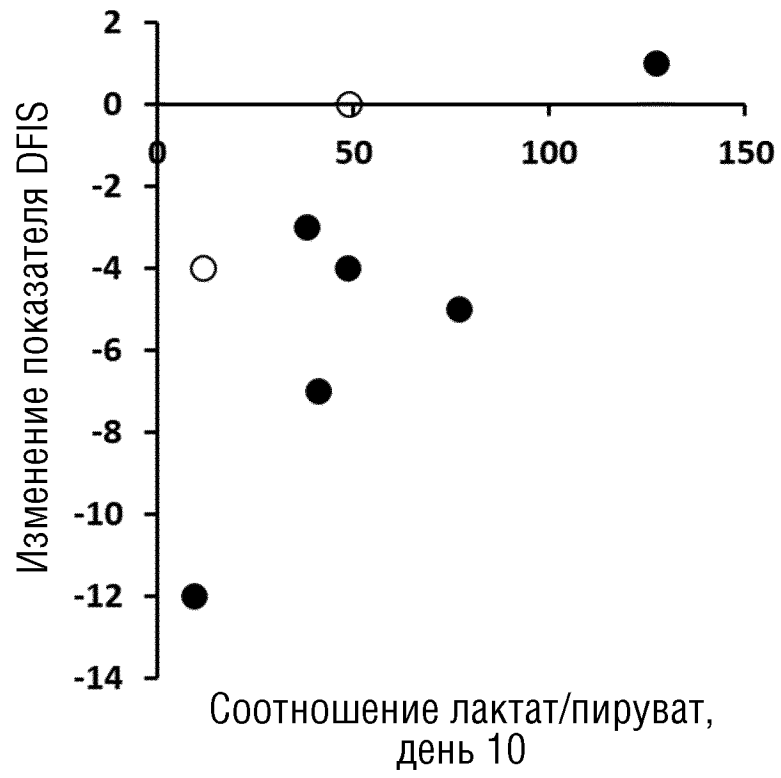
ФИГ.8



ФИГ.9



ФИГ.10



ФИГ.11

