



MD/EP 3445351 T2 2024.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3445351 (13) T2

(51) Int. Cl.:A61K 31/198 (2006.01.01)
A61P 43/00 (2006.01.01)
A61P 25/28 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2019 0248 (22) Data de depozit: 2017.04.19 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 17719692.0, 2017.04.19 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european:3445351, 2019.02.27 (31) Numărul cererii prioritare: 201606834 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2016.04.19 (33) Țara cererii prioritare: GB	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 12/2024, 2024.12.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 42/2024, 2024.10.16 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 03/2019, 2019.03.31
(71) Solicitant: INTRABIO LTD, GB, GB (72) Inventatori: FACTOR Mallory, GB; STRUPP Michael, DE (73) Titular: INTRABIO LTD, GB, GB (74) Mandatar autorizat: SOCOLOVA Sofia	

(54) Acetil-leucină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia pentru
mobilitate îmbunătățită

(57) Rezumat:

Prezenta dezvăluire se referă la acetil-leucină sau la o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia pentru utilizarea în îmbunătățirea funcției cognitive, a mobilității sau a funcției cognitive și a mobilității la un subiect, de exemplu, la un subiect în vârstă.

Revendicări: 9

Figuri: 6

MD/EP 3445351 T2 2024.12.31

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de titular)**

Prezenta dezvăluire se referă la acetil-leucină și la sărurile sale acceptabile din punct de vedere farmaceutic și, în special, la utilizarea acestora pentru îmbunătățirea mobilității, de exemplu la persoanele în vârstă. Într-un prim aspect, invenția furnizează acetil-leucină sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia, pentru utilizare într-o metodă de îmbunătățire a tulburărilor de mobilitate asociate cu îmbătrânirea la un subiect care prezintă o scădere a mobilității legată de vârstă și care nu sunt vertij și nu sunt ataxie, în plus, în care subiectul este un om cu vârsta de 70 de ani sau mai mult.

Modificările care apar odată cu îmbătrânirea pot duce la probleme legate de capacitatea unei persoane de a se deplasa. Problemele de mobilitate pot include instabilitate în timpul mersului, dificultăți în urcarea și coborârea dintr-un scaun sau căderi. Slăbiciunea musculară, problemele articulare, durerea, bolile și dificultățile neurologice (creier și sistem nervos) - afecțiuni frecvente la persoanele în vârstă - pot contribui la problemele de mobilitate. Uneori, mai multe probleme ușoare apar în același timp și se combină pentru a afecta grav mobilitatea.

În plus față de potențialele probleme de mobilitate, toți oamenii care îmbătrânesc vor dezvolta un anumit grad de declin al capacității cognitive, simptomele incluzând adesea uitarea, scăderea capacității de concentrare, scăderea capacității de rezolvare a problemelor și/sau reducerea conștiinței spațiale. Dacă nu sunt controlate, simptomele pot evolua către afecțiuni mai grave, cum ar fi demența și depresia sau chiar boala Alzheimer.

Se crede că mulți factori contribuie la declinul cognitiv legat de vârstă, inclusiv stresul oxidativ și deteriorarea radicalilor liberi, inflamația cronică la nivel scăzut, scăderea nivelului de hormoni (cum ar fi estrogenul, testosteronul, DHEA și pregnenolona), disfuncția mucoasei arteriale interne (endoteliul), rezistența la insulină, excesul de greutate corporală, alimentația suboptimală, singurătatea, lipsa rețelei sociale și stresul ridicat, printre altele.

Din păcate, există puține opțiuni terapeutice care sunt oferite în prezent pacienților cu semne și simptome ale îmbătrânirii, cum ar fi mobilitate redusă și declin cognitiv. Prin urmare, există în continuare o nevoie de noi terapii de care ar putea beneficia persoanele în vârstă, prin prevenirea sau reducerea unor astfel de simptome.

În plus, deși afectarea mobilității și/sau a funcției cognitive poate fi adesea asociată cu îmbătrânirea, astfel de semne pot fi, de asemenea, observate la orice subiect care prezintă niveluri inițiale mai scăzute de mobilitate și/sau funcție cognitivă. WO 2008/032222 se referă la tratamentul vertijului cu Acetil-L-Leucină. Tighilet și colaboratorii, Eur J Pharmacol. 2015 Dec 15;769:342-9 se referă la N-Acetil-DL-Leucină în tratamentul pierderii vestibulare unilaterale acute (UVL). Strupp și colaboratorii, J Neurol. 2013 Oct;260(10):2556-61 referă la tratamentul ataxiei cerebeloase degenerative cu ajutorul Acetil-DL-Leucinei (Tanganil). Bremova și colaboratorii, Neurology. 2015 Oct 20;85(16):1368-75 se referă la tratamentul Niemann-Pick de tip C utilizând Acetil-DL-Leucină. Platt și colaboratorii, J Neurol. 2016 Jun;263(6):1239-40 raportează efectul Acetil-DL-Leucinei asupra funcției cognitive și mobilității la vârstnici.

Rămâne nevoie de noi terapii pentru a preveni sau reduce astfel de simptome la subiecții care suferă de acestea.

Într-un prim aspect, prezenta invenție oferă acetil-leucină sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia, pentru utilizare într-o metodă de îmbunătățire a tulburărilor de mobilitate asociate cu îmbătrânirea la un subiect care prezintă o scădere a mobilității legată de vârstă și care nu sunt vertij și nu sunt ataxie, în plus, în care subiectul este un om în vârstă de 70 de ani sau mai mult.

În următoarea descriere, acetil-leucina sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia, pentru utilizare într-o metodă de îmbunătățire a funcției cognitive, nu intră în domeniul de aplicare al revendicărilor.

Se mai dezvăluie acetil-leucina sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia, pentru utilizare într-o metodă de îmbunătățire a funcției cognitive, a mobilității sau a funcției cognitive și a mobilității la un subiect.

Într-o dezvăluire, se furnizează acetil-leucină sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia, pentru utilizare într-o metodă de îmbunătățire a funcției cognitive la un subiect.

Într-un alt exemplu de realizare, se prevede o metodă de îmbunătățire a mobilității la un subiect în vârstă, metoda cuprinzând administrarea unei cantități eficiente din punct de vedere terapeutic de acetil-leucină sau a unei sări acceptabile din punct de vedere farmaceutic a acesteia la subiect.

Într-o dezvăluire, funcția cognitivă este una sau mai multe funcții selectate din grupul format din percepție, memorie, crearea de imagini, conștientizare, raționament, gândire și capacitate de judecată.

Într-un exemplu de un exemplu de realizare, acetyl-leucina este utilizată într-o doză cuprinsă între 1,5 g și 10 g, de exemplu, variind între 4 g și 10 g pe zi. Într-un alt exemplu de un exemplu de realizare, acetyl-leucina este utilizată într-o doză cuprinsă între mai mult de 4 g și nu mai mult de 6 g pe zi.

Doza de acetyl-leucină poate fi administrată, de exemplu, în două sau mai multe administrări. Într-un alt exemplu de un exemplu de realizare, doza de acetyl-leucină este administrată în trei administrări.

Într-un exemplu de realizare, metoda cuprinde administrarea acetyl-leucinei pe o durată de tratament de două săptămâni sau mai mult. Într-un exemplu de realizare, metoda cuprinde administrarea acetyl-leucinei pentru o durată a tratamentului de șapte săptămâni sau mai mult.

Într-un exemplu de realizare, metoda cuprinde administrarea acetyl-leucinei într-o doză cuprinsă între 1,5 g și 10 g, de exemplu între 4,5 g și 10 g pe zi, administrată în trei administrări pe zi, pentru o durată a tratamentului de două luni sau mai mult.

Subiectul este un subiect în vârstă de 70 de ani sau mai mult. Într-un alt exemplu de realizare, subiectul poate fi altfel sănătos, cu excepția unei deficiențe de mobilitate în cazul în care mobilitatea s-a redus pe măsură ce subiectul a îmbătrânit, adică s-a redus din cauza procesului de îmbătrânire.

Într-un exemplu de realizare, subiectul nu sunt o boală, o tulburare sau o afecțiune neurologică și/sau neurodegenerativă. Subiectul nu sunt vertij și nu sunt ataxie.

Descrierea desenelor

Figura 1 ilustrează performanța sarcinii de vigilență psihomotorie în timpul perioadei de referință și de tratament. (A) Datele sunt prezentate ca medie $\pm$ SD a $n=13$ (referință), 28 (tratament) sau 11 (spălare) măsurătorilor zilnice, **** - $p<0,0001$. Determinarea semnificației statistice a fost efectuată prin ANOVA cu o cale cu corecția lui Tukey. (B) Fiecare punct de date individual este o medie a 10 încercări care alcătuiesc un test zilnic (medie $\pm$ SD, $n=10$). Linia punctată indică împărțirea între perioadele de referință/cu medicație/de spălare.

Figura 2 ilustrează performanța sarcinii de vigilență psihomotorie în timpul perioadei de referință și al perioadei de tratament. (A) Datele sunt prezentate ca medie $\pm$ SD a $n=11$ (referință), 25 (tratament) sau 8 (spălare) măsurători zilnice, * - $p<0,05$. Determinarea semnificației statistice a fost efectuată prin ANOVA cu o cale cu corecția lui Tukey. (B) Fiecare punct de date individual este o medie a 10 încercări care alcătuiesc un test zilnic (medie $\pm$ SD, $n=10$). Linia punctată indică împărțirea între perioadele de referință/cu medicație/de spălare.

Figura 3 ilustrează performanța sarcinii de vigilență psihomotorie în timpul perioadei de referință și al perioadei de tratament. (A) Datele sunt prezentate ca medie $\pm$ SD a $n=11$ (referință), 18 (tratament) sau 5 (spălare) măsurători zilnice. Determinarea semnificației statistice a fost efectuată prin intermediul ANOVA cu o cale cu corecția lui Tukey. (B) Fiecare punct de date individual este o medie a celor 10 încercări care alcătuiesc un test zilnic (medie $\pm$ SD, $n=10$). Linia punctată indică împărțirea între perioadele de referință/cu medicație/de spălare.

Figura 4 ilustrează performanța sarcinii de vigilență psihomotorie în timpul perioadei de referință și al perioadei de tratament. (A) Datele sunt prezentate ca medie $\pm$ SD a $n=6$ (referință), 10 (tratament) sau 9 (spălare) măsurători zilnice. Determinarea semnificației statistice a fost efectuată prin intermediul ANOVA cu o cale cu corecția lui Tukey. (B) Fiecare punct de date individual este o medie a celor 10 încercări care alcătuiesc un test zilnic (medie $\pm$ SD, $n=10$). Linia punctată indică împărțirea între perioadele de referință/cu medicație/de spălare.

Figura 5 ilustrează performanța sarcinii de vigilență psihomotorie în timpul perioadei de referință și al perioadei de tratament. (A) Datele sunt prezentate ca medie $\pm$ SD a $n=9$ (referință), 20 (tratament) sau 3 (spălare) măsurători zilnice. Determinarea semnificației statistice a fost efectuată prin intermediul ANOVA cu o cale cu corecția lui Tukey. (B) Fiecare punct de date individual este o medie a celor 10 încercări care alcătuiesc un test zilnic (medie $\pm$ SD, $n=10$). Linia punctată indică împărțirea între perioadele de referință/cu medicație/de spălare.

Figura 6 ilustrează performanța sarcinii de vigilență psihomotorie în timpul perioadei de referință și al perioadei de tratament. (A) Datele sunt prezentate ca medie $\pm$ SD a $n=12$ (referință), 23 (tratament) sau 9 (spălare) măsurători zilnice. Determinarea semnificației statistice a fost efectuată prin intermediul ANOVA cu o cale cu corecția lui Tukey. (B) Fiecare punct de date individual este o medie a celor 10 încercări care alcătuiesc un test zilnic (medie $\pm$ SD, $n=10$). Linia punctată indică împărțirea între perioadele de referință/cu medicație/de spălare.

Descriere

S-a descoperit, conform prezentei dezvăluiri, că acetyl-leucina (N-acetyl-leucina) sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia îmbunătățește mobilitatea și funcția cognitivă. În

special, s-a constatat, în conformitate cu prezenta prezentare, că acetil-leucina sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia îmbunătățește mobilitatea și funcția cognitivă la persoanele în vârstă.

Acetil-leucina sub formă de racemat și sărurile acesteia sunt cunoscute pentru eficacitatea lor în tratamentul vertijului de diferite origini, în special vertijul Meniere și vertijul de origine inflamatorie (nevrită vestibulară) sau toxică.

Acetil-leucina este comercializată de Pierre Fabre Medicament sub formă de racemat ca medicament antivertij sub denumirea comercială Tanganil®. Rezultatele clinice referitoare la medicamentul menționat, raportate de diverși autori, demonstrează o ameliorare a simptomatologiei vertijului în mai mult de 95% din cazuri, inclusiv dispariția crizelor de vertij.

Acetil-DL-leucina este utilizată în Franța pentru tratarea vertijului acut din 1957. În ciuda numeroaselor ipoteze, inclusiv stabilizarea potențialului membranar, modul său de acțiune farmacologic și electrofiziologic rămâne neclar (1,2). Un studiu FDG-μPET într-un model de șobolan al unei labirinectomii unilaterale acute (3) a arătat un efect semnificativ al unui L-enantiomer față de N-acetil-L-leucină asupra compensării posturale prin activarea vestibulo-cerebelului și o dezactivare a talamusului posterolateral (4). S-a observat ameliorarea simptomelor cerebeloase într-o serie de cazuri cu pacienți cerebeloși de diferite etiologii (5). Cu toate acestea, o altă serie de cazuri nu a constatat beneficii (6). Într-o a treia serie recentă de cazuri la 12 pacienți cu Niemann-Pick tip C, acest agent a determinat ameliorarea ataxiei (7). În plus, un studiu PET la pacienții cu ataxie cerebeloasă de diferite etiologii cărora li s-a administrat acetil-DL-leucină a demonstrat un metabolism crescut în creierul mijlociu și în trunchiul cerebral inferior la respondenți (8), ceea ce ar putea explica beneficiile observate.

În mod surprinzător, inventatorii arată că acetil-leucina poate fi utilizată și în beneficiul persoanelor în vârstă care, în afară de semnele normale de îmbătrânire, pot fi în stare bună de sănătate. În special, s-a constatat că acetil-leucina poate îmbunătăți mobilitatea și funcția cognitivă la persoanele în vârstă. Acest lucru a fost complet neașteptat, deoarece astfel de beneficii nu au fost observate și nu ar fi putut fi deduse din învățătura anterioară.

Inventatorii prezenți arată că acetil leucina poate fi utilizată pentru a trata subiecți care au tulburări distincte față de ataxie (de exemplu, distincte față de tulburări precum ataxia cerebeloasă și Niemann Pick) și distincte de vertij și boli legate de vertij (de exemplu vertij pozițional paroxistic benign (VPPB); nevrită vestibulară; vertij legat de boala Meniere, sindromul Wallenberg, ischemia cerebeloasă, fistula perilimfatică sau neurinomul acustic; sau vertij recurent de origine traumatică sau toxică). De exemplu, subiecții tratați prin prezenta prezentare pot fi sănătoși, cu excepția faptului că au o mobilitate afectată, în cazul în care mobilitatea a fost afectată din cauza procesului de îmbătrânire. Constatarea că acetil-leucina poate fi utilizată pentru tratarea tulburărilor non-vertiginoase a fost surprinzătoare.

În consecință, prezenta dezvăluire furnizează acetil-leucină sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia, pentru utilizare într-o metodă de îmbunătățire a tulburărilor de mobilitate asociate cu îmbătrânirea la un subiect care prezintă o scădere a mobilității legată de vârstă și care nu sunt vertij și nu sunt ataxie, în plus, în care subiectul este un om în vârstă de 70 de ani sau peste.

Acetil-leucina poate fi sub formă racemică, ceea ce înseamnă că compusul cuprinde cantități aproximativ egale de enantiomeri. Alternativ, acesta poate fi prezent într-un exces enantiomeric fie al enantiomerului L, fie al enantiomerului D. Într-un exemplu de realizare, acetil-leucina este prezentă într-un exces enantiomeric al enantiomerului L. Formele racemice și enantiomerice pot fi obținute în conformitate cu procedurile cunoscute în domeniu.

O "sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic", astfel cum este menționată aici, este orice preparat de sare care este adecvat pentru utilizare într-o aplicație farmaceutică. Sărurile acceptabile din punct de vedere farmaceutic includ, dar nu se limitează la, săruri de amine, cum ar fi N,N'-dibenziletildiamina, cloroprocaina, colina, amoniacul, dietanolamina și alte hidroxi-alchilamine, etildiamina, N-metil-glucamină, procaină, N-benzilfenilamină, 1-paracloro-benzil-2-pirrolidin-1'-ilmetil-benzimidazol, dietilamină și alte alchilamine, piperazină, tris(hidroximetil)-aminometan și altele asemenea; săruri de metale alcaline, cum ar fi litiu, potasiu, sodiu și altele asemenea; săruri de metale alcalino-pământoase, cum ar fi bariu, calciu, magneziu și altele asemenea; săruri de metale de tranziție, cum ar fi zinc, aluminiu și altele asemenea; alte săruri metalice, cum ar fi hidrogenofosfat de sodiu, fosfat disodic și altele asemenea; acizi minerali, cum ar fi clorhidrați, sulfati și altele asemenea; și săruri de acizi organici, cum ar fi acetați, lactați, malați, tartrați, citrați, ascorbați, succinați, butirați, valerați, fumarati și altele asemenea.

"Mobilitatea" se referă la capacitatea unui subiect de a se deplasa. Mobilitatea poate fi evaluată la persoanele în vârstă utilizând unul sau mai multe teste simple. Așa cum este ilustrat în exemple, testul "ridică-te și mergi" este un test simplu capabil să măsoare mobilitatea. În cadrul acestui test, se analizează viteza de a sta în picioare și de a merge până la un punct țintă, după cum este descris în exemple. De exemplu, testul poate începe cu subiectul așezat pe un scaun. La pornirea cronometrului, subiectul trebuie

să se ridice fără ajutor și să meargă până la un punct țintă. Punctul țintă poate fi situat la 2-10 m distanță, opțional la 4-6 m distanță. Cronometrul trebuie oprit în momentul în care subiectul ajunge la punctul țintă. Orice modificare a mobilității, de exemplu, în timp sau prin tratament, poate fi monitorizată prin utilizarea testului "ridică-te și mergi" la două sau mai multe momente și compararea rezultatelor, din nou după cum se arată în exemple. Alte teste adecvate pentru măsurarea mobilității sunt cele utilizate în Scara de mobilitate a persoanelor în vârstă - Elderly Mobility Scale (EMS), un instrument de evaluare validat în 20 de puncte pentru evaluarea subiecților vârstnici fragili (9), luând în considerare locomoția, echilibrul și modificările poziției cheie.

The Expresia "îmbunătățirea mobilității", astfel cum este menționată aici, înseamnă o schimbare pozitivă în capacitatea subiectului de a se deplasa. Schimbarea pozitivă poate fi măsurată utilizând oricare dintre testele menționate anterior în două sau mai multe ocazii, de exemplu, o primă ocazie pentru a măsura mobilitatea inițială și o a doua ocazie pentru a măsura mobilitatea după o perioadă de timp (în care este posibil să fi fost administrat tratamentul). Cu cât subiectul se simte mai încrezător datorită îmbunătățirii stabilității (în urma tratamentului, de exemplu), cu atât termină testul mai rapid. Se poate spune că mobilitatea s-a îmbunătățit atunci când se observă o creștere de cel puțin aproximativ 5 % a performanței la testul în cauză, între două puncte temporale. De exemplu, se observă o creștere a performanței de cel puțin aproximativ 10%, cel puțin aproximativ 15%, cel puțin aproximativ 20%, cel puțin aproximativ 25%, cel puțin aproximativ 30%, cel puțin aproximativ 40%, cel puțin aproximativ 50%, cel puțin aproximativ 60%, cel puțin aproximativ 70%, cel puțin aproximativ 80%, cel puțin aproximativ 90% or cel puțin aproximativ 100% în în testul relevant, între două momente. În continuare, de exemplu, se observă o creștere a performanței de cel puțin 5%, cel puțin 10%, cel puțin 15%, cel puțin 20%, cel puțin 25%, cel puțin 30%, cel puțin 40%, cel puțin 50%, cel puțin 60%, cel puțin 70%, cel puțin 80%, cel puțin 90% or cel puțin 100% la testul relevant, între cele două momente. Cele două intervale de timp pot fi la distanță de o săptămână, două săptămâni, trei săptămâni, patru săptămâni, două luni, trei luni, patru luni, cinci luni sau chiar șase luni. Tratamentul poate fi administrat în timpul perioadei intermediare. Astfel, ca exemplu, "îmbunătățirea mobilității" înseamnă că subiectul va demonstra o creștere de cel puțin aproximativ 5 % a vitezei față de o măsurătoare inițială, măsurată cu ajutorul testului "ridică-te și mergi", astfel cum este definit aici. De exemplu, subiectul va demonstra o creștere a vitezei la acest test de cel puțin aproximativ 10%, cel puțin aproximativ 15%, cel puțin aproximativ 20%, cel puțin aproximativ 25%, cel puțin aproximativ 30%, cel puțin aproximativ 40%, cel puțin aproximativ 50%, cel puțin aproximativ 60%, cel puțin aproximativ 70%, cel puțin aproximativ 80%, cel puțin aproximativ 90% or cel puțin aproximativ 100%. În continuare, de exemplu, subiectul va demonstra o creștere a vitezei la acest test de cel puțin 5%, cel puțin 10%, cel puțin 15%, cel puțin 20%, cel puțin 25%, cel puțin 30%, cel puțin 40%, cel puțin 50%, cel puțin 60%, cel puțin 70%, cel puțin 80%, cel puțin 90% or cel puțin 100%.

Într-un exemplu de realizare, subiectul sunt o tulburare de mobilitate asociată cu îmbătrânirea. Termenul "tulburare de mobilitate asociată îmbătrânirii" utilizat aici se referă la o afectare a mobilității care este o consecință directă a procesului de îmbătrânire; acesta este în contrast cu o afectare a mobilității care nu este o consecință directă a procesului de îmbătrânire. Prezentarea clinică poate fi diferită între subiecții cu o tulburare de mobilitate asociată cu îmbătrânirea și subiecții cu o afectare a mobilității care nu este o consecință directă a procesului de îmbătrânire, de exemplu subiecții cu ataxie. Ataxia se poate prezenta ca un subiect care face slalom în timpul mersului, în timp ce o tulburare de mobilitate asociată cu îmbătrânirea se poate prezenta ca o predispoziție crescută la căderi. Astfel, de exemplu, ataxia cerebeloasă nu este o tulburare de mobilitate asociată cu îmbătrânirea.

În plus față de evaluările mobilității prezentate mai sus, mobilitatea unui subiect care sunt o tulburare de mobilitate asociată cu îmbătrânirea poate fi testată, de exemplu, utilizând evaluări ale echilibrului și/sau prin monitorizarea numărului de căderi suferite de subiect.

Conform prezentei dezvoltări, acetil-leucina sau sarea acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia poate fi utilizată pentru a îmbunătăți echilibrul la un subiect, în care subiectul sunt o deficiență de echilibru asociată cu îmbătrânirea. Conform prezentei dezvoltări, deficiența de echilibru asociată cu îmbătrânirea nu este vertij.

Conform prezentei dezvoltări, acetil-leucina sau sarea acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia poate fi utilizată pentru a trata tulburările de echilibru asociate cu îmbătrânirea.

Conform prezentei dezvoltări, acetil-leucina sau sarea acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia poate fi utilizată pentru a crește stabilitatea unui subiect, de exemplu atunci când stă în picioare și/sau merge, în cazul în care subiectul sunt o stabilitate redusă asociată cu îmbătrânirea.

Conform prezentei dezvoltări, acetil-leucina sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia poate fi utilizată pentru a reduce instabilitatea unui subiect în timpul mersului, în care subiectul sunt o instabilitate crescută asociată cu îmbătrânirea.

Conform prezentei dezvoltări, acetyl-leucina sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia poate fi utilizată pentru a trata un subiect cu deficiențe de mers, în care deficiența de mers este asociată cu îmbătrânirea. Subiectul poate avea tulburări senile de mers.

Conform prezentei dezvoltări, acetyl-leucina sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia poate fi utilizată pentru a crește viteza și/sau cadența mersului la un subiect, în cazul în care subiectul sunt o viteză și/sau o cadență a mersului afectată asociată cu îmbătrânirea.

Conform prezentei dezvoltări, acetyl-leucina sau sarea acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia poate fi utilizată pentru a trata un subiect care sunt o predispoziție la căderi, în care predispoziția la căderi este asociată cu îmbătrânirea

Funcție cognitivă" înseamnă orice proces mental care implică o operație simbolică, de exemplu, percepția, memoria, crearea de imagini, conștientizarea, raționamentul, gândirea și capacitatea de judecată. Măsurile de funcționare cognitivă includ instrumente de evaluare concepute pentru a măsura, de exemplu: (a) inteligența generală, (b) inteligența nonverbală, (c) performanța, (d) atenția/funcționarea executivă, (e) memoria și învățarea, (f) funcționarea vizual-motorie și motorie și (g) limbajul. Astfel de instrumente de evaluare sunt bine cunoscute în domeniu și includ, de exemplu Scara pentru inteligența adultului (Wechsler Adult Intelligence Scale) și Woodcock-Johnson III Teste pentru abilități cognitive ((ambele pentru evaluarea inteligenței generale), Matricele progresive Raven (Raven Progressive Matrices) (pentru evaluarea inteligenței nonverbale), testul pentru realizări într-un domeniu larg (Wide Range Achievement Test) și Testele pentru realizări Woodcock-Johnson III (pentru evaluarea rezultatelor școlare), Testul II pentru performanțele continue al lui Conners (pentru evaluarea atenției/funcționării executive), Evaluarea largă a memoriei și învățării (Wide Range Assessment of Memory and Learning) (pentru evaluarea memoriei și învățării), Testul Bender Visual-Motor Gestalt, Testul Halstead-Reitan Grip Strength, Testul Halstead-Reitan Finger Tapping Test și Sarcina Lafayette Grooved Pegboard (toate pentru evaluarea funcționării motorii și vizual-motorii) și Testul de vocabular cu imagini Peabody (Peabody Picture Vocabulary Test) (pentru evaluarea limbajului).

Funcția cognitivă poate fi, de asemenea, evaluată utilizând teste de viteză de reacție și/sau de vigilență, cum ar fi sarcina de vigilență psihomotorie (de exemplu, așa cum este prezentat în exemple). Acest test evaluează componente, inclusiv abilitățile motorii fine; viteza psihomotorie; lipsa atenției; instabilitatea vigilenței; și impulsivitatea indusă de oboseală.

De exemplu, sarcina de vigilență psihomotorie (PVT) este o sarcină de atenție susținută, cu timp de reacție, care măsoară viteza cu care subiecții răspund la un stimul vizual. Subiectul monitorizează un ecran și apasă pe ecran cât mai repede posibil la apariția unor stimuli vizuali. Stimulii vizuali dispar apoi și reapar (la intervale de timp neregulate), de exemplu, de 10 ori pe parcursul testului, subiectul atingând ecranul cât mai repede posibil la fiecare reapariție. Performanța la test este cuantificată pe baza unei medii a, de exemplu, 10 timpuri de reacție.

Orice modificare a funcției cognitive, de exemplu, în timp sau prin tratament, poate fi monitorizată prin utilizarea unuia sau mai multora dintre aceste teste bine stabilite la două sau mai multe momente și compararea rezultatelor.

Îmbunătățirea "funcției cognitive", astfel cum este menționată aici, înseamnă o schimbare pozitivă în capacitatea subiectului de a efectua o operație simbolică, de exemplu, de a percepe, de a-și aminti, de a crea o imagine mentală, de a avea claritatea gândurilor, de a fi conștient, de a raționa, de a gândi sau de a judeca. Modificarea pozitivă poate fi măsurată utilizând oricare dintre testele menționate anterior în două sau mai multe ocazii, de exemplu, o primă ocazie pentru a măsura funcția cognitivă inițială și o a doua ocazie pentru a măsura funcția cognitivă după o perioadă de timp (în care este posibil să fi fost administrat tratamentul). Se poate spune că funcția cognitivă s-a îmbunătățit atunci când se observă o creștere de cel puțin aproximativ 5 % a performanței la testul relevant, între două momente. De exemplu, se observă o creștere a performanței de cel puțin aproximativ 10%, cel puțin aproximativ 15%, cel puțin aproximativ 20%, cel puțin aproximativ 25%, cel puțin aproximativ 30%, cel puțin aproximativ 40%, cel puțin aproximativ 50%, cel puțin aproximativ 60%, cel puțin aproximativ 70%, cel puțin aproximativ 80%, cel puțin aproximativ 90% or cel puțin aproximativ 100% la testul relevant, între cele două momente. De exemplu, se observă o creștere a performanței de cel puțin 5%, cel puțin 10%, cel puțin 15%, cel puțin 20%, cel puțin 25%, cel puțin 30%, cel puțin 40%, cel puțin 50%, cel puțin 60%, cel puțin 70%, cel puțin 80%, cel puțin 90% or cel puțin 100% la testul relevant, între cele două momente. Cele două intervale de timp pot fi la distanță de o săptămână, două săptămâni, trei săptămâni, patru săptămâni, două luni, trei luni, patru luni, cinci luni sau chiar șase luni. Tratamentul poate fi administrat în timpul perioadei intermediare. Astfel, cu titlu de exemplu, "îmbunătățirea funcției cognitive" înseamnă că subiectul va demonstra o creștere de cel puțin aproximativ 5 % a performanței față de o măsurătoare inițială, măsurată cu ajutorul scalei bine stabilite Wechsler Adult Intelligence Scale. De exemplu, subiectul va demonstra o creștere a performanței la acest test de cel puțin aproximativ 10%, cel puțin aproximativ 15%, cel puțin aproximativ 20%, cel puțin

aproximativ 25%, cel puțin aproximativ 30%, cel puțin aproximativ 40%, cel puțin aproximativ 50%, cel puțin aproximativ 60%, cel puțin aproximativ 70%, cel puțin aproximativ 80%, cel puțin aproximativ 90% or cel puțin aproximativ 100%. %. În continuare, de exemplu, subiectul va demonstra o creștere a performanței la acest test de cel puțin 5%, cel puțin 10%, cel puțin 15%, cel puțin 20%, cel puțin 25%, cel puțin 30%, cel puțin 40%, cel puțin 50%, cel puțin 60%, cel puțin 70%, cel puțin 80%, cel puțin 90% or cel puțin 100%.

Conform prezentei dezvăluiri, acetil-leucina sau sarea farmaceutică acceptabilă a acesteia poate fi utilizată pentru a crește viteza de reacție, de exemplu viteza cu care un subiect răspunde la un stimul vizual.

Într-un exemplu de realizare, subiectul sunt o scădere a funcției cognitive asociată cu îmbătrânirea.

Termenul "scădere a funcției cognitive asociată cu îmbătrânirea" utilizat aici se referă la o scădere a funcției cognitive care este o consecință directă a procesului de îmbătrânire; în contrast cu o scădere a funcției cognitive care nu este o consecință directă a procesului de îmbătrânire. Prezentarea clinică poate fi diferită între subiecții cu o scădere a funcției cognitive asociată cu îmbătrânirea și subiecții cu o scădere a funcției cognitive care nu este o consecință directă a procesului de îmbătrânire.

Termenul "ameliorare" poate include tratarea și/sau ameliorarea oricărei tulburări de mobilitate și/sau declin cognitiv la subiect. O scădere a mobilității și/sau a funcției cognitive legată de vârstă poate fi astfel parțial sau total inversată utilizând acetil-leucină, astfel cum este descris aici.

De asemenea, prezenta dezvăluire sunt în vedere si cuprinde prevenirea afectării mobilității și/sau a declinului cognitiv la vârstnici, utilizând acetil-leucina descrisă aici. Astfel, o scădere legată de vârstă a mobilității și/sau a funcției cognitive poate să nu apară niciodată, utilizând acetil-leucina descrisă aici.

Acetil-leucina sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia poate fi formulată si administrată unui subiect, de exemplu unui subiect în vârstă, în conformitate cu învățăturile cunoscute în domeniu.

Acetil-leucina sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia este formulată ca o compoziție farmaceutică. De exemplu, compoziția farmaceutică cuprinde acetil-leucină sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia și un purtător acceptabil din punct de vedere farmaceutic.

Agentul activ (compoziția) se poate utiliza ca monoterapie (adică utilizarea agentului activ singur) pentru îmbunătățirea mobilității la un subiect vârstnic, în care subiectul vârstnic este un om cu vârsta de 70 de ani sau mai mult. Alternativ, agentul activ (compoziția) se poate utiliza ca adjuvant sau în combinație cu terapii cunoscute pentru îmbunătățirea mobilității la un subiect, de exemplu la un subiect în vârstă.

Agentul activ (compoziția) poate lua oricare dintr-o serie de forme diferite în funcție, de exemplu, de modul în care urmează să fie utilizat. Astfel, de exemplu, agentul sau compoziția poate fi sub formă de pulbere, comprimat, capsulă, lichid, unguent, cremă, gel, hidrogel, aerosol, spray, soluție micelară, platură transdermic, suspensie lipozomică sau orice altă formă adecvată care poate fi administrată unei persoane sau unui animal care necesită tratament. Se va aprecia că suportul compoziției farmaceutice conform invenției trebuie să fie unul bine tolerat de subiectul cărui se i administrează.

Un "purtător acceptabil din punct de vedere farmaceutic", astfel cum este menționat aici, este orice compus cunoscut sau combinație de compuși cunoscuți care sunt cunoscuți de către persoanele de specialitate în domeniu ca fiind utili în formularea compozițiilor farmaceutice.

Într-un alt exemplu de realizare, purtătorul acceptabil din punct de vedere farmaceutic poate fi solid, iar compoziția poate fi sub formă de pulbere sau comprimat. Un purtător solid acceptabil din punct de vedere farmaceutic poate include, fără a se limita la acestea, una sau mai multe substanțe care pot acționa, de asemenea, ca agenți aromatizanti, tamponi, lubrifianti, stabilizatori, solubilizatori, agenți de suspensie, agenți de umectare, emulgatori, coloranți, materiale de umplutură, glisanți, auxiliari de compresie, lianți inerti, îndulcitori, conservanți, coloranți, acoperiri sau agenți de dezintegrare a comprimatelor. Purtătorul poate fi, de asemenea, un material de încapsulare. În cazul pulberilor, purtătorul este un solid fin divizat care este în amestec cu agenții activi fin divizați în conformitate cu prezenta prezentare. În cazul comprimatelor, agentul activ poate fi amestecat cu un suport având proprietățile de compresie necesare în proporții adecvate și compactat în forma și dimensiunea dorite. Pulberile si comprimatele, de exemplu, conțin până la 99% din agenții activi. Suporturile solide adecvate includ, de exemplu, fosfat de calciu, stearat de magneziu, talc, zaharuri, lactoză, dextrină, amidon, gelatină, celuloză, polivinilpirolidină, ceară cu topire scăzută si rășini schimbătoare de ioni. Într-un alt exemplu de realizare, purtătorul acceptabil din punct de vedere farmaceutic poate fi un gel, iar compoziția poate fi sub formă de cremă sau similară.

În încă un alt exemplu de realizare, purtătorul poate include, fără a se limita la, unul sau mai mulți excipienți sau diluanți. Exemple de astfel de excipienți sunt gelatina, guma arabică, lactoză, celuloză microcristalină, amidonul, amidon glicolat de sodiu, hidrogenofosfat de calciu, stearat de magneziu, talc, dioxid de siliciu coloidal si altele asemenea.

Cu toate acestea, într-un alt un exemplu de realizare, purtătorul acceptabil din punct de vedere farmaceutic poate fi un lichid, iar compoziția farmaceutică se prezintă sub forma unei soluții. Purtătorii lichizi sunt utilizați la prepararea soluțiilor, suspensiilor, emulsiilor, siropurilor, elixirurilor și compozițiilor presurizate. Agentul activ conform prezentei dezbătute poate fi dizolvat sau suspendat într-un purtător lichid acceptabil din punct de vedere farmaceutic, cum ar fi apa, un solvent organic, un amestec din ambele sau uleiuri sau grăsimi acceptabile din punct de vedere farmaceutic. Transportorul lichid poate conține alți aditivi farmaceutici adecvați, cum ar fi solubilizatori, emulgatori, tamponatori, conservanți, îndulcitori, agenți aromatizanți, agenți de suspensie, agenți de îngroșare, coloranți, regulatori de vâscozitate, stabilizatori sau osmo-regulatori. Exemple adecvate de purtători lichizi pentru administrare orală și parenterală includ apa (care conține parțial aditivi de mai sus, de exemplu derivați de celuloză, cum ar fi soluția de carboximetilceluloză sodică), alcoolii (inclusiv alcoolii monohidroxilici și polihidroxilici, de exemplu glicoli) și derivații acestora și uleiuri (de exemplu ulei de cocos fracționat și ulei de arahide). Pentru administrarea parenterală, purtătorul poate fi, de asemenea, un ester uleios, cum ar fi oleatul de etil și miristat de izopropil. Purtătorii lichizi sterili sunt utili în compozițiile sterile sub formă lichidă pentru administrare parenterală. Purtătorul lichid pentru compozițiile presurizate poate fi o hidrocarbură halogenată sau un alt propulsor farmaceutic acceptabil.

Compozițiile farmaceutice lichide, care sunt soluții sau suspensii sterile, pot fi utilizate, de exemplu, prin injectare intramusculară, intratecală, epidurală, intraperitoneală, intravenoasă și subcutanată. Agentul activ poate fi preparat ca o compoziție solidă sterilă care poate fi dizolvată sau suspendată în momentul administrării folosind apă sterilă, soluție salină sau alt mediu injectabil steril adecvat.

Agentii și compozițiile din prezenta prezentare se pot administra pe cale orală sub forma unei soluții sau suspensii sterile care conține alți solvenți sau agenți de suspensie (de exemplu, suficientă soluție salină sau glucoză pentru a face soluția izotonică), săruri biliare, acacia, gelatină, monoleat de sorbitan, polisorbitat 80 (esteri oleici de sorbitol și anhidridele sale copolimerizate cu oxid de etilenă) și altele asemenea. Agenții utilizați în conformitate cu divulgarea pot fi, de asemenea, administrați pe cale orală sub formă de compoziție lichidă sau solidă. Compozițiile adecvate pentru administrarea orală includ forme solide, cum ar fi pastile, capsule, granule, tablete și pulberi și forme lichide, cum ar fi soluții, siropuri, elixiruri și suspensii. Formele utile pentru administrarea parenterală includ soluții sterile, emulsii și suspensii.

Acetil-leucina și compozițiile care o conțin pot fi administrate alternativ prin inhalare (de exemplu, intranasal). Compozițiile pot fi, de asemenea, formulate pentru utilizare topică. De exemplu, cremele sau unguentele pot fi aplicate pe piele.

Acetil-leucina conform prezentei dezbătute poate fi încorporată într-un dispozitiv cu eliberare lentă sau întârziată. Astfel de dispozitive pot fi, de exemplu, inserate pe sau sub piele, iar medicamentul poate fi eliberat în decurs de săptămâni sau chiar luni. Astfel de dispozitive pot fi utilizate atunci când este necesar un tratament pe termen lung cu acetil-leucină utilizată în conformitate cu prezenta prezentare și care ar necesita în mod normal o administrare frecventă (de exemplu, cel puțin o administrare zilnică).

Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică se prezintă sub formă de comprimat. În comprimate, agentul activ poate fi amestecat cu un vehicul care sunt proprietățile de compresie necesare în proporții adecvate și compactat în forma și dimensiunea dorite. Comprimatele pot conține până la 99% din greutate agenți activi.

Astfel, într-un exemplu de realizare, acetil-leucina sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia este furnizată într-o formă farmaceutică solidă adecvată pentru administrare orală, în special sub formă de comprimat.

Formulările farmaceutice sub formă solidă orală, cum ar fi comprimatele, pot fi preparate prin orice metodă cunoscută în arta farmaceutică. Formulările farmaceutice sunt de obicei preparate prin amestecarea substanței active sau a unei sări farmaceutice acceptabile a acesteia cu suporturi, diluanți sau excipienți convenționali acceptați din punct de vedere farmaceutic.

Un comprimat poate fi formulat exact așa cum este cunoscut în domeniu. Tanganil®, de exemplu, include amidon de grâu, amidon de porumb pregelatinizat (porumb), carbonat de calciu și stearat de magneziu ca excipienți. Aceiași excipienți sau excipienți similari pot fi utilizați în prezenta dezbătute.

Compoziția exactă a fiecărui comprimat de 700 mg Tanganil® este următoarea 500 mg acetil-DL-leucină, 88 mg amidon de grâu, 88 mg amidon de porumb (porumb) pregelatinizat, 13 mg carbonat de calciu și 11 mg stearat de magneziu. Aceleași comprimate pot fi utilizate în prezenta prezentare.

O versiune generică a acestor comprimate poate fi utilizată alternativ.

Acetil-leucina sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia poate fi administrată în doze cuprinse între 500 mg și 10 g pe zi, cu ar fi de la 1,5 g până la 10 g pe zi (de exemplu, variind de la 1 g până la 10 g, de la 2 g până la 10 g, de la 3 g până la 10 g, de la 4 g până la 10 g, de la 1 g până la 5 g, de la 2 g până la 5 g, de la 3 g până la 5 g sau de la 4 g până la 5 g pe zi), opțional pe cale orală

solidă sau lichidă. Tanganil®, de exemplu, se prescrie adulților în doze cuprinse între 1,5 g și 2 g pe zi pentru tratamentul simptomatic al episoadelor de vertij, adică 3-4 comprimate în două prize, dimineața și seara. În cadrul acestei prescripții, durata tratamentului variază în funcție de evoluția clinică (de la 10 zile la 5 sau 6 săptămâni). La începutul tratamentului sau în caz de eșec, doza poate fi crescută în siguranță până la 3 g sau chiar 4 g pe zi.

În conformitate cu prezenta dezvoltare, acetyl-leucina sau o sare farmaceutică acceptabilă a acesteia poate fi administrată la o doză mai mare decât cea cunoscută anterior și/sau pentru o durată de tratament mai lungă decât cea cunoscută anterior.

De exemplu, doza administrată poate fi de la 4 g până la 10 g pe zi, cu ar fi de la 4,5 g până la 10 g pe zi. Poate fi de la 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9 sau 9,5 g și 10 g pe zi. Poate fi mai mare de 4g pe zi, dar mai mică de 10, 9,5, 9, 8,5, 8, 7,5, 7, 6,5, 6, 5,5 sau 5 g pe zi. De exemplu, o doză este cuprinsă între mai mult de 4 g și nu mai mult de 6 g pe zi, cum ar fi între mai mult de 4 g și nu mai mult de 5 g pe zi și în continuare între 4,25 g și 4,75 g pe zi. Într-o altă formă de un exemplu de realizare, aceste doze sunt administrate într-o formă farmaceutică orală solidă, în special comprimate. Într-un alt exemplu de realizare, aceste doze sunt pentru acetyl-leucina în forma sa racemică. Dozele pentru acetyl-leucina atunci când este prezent un exces enantiomeric pot fi mai mici decât cele menționate aici, de exemplu, cu aproximativ 50 % mai mici. Gama de doze menționată mai sus, atunci când este înjumătățită, este, prin urmare, de asemenea, inclusă în mod explicit în prezenta dezvoltare.

Doza zilnică totală poate fi repartizată pe mai multe administrări, de exemplu poate fi necesară administrarea de două sau mai multe ori pe zi pentru a obține doza necesară. De exemplu, numărul necesar de comprimate pentru a furniza doza zilnică totală de acetyl-leucina poate fi împărțit în două administrări (de exemplu, dimineața și seara) sau trei administrări (de exemplu, dimineața, la prânz și seara). Fiecare doză se administrează în mod adecvat cu alimente. Astfel, ca exemplu, o doză zilnică totală de 4,5 g acetyl-DL-leucina poate fi administrată sub formă de trei comprimate Tanganil® (sau echivalent) la micul dejun, alte trei comprimate la prânz și alte trei comprimate la cină.

Durata tratamentului poate varia în funcție de evoluția clinică. Aceasta poate fi de șapte zile sau mai mult, două săptămâni sau mai mult, trei săptămâni sau mai mult, o lună sau mai mult, șase săptămâni sau mai mult, șapte săptămâni sau mai mult sau două luni sau mai mult. De exemplu, este de trei luni sau mai mult, patru luni sau mai mult, cinci luni sau mai mult sau chiar șase luni sau mai mult.

Oricare și toate combinațiile de forme farmaceutice, cantitate de doză, posologie și durată a tratamentului sunt avute în vedere și incluse în prezenta prezentare. Un exemplu de combinație este o doză zilnică totală cuprinsă între 4,5 g și 10 g pe zi, administrată de trei ori pe zi, pentru o durată a tratamentului de două luni sau mai mult. Un alt exemplu de combinație este o doză zilnică totală cuprinsă între mai mult de 4 g și nu mai mult de 5 g pe zi, administrată de trei ori pe zi, pentru o durată a tratamentului de șase luni sau mai mult. Forma farmaceutică este o formă solidă farmaceutică orală, în special comprimate.

Tratamentul poate începe, de exemplu, la observarea unei deficiențe de mobilitate și/sau a unei deficiențe cognitive la un subiect.

Tratamentul poate începe, de exemplu, la observarea unei deficiențe de mobilitate și/sau a unei deficiențe cognitive la un subiect în vârstă.

Un "subiect", astfel cum este utilizat aici, poate fi un vertebrat, un mamifer sau un animal domestic. Prin urmare, compozițiile în conformitate cu divulgarea pot fi utilizate pentru a trata orice mamifer, de exemplu animale de fermă (de exemplu, un cal), animale de companie sau pot fi utilizate în alte aplicații veterinare. În continuare, de exemplu, subiectul este un om.

"Vârstnic", astfel cum este utilizat aici, se referă la subiecți de vârstă înaintată. De exemplu, se referă la bărbați și femei cu vârsta de 70 de ani sau peste, 75 de ani sau peste, 80 de ani sau peste, 85 de ani sau peste sau 90 de ani sau peste.

Subiectul vârstnic poate fi un subiect vârstnic sănătos, adică, în afară de prezentarea semnelor normale ale îmbătrânirii, subiectul este sănătos. Într-un exemplu de realizare, subiectul nu are vertij sau vreo boală, tulburare sau afecțiune neurologică sau neurodegenerativă (prezentă clinic).

În conformitate cu un alt exemplu de realizare, se prevede o metodă de îmbunătățire a mobilității la un subiect, cum ar fi un subiect în vârstă, metoda constând în administrarea unei cantități eficiente din punct de vedere terapeutic de acetyl-leucina sau a unei sări acceptabile din punct de vedere farmaceutic a acesteia la subiect.

O "cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic" a unui agent este orice cantitate care, atunci când este administrată unui subiect, este cantitatea de agent necesară pentru a produce efectul dorit. De exemplu, cantitatea terapeutică eficientă de acetyl-leucina utilizată poate varia de la 4 g la 10 g pe zi, de exemplu de la 4,5 g la 10 g pe zi. Mai mult, cantitatea de agent variază de la mai mult de 4 g până la nu mai mult de 5 g pe zi și de exemplu de la aproximativ 4,25 g până la 4,75 g pe zi.

Toate caracteristicile descrise aici (inclusiv revendicările, rezumatul și desenele însoțitoare) și/sau toate etapele oricărei metode astfel prezentate pot fi combinate cu oricare dintre aspectele de mai sus în orice combinație, cu excepția combinațiilor în care cel puțin unele dintre aceste caracteristici și/sau etape se exclud reciproc.

5 **Exemple**

Prezența dezvăluire va fi acum explicată mai detaliat în următoarele exemple, care demonstrează utilitatea acetil-leucinei sau a unei sări acceptabile din punct de vedere farmaceutic a acesteia în îmbunătățirea motilității și a funcției cognitive, de exemplu la vârstnici.

Exemplul 1

10 **Subiect**

Subiectul este un bărbat în vârstă de 90 de ani, un medic pensionar fără semne de demență. De cinci ani suferă de dezechilibru postural progresiv, fără semne extrapiramidale sau cerebeloase. În ultimii doi ani, a avut stări de veghe cu trezire incompletă, dar are un somn normal. A suferit de poliomieltă la vârsta de 20 de ani și prezintă aspecte ale sindromului post-polio, inclusiv paralizie parțială a corzilor vocale, slăbiciune musculară și nealinieare a coloanei vertebrale. Duce o viață independentă și activă, citește mult și folosește un laptop pentru a comunica cu familia. Singura sa medicație a fost picăturile pentru glaucom la momentul acestui studiu.

Tratamentul inițial

Protocolul de tratament

20 Tratamentul cu acetil-DL-leucină (Tanganil®) a fost început deoarece pacientul suferea de dezechilibru și tulburări de mers. Acesta a inițiat un tratament de o lună care cuprinde nouă comprimate de 500 mg administrate de trei ori pe zi (TID) la mese, adică o doză zilnică totală de 4,5 g.

Măsurarea mobilității

25 Capacitatea subiectului de a se deplasa a fost măsurată în cadrul unui "test ridică-te și mergi" la domiciliu. Acest test a implicat ridicarea fără ajutor a subiectului de pe scaun și parcurgerea pe jos a întregii sale zone de locuit până la bucătărie. Acest test a fost cronometrat pe parcursul a șapte zile consecutive înainte de tratament și pe parcursul următoarelor șapte zile consecutive după începerea tratamentului cu Tanganil®.

Rezultate

30 După 7-10 zile de tratament, subiectul era mai încrezător în mers datorită îmbunătățirii echilibrului. Într-un "test ridică-te și mergi" la domiciliu, timpul mediu necesar pentru ca subiectul să se ridice fără ajutor de pe scaun și să meargă pe lungimea zonei sale de locuit până la bucătărie, înainte de tratamentul cu Tanganil®, a fost de 40 ± 3 secunde. Timpul mediu necesar pentru acest lucru după începerea tratamentului a fost de 30 ± 2 secunde. Subiectul a fost în mod constant cu 25% mai rapid decât înainte de tratament. El se chinuia să se urce și să se dea jos din pat, iar acest lucru s-a rezolvat în același timp.

35 După 2-3 săptămâni de tratament, subiectul a descris brusc că este complet alert la trezire și că mintea i s-a limpezit. Familia sa a observat o îmbunătățire semnificativă a funcției sale cognitive, a conștiinței spațiale și a comportamentului său general. El a fost capabil să navigheze în mediul său fără confuzia care fusese evidentă înainte de tratament. De exemplu, casa sa conține numeroase uși și, înainte de tratament, trebuia adesea să se oprească și să se gândească de două ori ce ușă să deschidă pentru a accesa o anumită cameră. După tratament, acest lucru s-a diminuat, ceea ce indică, printre altele, o îmbunătățire a memoriei.

45 După o lună, subiectul a încetat să mai ia acetil-DL-leucină. Echilibrul său a rămas bun timp de două săptămâni, apoi s-a deteriorat, în timp ce cogniția sa a scăzut treptat până la starea sa de dinainte de tratament pe parcursul unei luni. Testul "ridică-te și mergi" a fost, de asemenea, similar cu nivelul său de performanță anterior tratamentului.

Al doilea tratament

Protocolul de tratament

50 Același subiect a inițiat apoi o altă lună de tratament și anume un curs suplimentar de o lună care a cuprins nouă capsule de 500 mg luate TID cu mesele (doza zilnică totală de 4,5 g).

Rezultate

Îmbunătățirile pe care subiectul le-a observat în prima lună de tratament au revenit rapid.

Tratament suplimentar

Protocolul de tratament

55 Subiectul rămâne acum pe acetil-DL-leucină (Tanganil®) la o doză de 4,5 g pe zi.

Rezultate

Îmbunătățirile pe care subiectul le-a observat în prima și a doua lună de tratament au continuat. Confuzia care era evidentă înainte de tratament a dispărut complet.

El nu a prezentat efecte secundare pe parcursul a optsprezece luni.

Concluzii

Subiectul și familia sa sunt de acord că tratamentul cu acetyl-DL-leucina a dus la beneficii semnificative asupra mai multor sisteme neurologice, în special asupra mobilității și funcției cognitive, îmbunătățind considerabil calitatea vieții sale.

5

Exemplul 2

Subiectul este un pacient în vârstă de 75 de ani, de sex masculin, cu tulburări de echilibru/de mers senil și tulburări de orientare spațială (amețeli non-vertiginoase) care duc la căderi în spate. În plus, subiectul prezintă un sindrom hipochinetic-rigid simetric foarte discret. Subiectul a fost diagnosticat ca având o tulburare de echilibru în 2016. Datscan a fost patologic la limită (adică reducerea receptorilor de dopamină, indicând o posibilă boală Parkinson), însă nu s-a observat nicio ameliorare în timpul tratamentului cu L-Dopa. Un RMN al subiectului a arătat leziuni nespecifice ale substanței albe și o ușoară atrofie a motocortexului drept.

10

Ziua 0: pacientul a fost inițiat pe un regim de tratament cu acetyl-DL-leucina 3 grame pe zi în prima săptămână, urmată de 5 grame pe zi.

15

Ziua 14: Subiectul a fost reevaluat ulterior. S-a constatat o ameliorare a simptomelor de amețelă, împreună cu o reducere semnificativă a frecvenței căderilor. Nu a fost raportată nicio modificare a sindromului hipochinetic-rigid.

Ziua 56: tratamentul a fost suspendat.

20

Ziua 62: Subiectul a fost reevaluat ulterior. Pacientul a raportat o creștere a simptomelor de amețelă la două zile după suspendarea tratamentului (menționând senzația de beție).

Studiul continuă, subiectul revenind la tratamentul continuu.

Exemplul 3

Un pacient în vârstă de 86 de ani a fost diagnosticat cu un dezechilibru postural ușor progresiv și o tulburare de mers cu cinci ani înainte. Acesta a fost descris ca simțindu-se ca un marinăr pe un vas atunci când mergea. Din când în când, subiectul trebuia să folosească un baston. Subiectul nu a prezentat niciun simptom atunci când stătea jos sau întins. De asemenea, subiectul suferă de fibrilație atrială și are proteze de sold bilaterale.

25

Examinarea clinică a subiectului a evidențiat o lentoare a mersului cu o balansare crescută a corpului. Au existat dovezi pentru o polineuropatie ușoară. Nu au existat dovezi de disfuncții vestibulare, oculomotorii sau cerebeloase.

30

Testele de laborator ale sistemului vestibular au fost normale. Posturografia a arătat o balansare crescută a corpului. Analiza mersului a evidențiat pași mici și viteză redusă a mersului. Rezonanța magnetică nucleară a creierului a fost normală.

35

Pacientul a fost tratat cu Tanganil® 500 mg în 3 doze separate pe parcursul zilei - 1 g la trezire, 1 g înainte de prânz și 1 g înainte de masa de seară timp de o săptămână, urmată de 2 g la trezire, 1,5 g înainte de prânz și 1,5 g înainte de masa de seară.

Feedback-ul soției subiectului la 22 de zile după începerea tratamentului cu acetyl-leucina a indicat o reducere semnificativă a amețelilor și a dezechilibrului și o îmbunătățire semnificativă a mersului. Îmbunătățirea a fost raportată a fi început în a doua săptămână de tratament. Medicamentul a fost bine tolerat.

40

Alte teste nu au fost încă posibile din cauza faptului că subiectul s-a confruntat cu o boală fără legătură (gripă), dar tratamentul continuă.

Concluzie

Îmbunătățirea mersului, reducerea amețelilor și a dezechilibrului au fost raportate de soție și de pacient.

45

Exemplul 4

Un pacient în vârstă de 89 de ani a prezentat probleme de mers și dezechilibru postural timp de trei ani. Nu au existat simptome în timpul șederii sau al culcării. Evoluția simptomelor a fost lent progresivă. Pacientul avea probleme de auz bilaterale, dar, în rest, istoricul pacientului a fost nesemnificativ.

50

Examinarea clinică a pacientului a evidențiat o lentoare a mersului cu o balansare crescută a corpului în timp ce stătea în picioare cu ochii închiși. Nu a existat nicio dovadă de disfuncție vestibulară, oculomotorie sau cerebeloasă.

55

Testele de laborator ale sistemului vestibular (folosind testul video de impuls al capului, irigarea calorică, potențialele miogenice evocate vestibular) au fost normale.

A fost filmat mersul pacientului și acesta a fost analizat cantitativ (rezultatele sunt prezentate în Tabelul 1).

Un RMN al creierului pacientului a arătat o encefalopatie vasculară subcorticală ușoară.

Pacientul a fost apoi tratat cu Tanganil® (500 mg) în 3 doze separate pe parcursul zilei - 1 g la trezire, 1 g înainte de prânz și 1 g înainte de masa de seară timp de o săptămână, urmată de 2 g la trezire, 1,5 g înainte de prânz și 1,5 g înainte de masa de seară.

- 5 Într-o monitorizare la 3 săptămâni după începerea tratamentului cu acetyl-leucina, pacientul și fiica sa au raportat că mersul și dezechilibrul său s-au îmbunătățit semnificativ. El se putea ridica mult mai ușor și mai repede. El a raportat, de asemenea, că urcarea scârilor este mult mai ușoară. Analiza video arată că pacientul este acum capabil chiar să alerge. Medicamentul a fost foarte bine tolerat.

Concluzie

- 10 Îmbunătățirea mersului, reducerea amețelilor și a dezechilibrului în timpul tratamentului cu Tanganil® a fost raportată de pacient și de fiica sa și documentată suplimentar prin analiza mersului și video. Medicamentul a fost, de asemenea, bine tolerat.

Rezultatele analizei cantitative a mersului înainte și după tratament sunt:

Tabelul 1

	Înainte de tratament	După 3 săptămâni de tratament	Valoarea standard (± SD)
Viteza naturală de mers (cm/sec)	88	96	88,03 (25,96)
Viteza maximă de mers (cm/sec)	141	157	120,79 (31,17)
Cadență (pași/minut)	92	100	102,89 (4,12)
Lățimea de răspândire (distanța dintre centrul călcâiului unui picior și linia de mișcare a celuilalt picior) (cm)	9,3	8,1	11,79 (3,53)
Lungimea ciclului de pași (distanța dintre două contacte consecutive ale unui picior pe sol) (cm)	116	116	102,80 (28,51)
% din durata a două perioade din ciclul mersului în care ambele picioare sunt în același timp în contact cu solul	27,2	25,5	24,33 (2,77)
Coeficientul de variație (CV) al timpului de pas: CV = (abaterea standard/media) x 100	1,6	1,8	3,25 (1,13)

- 15 În rezumat, cu tratamentul cu acetyl-leucina a existat:
o creștere a vitezei de mers auto-aleasă de la 88 la 96 cm/sec;
o creștere a vitezei maxime de mers de la 141 la 157 cm/sec; și
o creștere a așa-numitei cadențe (pași pe minut) de la 92 la 100.
În general, a existat o îmbunătățire semnificativă documentată de aceste măsuri cantitative.

Exemplul 5

Un pacient în vârstă de 77 de ani a prezentat tulburări progresive de mers cu pași mici și probleme cu inițierea mersului timp de mai mult de cinci ani. RMN a arătat o encefalopatie vasculară subcorticală (datorată hipertensiunii arteriale timp de mulți ani). Datscan a evidențiat o ușoară reducere a receptorilor dopaminei. Nu s-a observat nicio ameliorare în timpul tratamentului cu L-Dopa.

- 25 Ziua 0: pacientul a raportat patru căderi în ultimele trei luni, iar soția pacientului a raportat o ușoară afectare cognitivă a pacientului. Diagnosticul a fost confirmat prin reducerea severă a vitezei de mers și afectarea inițierii mersului.

Analiza cantitativă a mersului cu "gait-rite" a arătat o reducere semnificativă a vitezei maxime de mers (84 cm/sec) și a vitezei de mers auto-aleasă (55 cm/sec).

- 30 Pacientul a fost tratat cu 3 grame pe zi de acetyl-DL-leucina timp de două săptămâni, cu o îmbunătățire considerabilă a mersului raportată de pacient și de soția sa.

Apoi medicația a fost întreruptă cu o înrăutățire a simptomelor.

Ziua 28: Reevaluarea a evidențiat o afectare a mersului care a fost documentată video. Tratamentul cu 3 grame pe zi de acetyl-DL-leucina a fost reluat.

- 35 Ziua 42: În cadrul unei noi reevaluări, soția subiectului a raportat o îmbunătățire dramatică cu impact asupra funcționării și calității vieții. Soția a raportat că mersul subiectului a fost chiar mai bun decât în urmă cu doi ani. Nu au fost raportate alte căderi.

Examinarea clinică a evidențiat o îmbunătățire semnificativă a mersului și a echilibrului, pacientul fiind acum capabil chiar să alerge (documentat prin video).

Analiza cantitativă a mersului a arătat o creștere a vitezei maxime de mers de la 84 cm/sec la 130 cm/sec (alergarea nu a fost cuantificată) și a vitezei de mers auto-aleasă de la 55 cm/sec la 62 cm/sec.

Subiectul este acum supus unui tratament continuu, fiind planificate și alte examinări de monitorizare.

5 **Exemplul 6**

Un bărbat în vârstă de 59 de ani a fost diagnosticat cu un dezechilibru postural cu căderi și împiedicări ocazionale (cu o frecvență de 2-3 pe lună). Principalele sale plângeri erau că întâmpina probleme la urcarea și coborârea scârilor și probleme la mersul pe teren accidentat. Subiectul nu a raportat nicio tendință de a cădea într-o anumită direcție. Pacientul s-a plâns, de asemenea, de un declin cognitiv lent și progresiv, în special în ceea ce privește memoria de scurtă durată și flexibilitatea cognitivă. Membrii familiei sale au observat perseverențe și difuzii ocazionale în comunicarea cu el. În ceea ce privește comorbiditățile sale, acesta a fost diagnosticat anterior cu diabet zaharat insulino-dependent și cu hipotireoză substituită cu tiroxină.

Pacientul a fost examinat clinic prin intermediul următoarelor evaluări clinice: distanța maximă de mers; testul cronometrat ridică-te și mergi; Scala de evaluare și evaluare a ataxiei (SARA).

Pacientul a fost, de asemenea, examinat prin intermediul posturografiei după 1 lună de tratament cu Tanganil® 500 mg (2 g la trezire, 1,5 g înainte de prânz și 1,5 g înainte de masa de seară). Medicamentele au fost administrate cu 30 de minute înainte de masă sau la cel puțin 2 ore după masă.

Valoarea de referință (înainte de începerea tratamentului): Distanța maximă de mers până când pacientul nu a mai putut merge din cauza oboselei a fost de 1 km. Testul ridică-te și mergi a dat 25,4 sec. SARA a dat 6,5/40. Examenul clinic a evidențiat un dezechilibru postural accentuat, cu tremor intenționat și dismetrie bilaterală. Poziția cu picioarele unite a fost posibilă cu o balansare omnidirecțională crescută, care a fost deosebit de pronunțată în axele dorsoventrale și anteroposterioare. Poziția și mersul în tandem nu au fost posibile din cauza unui risc crescut de cădere. Timpul mediu al testului de mers pe 8 metri a fost de 6,5 secunde. Examenul tune-fork a arătat o propriocepție scăzută pe maleola medială bilaterală.

În timpul tratamentului cu Tanganil® (2 g la trezire, 1,5 g înainte de prânz și 1,5 g înainte de masa de seară) timp de 1 lună, au fost efectuate următoarele evaluări:

Măsurători obiective: Distanța maximă de mers a crescut la 1,5 km. Testul ridică-te și mergi pe medicamente a dat 21,2 sec. SARA a dat 2/40. Balansul experimentat anterior a devenit vizibil mai calm. Postura cu picioarele împreună, precum și postura și mersul în tandem au fost posibile cu o balansare omnidirecțională crescută. Timpul mediu al testului de mers pe 8 metri a fost de 4,4 secunde.

Măsurători subiective: Pacientul a avut mai multă energie, a fost mai agil și mai interactiv, în special după doza de dimineață. Deoarece pacientul era dornic să facă bricolaj în casă și în grădină, a descris că avea mai multă energie pentru a face aceste activități, era mult mai rapid și mai eficient în rutina sa zilnică. Membrii familiei sale au observat că este mai coerent în comunicare și că și funcția sa executivă s-a îmbunătățit. Subiectiv, era mai stabil din punct de vedere postural, atât când mergea, cât și când urca și cobora scările. Nu a mai fost nevoit să se țină de șinele laterale pentru a se stabili. În plus, nu a înregistrat nicio cădere în timpul perioadei de terapie de o lună.

Efecte secundare: Somnolența a fost observată sub posologia de 2 g/1,5 g/1,5 g pe zi. Doza a fost redusă la 1 g la trezire, 1 g înainte de prânz și 1 g înainte de masa de seară, zilnic, după 1 lună de tratament. Acest lucru a dus la încetarea acestor simptome de efecte secundare.

Starea actuală: Îmbunătățirile prezentate mai sus au rămas neschimbate pe medicamentul cu doza mai mică (1 g/1 g/1 g) timp de peste 4 luni. Efectele secundare nu au revenit. Frecvența căderilor este în prezent între 0-1/lună.

45 **Exemplul 7**

Subiect

Subiectul este un bărbat în vârstă de 66 de ani fără disfuncții aparente ale capacității cognitive sau ale mișcării/echilibrului.

Design-ul studiului

Viteza de reacție și vigilența subiectului au fost evaluate utilizând aplicația Mind Metrics App (sarcina de vigilență psihomotorie, 10 încercări per test). Sarcina de vigilență psihomotorie (PVT) este o sarcină de atenție susținută, cu timp de reacție, care măsoară viteza cu care subiecții răspund la un stimul vizual. Subiectul trebuie să monitorizeze un ecran și să apese pe ecran cât mai repede posibil la apariția unor stimuli vizuali. Stimulii vizuali dispar și reapar (la intervale de timp neregulate) de 10 ori pe parcursul testului, subiectul atingând ecranul cât mai repede posibil la fiecare reapariție. Performanța testului este cuantificată pe baza unei medii a celor 10 timpi de reacție. Testele au fost efectuate zilnic în condiții comparabile. Subiectul a fost evaluat timp de 2 săptămâni înainte de a lua acetyl-leucină, ceea ce constituie perioada de referință.

Începând cu ziua 15, subiectul a luat zilnic 5 g acetil-DL-leucină (Tanganil® 500 mg, Pierre Fabre). Medicamentul a fost luat cu cel puțin 2 ore după și 30 de minute înainte de masă. Doza zilnică de 5 g a fost administrată în 3 doze separate pe parcursul zilei - 2 g la trezire, 1,5 g înainte de prânz și 1,5 g înainte de masa de seară.

5 Tratamentele și evaluările zilnice au continuat timp de 4 săptămâni. Subiectul a început apoi o perioadă de spălare de 2 săptămâni.

 Datorită îmbunătățirii raportate a echilibrului în timpul tratamentului, am măsurat capacitatea de echilibrare la sfârșitul perioadei de tratament și la sfârșitul perioadei de spălare. Această evaluare a necesitat ca subiectul să închidă ochii și să își ridice piciorul non-dominant la aproximativ 15 cm de sol. Subiectul a
10 fost apoi cronometrat pentru a vedea cât timp poate rămâne în poziție verticală și fără șovăieli semnificative. Această procedură a fost repetată de trei ori, iar valorile au fost transformate în valori medii.

Măsurători subiective

 Subiectul a raportat o îmbunătățire a vigilenței generale și o scurtare a timpului necesar pentru a trece de la "adormit" la "complet treaz". El a observat, de asemenea, o îmbunătățire a echilibrului său.

15 **Măsurători obiective**

 Tratamentul cu acetil-DL-leucină 5 g/zi a fost asociat cu o îmbunătățire semnificativă a performanței sarcinii de vigilență psihomotorie, în raport cu perioada de referință (0,444 ms vs 0,307 ms, $p < 0,0001$) (Figura 1A). La începerea tratamentului în ziua 15, performanța testului a început să se îmbunătățească, atingând o nouă valoare de referință, mai scăzută, care a fost menținută din ziua 19 până
20 la sfârșitul perioadei de tratament (Figura 1B). După începerea perioadei de spălare a existat o scădere notabilă a performanței testului (Figura 1B), deși aceasta nu a fost semnificativ diferită de perioada de tratament (0,307 ms (tratament) vs 0,3224 ms (spălare), $p = 0,4747$). Performanța testului în timpul perioadei de spălare a fost, de asemenea, semnificativ mai bună decât în perioada de referință (0,322 ms (spălare) vs 0,444 ms (referință), $p < 0,0001$).

25 Echilibrul a fost evaluat în ultima zi a perioadei de tratament. Subiectul a fost capabil să rămână în echilibru timp de 7,27 secunde (media a 3 teste). Acest test a fost repetat la sfârșitul perioadei de spălare. Durata de timp în care subiectul a putut rămâne echilibrat a scăzut la 4,01 secunde (media a 3 teste).

Evenimente adverse

 Subiectul a raportat că a simțit o ușoară amețală/febrilitate cu o ocazie în timpul primei săptămâni de administrare a medicamentului. Subiectul a redus doza zilnică de la 5 g la 3 g pentru o singură zi și a raportat că amețelile/febrilitatea au dispărut. În ziua următoare, doza zilnică a fost crescută din nou la 5 g. Aceasta a rămas la acest nivel pentru restul perioadei de tratament de 4 săptămâni, fără reapariția amețelilor sau a amețelilor.

Exemplul 8

35 **Subiect**

 Subiectul este un bărbat în vârstă de 29 de ani fără disfuncții aparente ale capacității cognitive sau ale mișcării/echilibrului.

Design-ul studiului

 Viteza de reacție și vigilența subiectului au fost evaluate prin intermediul aplicației Mind Metrics App (sarcina de vigilență psihomotorie, 10 încercări per test). Testele au fost efectuate zilnic în condiții comparabile. Subiectul a fost evaluat timp de 2 săptămâni înainte de a lua acetil-leucină, care constituie
40 perioada de referință. Începând cu ziua 15, subiectul a luat zilnic 5 g acetil-DL-leucină (Tanganil® 500 mg, Pierre Fabre). Medicamentele au fost luate cu cel puțin 2 ore după și 30 de minute înainte de masă. Doza zilnică de 5 g a fost luată în 3 doze separate pe parcursul zilei - 2 g la trezire, 1,5 g înainte de prânz și 1,5 g
45 înainte de masa de seară. Tratamentele și evaluările zilnice au continuat timp de 4 săptămâni. Subiectul a început apoi o perioadă de spălare de 2 săptămâni.

Măsurători subiective

 Subiectul a raportat o îmbunătățire a vigilenței generale. El a raportat, de asemenea, o scădere a anxietății, posibil legată de faptul că a putut gândi cu mintea mai limpede. El nu a raportat nicio diferență
50 în ceea ce privește echilibrul.

Măsurători obiective

 Tratamentul cu acetil-DL-leucină 5 g/zi a fost asociat cu o îmbunătățire mică, dar semnificativă din punct de vedere statistic, a performanței sarcinii de vigilență psihomotorie, în raport cu perioada de referință (0,3145 ms vs 0,3032 ms, $p < 0,05$) (Figura 2A). Performanța testului nu a fost semnificativ diferită
55 în timpul perioadei de spălare față de valorile inițiale sau în timpul tratamentului (0,3032 ms vs 0,3145/0,3104 ms, respectiv).

Efecte adverse

 Niciunul raportat.

Exemplu 9

Subiect

Subiectul este o femeie în vârstă de 55 de ani fără disfuncții aparente ale capacității cognitive sau ale mișcării/echilibrului.

Design-ul studiului

5 Viteza de reacție și vigilența subiectului au fost evaluate prin intermediul aplicației Mind Metrics App (Sarcina de vigilență psihomotorie, 10 încercări per test). Testele au fost efectuate zilnic în condiții comparabile. Subiectul a fost evaluat timp de 2 săptămâni înainte de a lua acetil-leucină, care constituie perioada de referință. Începând cu ziua 15, subiectul a luat zilnic 5 g acetil-DL-leucină (Tanganil® 500 mg, Pierre Fabre). Medicamentele au fost luate cu cel puțin 2 ore după și 30 de minute înainte de masă. Doza zilnică de 5 g a fost luată în 3 doze separate pe parcursul zilei - 2 g la trezire, 1,5 g înainte de prânz și 1,5 g înainte de masa de seară. Tratamentele și evaluările zilnice au continuat timp de 4 săptămâni. Subiectul a început apoi o perioadă de spălare de 2 săptămâni.

15 Capacitatea de echilibrare a fost măsurată la sfârșitul perioadei de tratament și la sfârșitul perioadei de spălare. Această evaluare a solicitat subiectului să închidă ochii și să-și ridice piciorul non-dominant la aproximativ 15 cm de sol. Subiectul a fost apoi cronometrat pentru a vedea cât timp poate rămâne în poziție verticală și fără șovăieli semnificative. Această procedură a fost repetată de trei ori, iar valorile au fost mediate.

Măsurători subiective

Subiectul a raportat o scurtare a timpului necesar pentru a trece de la "adormit" la "complet treaz".

20 Perioada de tratament a coincis cu deplasarea la locul de muncă și o diferență de timp de 8 ore.

Măsurători obiective

25 Tratamentul cu acetil-DL-leucină 5 g/zi nu a fost asociat cu modificări semnificative ale performanței sarcinii de vigilență psihomotorie, în raport cu perioada de referință (0,2983 ms (valoare de referință) vs 0,3025 ms (tratament), $p = 5105$) (Figura 3A). Performanța testului nu a fost semnificativ diferită în timpul perioadei de spălare de valorile de referință sau de tratament (0,3053 ms vs 0,2983/0,3025 ms, respectiv). Observarea rezultatelor zilnice individuale din perioada de referință și de tratament sugerează că valorile din timpul perioadei de tratament pot prezenta o variație relativ mică (Figura 3B).

Absența unei schimbări semnificative în performanța sarcinii de vigilență psihomotorie se poate datora faptului că subiectul are o viteză de reacție inițială relativ rapidă.

30 Echilibrul a fost evaluat în ultima zi a perioadei de tratament. Subiectul a fost capabil să rămână în echilibru timp de 12 secunde (media a 3 teste). Acest test a fost repetat la sfârșitul perioadei de spălare. Durata de timp în care subiectul a putut rămâne în echilibru a scăzut la 8 secunde (media a 3 teste).

Efecte adverse

Niciunul raportat.

Exemplul 10**Subiect**

Subiectul este un bărbat în vârstă de 50 de ani fără disfuncții aparente ale capacității cognitive sau ale mișcării/echilibrului.

Design-ul studiului

40 Viteza de reacție și vigilența subiectului au fost evaluate prin intermediul aplicației Mind Metrics App (Sarcina de vigilență psihomotorie, 10 încercări per test). Testele au fost efectuate zilnic în condiții comparabile. Subiectul a fost evaluat timp de 1 săptămână înainte de a lua acetil-leucină, care constituie perioada de referință.

45 Începând cu ziua 8, subiectul a luat zilnic 5 g acetil-DL-leucină (Tanganil® 500 mg, Pierre Fabre). Medicamentul a fost luat cu cel puțin 2 ore după și 30 de minute înainte de masă. Doza zilnică de 5 g a fost luată în 3 doze separate pe parcursul zilei - 2 g la trezire, 1,5 g înainte de prânz și 1,5 g înainte de masa de seară. Tratamentele și evaluările zilnice au continuat timp de 2 săptămâni. Subiectul a început apoi o perioadă de spălare de o săptămână.

Măsurători subiective

50 Subiectul nu a raportat nicio diferență între tratamentul cu și fără medicamente.

Măsurători obiective

55 Tratamentul cu acetil-DL-leucină 5 g/zi a fost asociat cu o scădere mică, nestatistic semnificativă a performanței sarcinii de vigilență psihomotorie, în raport cu perioada de referință (0,3112 ms (valoarea de referință) vs 0,3365 ms (tratament), $p = 0,1545$) (Figura 4A). Performanța testului nu a fost semnificativ diferită în timpul perioadei de spălare de valorile de referință sau de tratament (0,3129 ms vs 0,3112/0,3365 ms, respectiv).

Absența unei schimbări semnificative în performanța sarcinii de vigilență psihomotorie se poate datora faptului că subiectul are o viteză de reacție inițială relativ rapidă.

Efecte adverse

Niciunul raportat.

Exemplu 11

Subiect

5 Subiectul este un bărbat în vârstă de 53 de ani fără disfuncții aparente ale capacității cognitive sau ale mișcării/echilibrului.

Design-ul studiului

Viteza de reacție și vigilența subiectului au fost evaluate prin intermediul aplicației Mind Metrics App (Sarcina de vigilență psihomotorie, 10 încercări per test). Testele au fost efectuate zilnic în condiții comparabile. Subiectul a fost evaluat timp de 2 săptămâni înainte de a lua acetil-leucină, care constituie

10 perioada de referință. Începând cu ziua 15, subiectul a luat 5 g acetil-DL-leucină (Tanganil® 500 mg, Pierre Fabre) zilnic. Medicamentul a fost luat cu cel puțin 2 ore după și 30 de minute înainte de masă. Doza zilnică de 5 g a fost luată în 3 doze separate pe parcursul zilei - 2 g la trezire, 1,5 g înainte de prânz și 1,5 g înainte de masa de seară. Tratamentele și evaluările zilnice au continuat timp de 4 săptămâni. Subiectul a început apoi o

15 perioadă de spălare de 2 săptămâni. Am măsurat capacitatea de echilibrare la sfârșitul perioadei de tratament și la sfârșitul perioadei de spălare. Această evaluare a necesitat ca subiectul să închidă ochii și să își ridice piciorul non-dominant la aproximativ 15 cm de sol. Subiectul a fost apoi cronometrat pentru a vedea cât timp poate rămâne în poziție verticală și fără șovăieli semnificative. Această procedură a fost repetată de trei ori, iar valorile au

20 fost mediate. **Măsurători subiective** Subiectul a raportat o îmbunătățire a vigilenței generale și o scurtare a timpului necesar pentru a trece de la "adormit" la "complet treaz".

Măsurători obiective

25 Tratamentul cu acetil-DL-leucină 5 g/zi a fost asociat cu îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic ale performanței sarcinii de vigilență psihomotorie, în raport cu perioada de referință (0,3771 ms (valoare de referință) vs 0,3385 ms (tratament), $p < 0,01$) (Figura 5A). Performanța testului a prezentat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic în timpul perioadei de spălare (0,423 ms) în raport cu valorile în timpul tratamentului (0,3385 ms, $p < 0,01$), dar nu a fost semnificativ diferită în raport

30 cu valoarea de referință (0,3771 ms, ns). Echilibrul a fost evaluat în ultima zi a perioadei de tratament. Subiectul a fost capabil să rămână în echilibru timp de 7,9 secunde (media a 3 teste). Acest test a fost repetat la sfârșitul perioadei de spălare. Durata de timp în care subiectul a putut rămâne echilibrat a scăzut la 3,1 secunde (media a 3 teste).

Efecte adverse

35 Niciunul raportat.

Exemplu 12

Subiect

40 Subiectul este o femeie în vârstă de 48 de ani fără disfuncții aparente ale capacității cognitive sau ale mișcării/echilibrului.

Design-ul studiului

Viteza de reacție și vigilența subiectului au fost evaluate prin intermediul aplicației Mind Metrics App (Sarcina de vigilență psihomotorie, 10 încercări per test). Testele au fost efectuate zilnic în condiții comparabile. Subiectul a fost evaluat timp de 2 săptămâni înainte de a lua acetil-leucină, care constituie

45 perioada de referință. Începând cu ziua 15, subiectul a luat 5 g acetil-DL-leucină (Tanganil® 500 mg, Pierre Fabre) zilnic. Medicamentul a fost luat cu cel puțin 2 ore după și 30 de minute înainte de masă. Doza zilnică de 5 g a fost luată în 3 doze separate pe parcursul zilei - 2 g la trezire, 1,5 g înainte de prânz și 1,5 g înainte de masa de seară. Tratamentele și evaluările zilnice au continuat timp de 4 săptămâni. Subiectul a început apoi o

50 perioadă de spălare de 2 săptămâni. **Măsurători subiective** Subiectul a raportat că se simte mai puțin obosit decât de obicei și că îi ia mai puțin timp decât de obicei pentru a trece de la adormire la trezire completă.

Măsurători obiective

55 Tratamentul cu acetil-DL-leucină 5 g/zi a fost asociat cu îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic ale performanței sarcinii de vigilență psihomotorie, în raport cu perioada de referință (0,3238 ms (valoare de referință) vs 0,2996 ms (tratament), $p < 0,001$) (Figura 6A). Performanța testului a prezentat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic în timpul perioadei de spălare (0,3374 ms) în raport cu valorile în timpul tratamentului (0,2996 ms, $p < 0,001$), dar nu a fost semnificativ diferită în raport cu valoarea de referință (0,3238 ms, ns).

Efecte adverse

Niciunul raportat.

- 5 Luate împreună, aceste exemple demonstrează utilitatea acetyl-leucinei în beneficiul unei serii de subiecți, inclusiv vârstnici, în ceea ce privește mobilitatea și funcția cognitivă. Acest lucru este avantajos, deoarece puține opțiuni terapeutice sunt oferite în prezent pacienților cu aceste semne și simptome foarte frecvente ale îmbătrânirii. Tabelul 2 rezumă datele din exemplele 7-12. După cum se poate observa, acetyl-leucina se dovedește a crește funcția cognitivă și/sau mobilitatea. În plus, subiecții cu timpi de reacție de bază mari au prezentat cele mai multe beneficii clinice.

Tabelul 2

Vârsta	Sex	Îmbunătățirea semnificativă din punct de vedere statistic a performanței PVT în timpul tratamentului?	Îmbunătățirea subiectivă a tratamentului?	Timpul mediu de reacție referință (ms)	Timpul mediu de reacție în timpul tratamentului	% modificare a timpului de reacție	Detalii privind îmbunătățirile subiective	Efecte adverse
66	M	Da	Da	0,444	0,307	-30,85585586	Îmbunătățirea vigilenței generale. Scăderea timpului necesar pentru a trece de la adormire la trezire completă	Un episod de amețeală ușoară
29	M	Da	Da	0,3145	0,3032	-3,593004769	Îmbunătățirea vigilenței generale. Scăderea timpului necesar pentru a trece de la adormire la trezire completă. Scăderea anxietății și posibila scădere a frecvenței episoadelor depresive.	N/A
55	F	Nu	Da	0,2983	0,3025	1,407978545	Îmbunătățirea vigilenței generale. Scăderea timpului necesar pentru a trece de la adormire la trezire completă.	N/A
50	M	Nu	Nu	0,3112	0,3365	8,129820051	N/A	N/A
53	M	Da	Da	0,3771	0,3385	- 10,236011668	Îmbunătățirea vigilenței generale. Scăderea timpului necesar pentru a trece de la adormire la trezire completă	N/A
48	F	Da	Da	0,3238	0,2996	-7,473749228	Îmbunătățirea vigilenței generale. Scăderea timpului necesar pentru a trece de la adormire la trezire completă	N/A

Referințe

1. (1) Vibert N, Vidal PP. in vitro effects of acetyl-DL-leucine (tanganil) on central vestibular neurons and vestibulo-ocular networks of the guinea-pig. Eur J Neurosci 2001 February;13(4):735-48.
- 5 2. (2) Ferber-Viart C, Dubreuil C, Vidal PP. Effects of acetyl-DL-leucine în vestibular patients: a clinical study following neurotomy and labyrinthectomy. Audiol Neurotol 2009;14(1):17-25.
3. (3) Zwergal A, Schlichtiger J, Xiong G, Beck R, Gunther L, Schniepp R și colaboratorii Sequential [F]FDG microPET whole-brain imaging of central vestibular compensation: a model of deafferentation-induced brain plasticity. Brain Struct Funct 2014 October 1.
- 10 4. (4) Gunther L, Beck R, Xiong G, Potschka H, Jahn K, Bartenstein P și colaboratorii N-acetyl-L-leucine accelerates vestibular compensation after unilateral labyrinthectomy by action în the cerebellum and thalamus. PLoS One 2015;10(3):e0120891.
5. (5) Strupp M, Teufel J, Habs M, Feuerecker R, Muth C, van de Warrenburg BP și colaboratorii Effects of acetyl-DL-leucine în patients with cerebellar ataxia: a case series. J Neurol 2013
- 15 October;260(10):2556-61.
6. (6) Pelz JO, Fricke C, Saur D, Classen J. Failure to confirm benefit of acetyl-DL-leucine în degenerative cerebellar ataxia: a case series. J Neurol 2015 May;262(5):1373-5.
7. (7) Bremova T, Malinova V, Amraoui Y, Mengel E, Reinke J, Kolnikova M și colaboratorii Acetyl-dl-leucine în Niemann-Pick type C: A case series. Neurology 2015 October 20;85(16):1368-75.
- 20 8. (8) Becker-Bense S, Feuerecker R, Xiong G, Feil K, Bartenstein P, Strupp M, Dieterich M. FDG-PET în patients with cerebellar ataxia on- vs. off-treatment with Acetyl-DL-leucine. Abstract EAN 2015.
9. (9) Smith R. Validation and Reliability of the Elderly Mobility Scale. Physiotherapy 1994;80(11):744-7.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A2-2008/032222
- BROOKE SALZMAN: "Gait and Balance Disorders in Older Adults", AMERICAN FAMILY PHYSICIAN, vol. 82, no. 1, 1 July 2010 (2010-07-01), pages 61 - 68, XP055454100
- TIGHILET BRAHIM ET AL: "Comparative analysis of pharmacological treatments with N-acetyl-dl-leucine (Tanganil) and its two isomers (N-acetyl-L-leucine and N-acetyl-D-leucine) on vestibular compensation: Behavioral investigation in the cat", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 769, 19 November 2015 (2015-11-19), pages 342 - 349, XP029334503, ISSN: 0014-2999, DOI: 10.1016/J.EJPHAR.2015.11.041
- MICHAEL STRUPP ET AL: "Effects of acetyl-dl-leucine in patients with cerebellar ataxia: a case series", JOURNAL OF NEUROLOGY - ZEITSCHRIFT FÜR NEUROLOGIE, vol. 260, no. 10, 9 July 2013 (2013-07-09), DE, pages 2556 - 2561, XP055390566, ISSN: 0340-5354, DOI: 10.1007/s00415-013-7016-x
- TATIANA BREMOVA ET AL: "Acetyl-DL-leucine in Niemann-Pick type C: A case series", NEUROLOGY, vol. 85, no. 16, 20 October 2015 (2015-10-20), US, pages 1368 - 1375, XP055390576, ISSN: 0028-3878, DOI: 10.1212/WNL.0000000000002041
- PLATT FRANCES ET AL: "An anecdotal report by an Oxford basic neuroscientist: effects of acetyl-dl-leucine on cognitive function and mobility in the elderly", JOURNAL OF NEUROLOGY - ZEITSCHRIFT FÜR NEUROLOGIE, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE, vol. 263, no. 6, 28 April 2016 (2016-04-28), pages 1239 - 1240, XP035879994, ISSN: 0340-5354, [retrieved on 20160428], DOI: 10.1007/S00415-016-8048-9
- SHINICHI IWASAKI ET AL: "Dizziness and Imbalance in the Elderly: Age-related Decline in the Vestibular System", AGING AND DISEASE, vol. 6, no. 1, 2 February 2015 (2015-02-02), pages 38 - 47, XP055390706, ISSN: 2152-5250, DOI: 10.14336/AD.2014.0128
- KLAUS JAHN ET AL: "Dizziness and Unstable Gait in Old Age - Etiology, Diagnosis and Treatment", DEUTSCHES ARZTEBLATT INTERNATIONAL FEB 2013, vol. 112, no. 23, 5 June 2015 (2015-06-05), pages 387 - 393, XP055391211, ISSN: 1866-0452, DOI: 10.3238/arztebl.2015.0387

(57) Revendicări:

1. Acetil-leucină sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia, pentru utilizare într-o metodă de îmbunătățire a tulburărilor de mobilitate asociate cu îmbătrânirea la un subiect care prezintă o scădere a mobilității legată de vârstă și care nu are vertij și nu are ataxie, în care subiectul este un om în vârstă de 70 de ani sau peste.

2. Acetil-leucină sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia, pentru utilizarea conform revendicării 1, în care acetil-leucina este sub formă de racemat.

3. Acetil-leucină sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia, pentru utilizare conform revendicărilor 1 sau 2, în care metoda respectivă cuprinde administrarea acetil-leucinei într-o doză cuprinsă între 4 g și 10 g pe zi.

4. Acetil-leucină sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia, pentru utilizare într-o metodă conform revendicării 3, în care metoda respectivă cuprinde administrarea acetil-leucinei într-o doză mai mare de 4 g până la nu mai mult de 6 g pe zi.

5. Acetil-leucină sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia, pentru utilizare într-o metodă conform revendicărilor 3 sau 4, în care metoda respectivă cuprinde administrarea dozei respective în două sau mai multe administrări.

6. Acetil-leucină sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia, pentru utilizare într-o metodă conform revendicării 5, în care metoda respectivă cuprinde administrarea dozei respective în trei administrări.

7. Acetil-leucină sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia, pentru utilizare într-o metodă conform oricăreia dintre revendicările anterioare, în care metoda respectivă cuprinde administrarea acetil-leucinei pentru o durată de tratament de două săptămâni sau mai mult.

8. Acetil-leucină sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia, pentru utilizare într-o metodă conform revendicării 7, în care metoda respectivă cuprinde administrarea acetil-leucinei pe o durată de tratament de șapte săptămâni sau mai mult.

9. Acetil-leucină sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia, pentru utilizare într-o metodă conform oricărei revendicări anterioare, în care metoda respectivă cuprinde administrarea acetil-leucinei într-o doză cuprinsă între 4,5 g și 10 g pe zi, în trei administrări pe zi, pentru o durată a tratamentului de două luni sau mai mult.

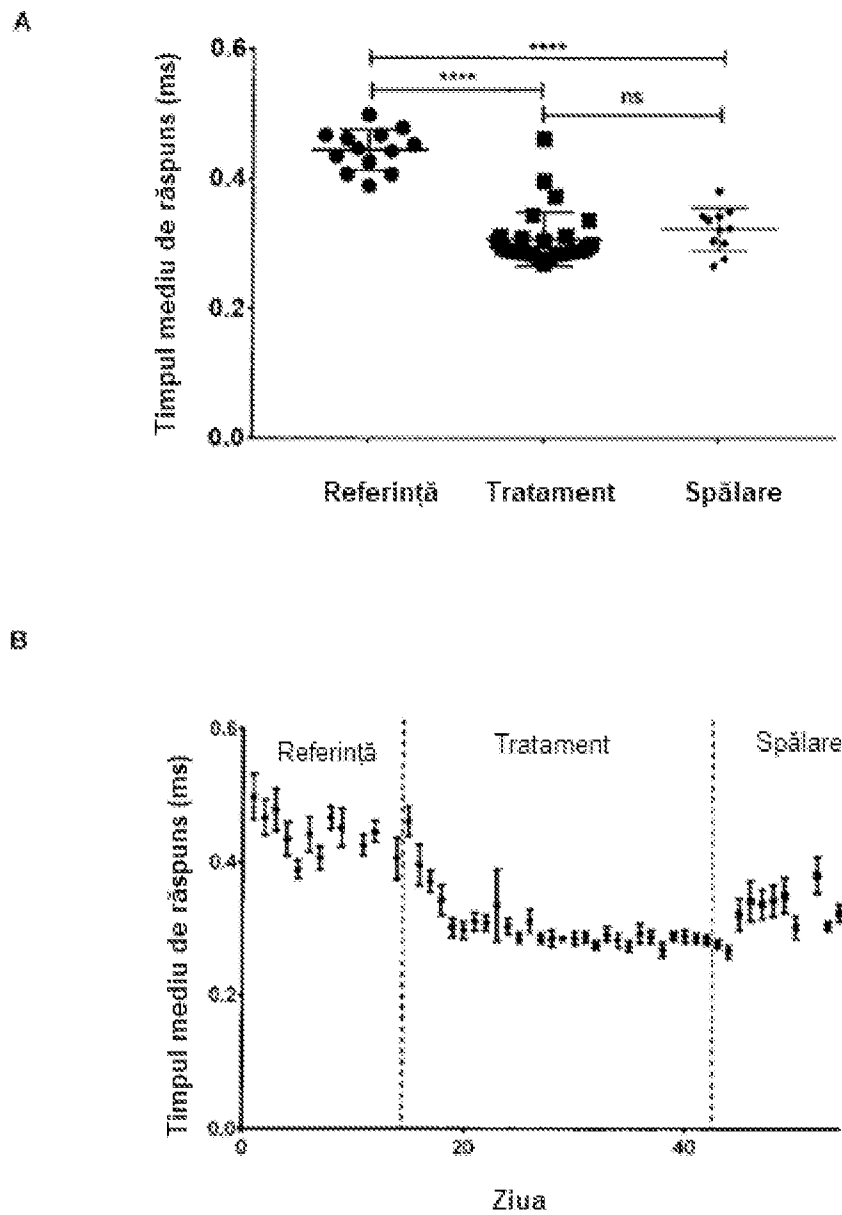
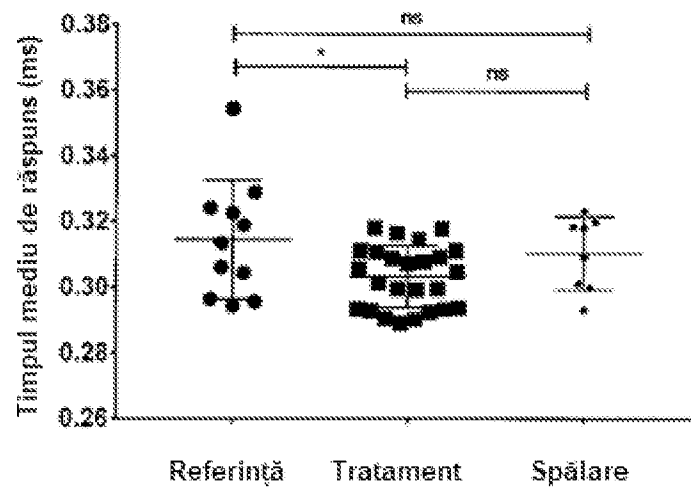


Figura 1

A



B

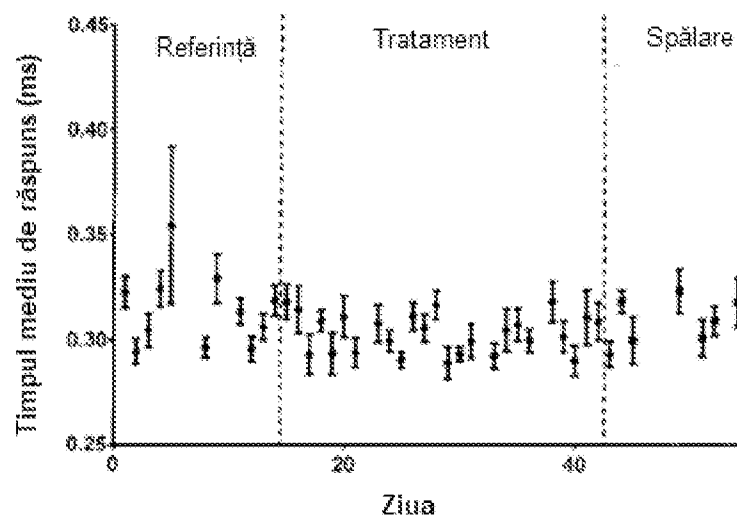
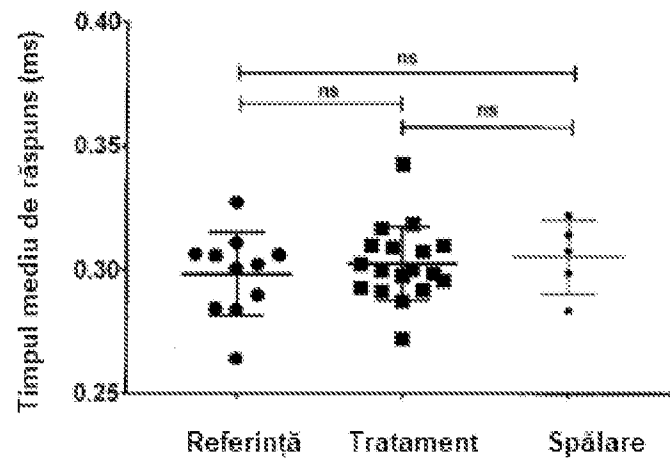


Figura 2

A



B

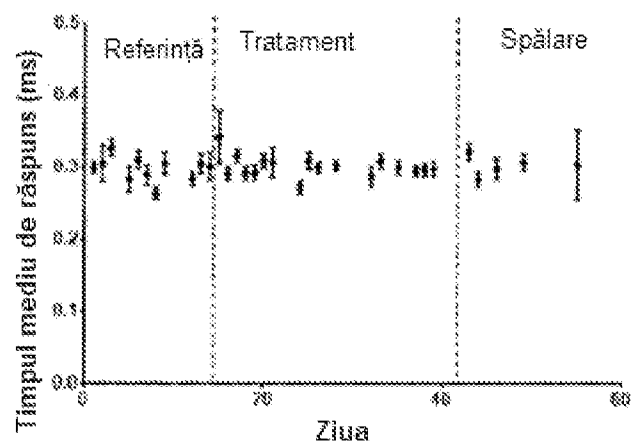
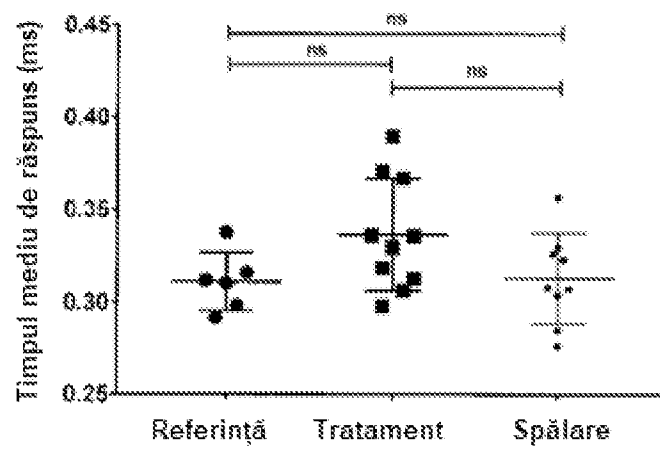


Figura 3

A



B

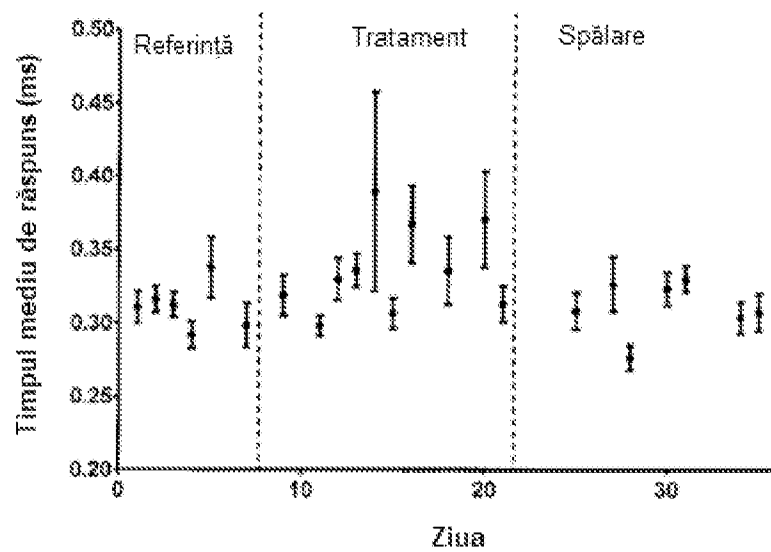
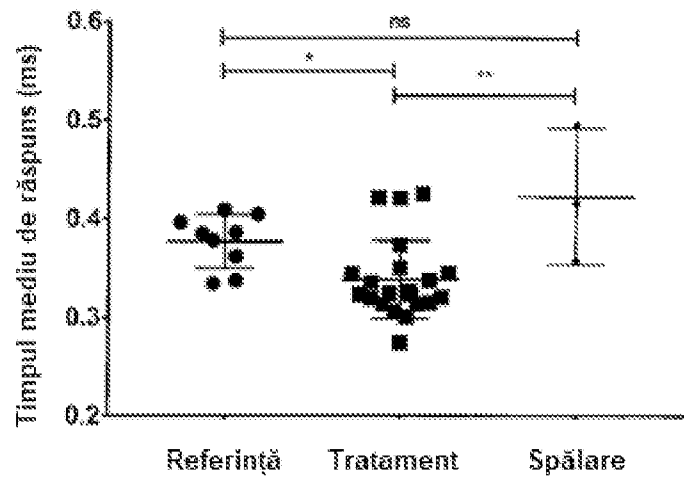


Figura 4

A



B

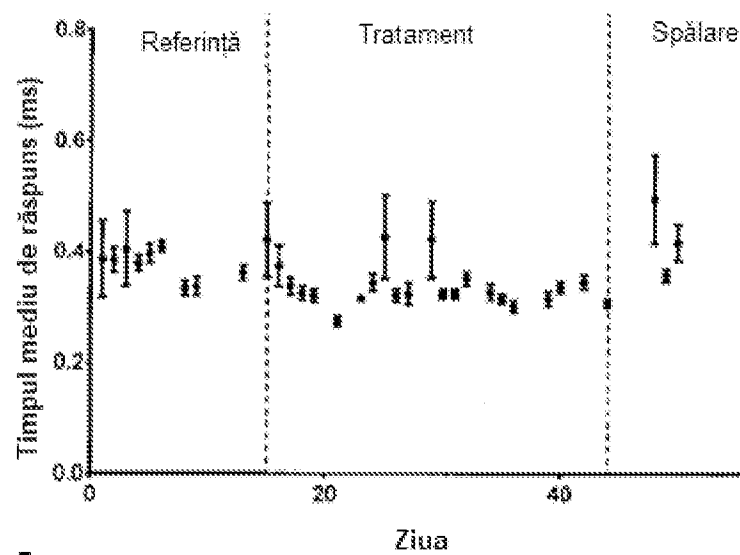
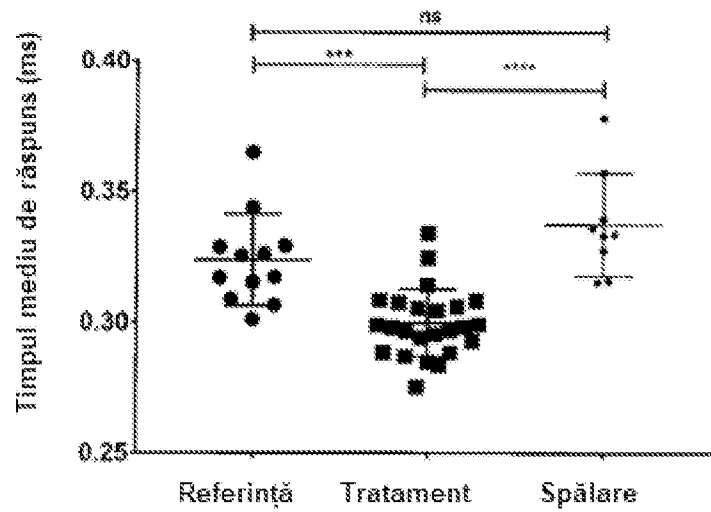


Figura 5

A



B

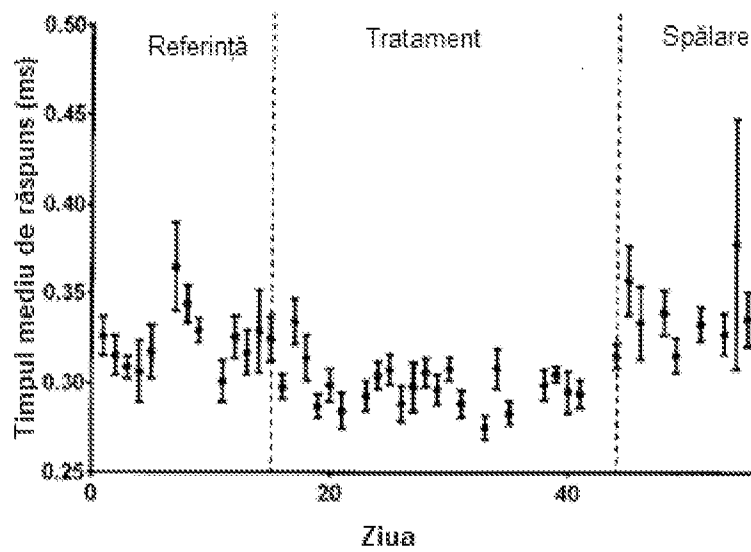


Figura 6