РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2016 109 107**(13) **A**

(51) МПК
A61K 36/24 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2016109107, 10.01.2011**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
11.01.2010 US 61/293,812
(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки, из которой данная заявка выделена:
2012134341 10.01.2011

(43) Дата публикации заявки: **26.11.2018** Бюл. № **33**

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Большая Спасская, д. 25, строение 3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):
ФЕНИКС БАЙОТЕКНОЛОДЖИ ИНК. (US)

(72) Автор(ы):
ЭДДИНГТОН Отис С. (US),
НЬЮМАН Роберт А. (US)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ СЕРДЕЧНЫМИ ГЛИКОЗИДАМИ

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения неврологического состояния у индивидуума, включающий: введение нуждающемуся в этом индивидууму дозы олеандрина от 12 до 1200 мкг, где олеандрин обеспечивает улучшенное лечение по сравнению с введением эквивалентной дозы нерифолина.

2. Способ по п. 1, включающий:

определение того, является ли или нет неврологическое состояние у индивидуума болезнью Альцгеймера, болезнью Хантингтона, инсультом или другим неврологическим состоянием;

указание по введению олеандрина;

введение начальной дозы олеандрина от 12 до 1200 мкг индивидууму по предписанной начальной схеме дозирования в течение периода времени;

периодическое определение адекватности клинического ответа и/или терапевтического ответа индивидуума на лечение олеандрином; и

если клинический ответ и/или терапевтический ответ индивидуума является адекватным, то продолжают лечение олеандрином по мере необходимости до достижения желаемой клинической конечной точки; или

если клинический ответ и/или терапевтический ответ индивидуума является неадекватным при начальной дозе и начальной схеме дозирования, то повышают или снижают дозу до достижения желаемого клинического ответа и/или терапевтического ответа индивидуума.

3. Способ по п. 1, где неврологическое состояние является неврологическим заболеванием или нарушением с этиологией, связанной с измененной активностью Na/

RU 2016109107 A

RU 2016109107 A

K-АТФазы, где способ включает:

определение того, что индивидуум страдает неврологическим заболеванием или нарушением с этиологией, связанной с измененным отношением субъединиц Na/K-АТФазы α3-изоформы и α1-изоформы, или связанной с измененной активностью Na/K-АТФазы; и

указание по введению индивидууму на регулярной основе дозы олеандрина от 12 до 1200 мкг.

4. Способ по п. 1, где неврологическое состояние является неврологическим заболеванием или нарушением с этиологией, связанной с измененной активностью HIF-1α, где способ включает:

определение того, что индивидуум страдает неврологическим заболеванием или нарушением с этиологией, связанной с измененной активностью HIF-1α; и

указание по введению индивидууму на регулярной основе дозы олеандрина от 12 до 1200 мкг.

5. Способ улучшения клинического статуса статистически значимого количества индивидуумов в популяции индивидуумов с неврологическим состоянием, где способ включает: введение индивидуумам дозы олеандрина от 12 до 1200 мкг; и определение клинического статуса индивидуумов, где олеандрин обеспечивает улучшение клинического статуса по сравнению с введением эквивалентной дозы нерифолина.

6. Способ снижения частоты развития неврологического состояния в популяции индивидуумов с риском такового, где способ включает введение дозы олеандрина от 12 до 1200 мкг на регулярной основе в течение продолжительного периода времени одному или нескольким индивидуумам в популяции индивидуумов с риском развития или страдающих неврологическим состоянием, выбранной из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Хантингтона, инсульта или другого неврологического состояния, таким образом, снижая частоту неврологического состояния в популяции, где олеандрин обеспечивает повышенное снижение частоты развития по сравнению с введением эквивалентной дозы нерифолина.

7. Отсроченный способ лечения инсульта у индивидуума, включающий:

введение начальной дозы олеандрина от 12 до 1200 мкг по начальной схеме дозирования в течение приемлемого периода задержки после развития инсульта у индивидуума;

определение адекватности клинического ответа и/или терапевтического ответа индивидуума на лечение олеандрином; и

если клинический ответ и/или терапевтический ответ индивидуума является адекватным, то продолжают лечение олеандрином по мере необходимости до достижения желаемой клинической конечной точки; или

если клинический ответ и/или терапевтический ответ индивидуума является неадекватным при начальной дозе и начальной схеме дозирования, то повышают или снижают дозу до достижения желаемого клинического ответа и/или терапевтического ответа индивидуума;

где олеандрин обеспечивает улучшенное лечение по сравнению с введением эквивалентной дозы нерифолина.

8. Способ по п. 1, где после введения олеандрина, он преодолевает гематоэнцефалитический барьер и остается в ткани головного мозга в течение периода, по меньшей мере, 8 часов.

9. Способ по п. 7, где неврологическое состояние является ишемическим инсультом или инсульт-опосредованным ишемическим повреждением головного мозга.

10. Способ по п. 1, где введение дозы обеспечивает концентрацию олеандрина в плазме индивидуума в диапазоне от 0,005 до 10 нг/мл.

RU 2016109107 A

RU 2016109107 A

11. Способ по п. 1, где доза включена в композицию, содержащую от 0,1 до 50 мг олеандрина.

12. Способ по п. 1, где индивидууму вводят дозу по предписанной схеме дозирования.

13. Способ по п. 1, где индивидууму дополнительно вводят одно или несколько других терапевтически эффективных средств.

14. Способ по п. 6, где регулярная основа представляет собой введение ежедневно, через день, каждый второй день, каждый третий день, каждый четвертый день, каждый пятый день, каждый шестой день, еженедельно, через неделю, каждую вторую неделю, каждую третью неделю, ежемесячно, дважды в месяц, раз в полмесяца, через месяц, каждый второй месяц, раз в квартал, через квартал, раз в триместр, сезонно, раз в полгода и/или ежегодно.

15. Способ по п. 6, где продолжительный период представляет собой одну или несколько недель, один или несколько месяцев, один или несколько кварталов и/или один год или несколько лет.

16. Способ по п. 6, где эффективную дозу вводят один или несколько раз в сутки.

17. Способ по п. 6, где способ дополнительно включает идентификацию популяции индивидуумов с риском развития или страдающих неврологическим состоянием, выбранным из болезни Альцгеймера, болезни Хантингтона, инсульта или другого неврологического состояния.

18. Способ по п. 17, где популяция индивидуумов с риском отличается преклонным возрастом индивидуумов, семейным анамнезом неврологического состояния, генетической предрасположенностью к неврологическому состоянию, наличием и экспрессией гена ApoE4 у индивидуумов, женским полом, сердечно-сосудистым заболеванием, диабетом, синдромом Дауна, повреждением головы, низким уровнем формального образования, курением, избыточным потреблением алкоголя и/или лекарственной зависимостью.

19. Способ по п. 7, где период задержки составляет 10 часов или менее, 8 часов или менее, 6 часов или менее, 4 часа или менее, 3 часа или менее, 2 часа или менее, 1 час или менее, 45 минут или менее, 30 минут или менее, 20 минут или менее или 10 мин или менее.

20. Способ по п. 7, где определение адекватности клинического и/или терапевтического ответа индивидуума осуществляют посредством оценки любой слабости лица, руки и/или ноги на одной стороне тела, онемения лица, руки и/или ноги на одной стороне тела, неспособности понимать устную речь, неспособности говорить или говорить четко, неспособности писать, головокружения и/или нарушения походки, двоения в глазах и необычно тяжелой головной боли.

21. Способ по п. 1, где неврологическое состояние выбрано из группы, состоящей из болезни Хантингтона, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота, рассеянного склероза, диабетической нейропатии, аутизма и ювенильного нейронального восковидного липофусциноза.

22. Способ по п.1, где олеандрин присутствует в фармацевтическом составе или композиции.

23. Способ по п.1, где олеандрин преодолевает гематоэнцефалический барьер после введения индивидууму.

24. Способ по п. 23, где олеандрин имеет скорость выведения для ткани головного мозга не более чем 4 л/час.

25. Способ по п.1, где олеандрин обеспечивает улучшение клинической пользы по сравнению с нерифолином, введенным в эквивалентной дозе.

26. Способ по п. 1, где олеандрин является единственным активным средством, вводимым для лечения неврологического состояния.

RU 2016109107 A

RU 2016109107 A

27. Способ по п. 1, где дозу вводят один или несколько раз в сутки.

28. Способ по п. 1, где активность олеандрина от 10 до 100 раз выше, чем активность нерифолина.

29. Способ лечения инсульта у индивидуума, включающий:

введение дозы олеандрина от 12 до 1200 мкг в течение приемлемого периода задержки после развития инсульта у индивидуума,

где олеандрин обеспечивает улучшенное лечение по сравнению с введением эквивалентной дозы нерифолина.

30. Способ по п. 29, где введение дозы обеспечивает концентрацию олеандрина в плазме индивидуума в диапазоне от 0,005 до 10 нг/мл.

31. Способ по п. 30, дополнительно включающий повышение или снижение дозы до достижения желаемого клинического ответа и/или терапевтического ответа индивидуума.

32. Способ по п. 29, где олеандрин является единственным активным средством, вводимым для лечения инсульта.

33. Способ по п. 29, где период задержки составляет 10 часов или менее.

34. Способ по п. 29, где неврологическое состояние является ишемическим инсультом или инсульт-опосредованным ишемическим повреждением головного мозга.

35. Способ по п. 29, где активность олеандрина от 10 до 100 раз выше, чем активность нерифолина.

36. Способ лечения неврологического состояния у индивидуума, включающий: введение нуждающемуся в этом индивидууму композиции, содержащей олеандрин в эффективном количестве для лечения указанного неврологического состояния, при этом индивидууму назначают и вводят терапевтически эффективную дозу композиции, содержащей олеандрин, один или несколько раз ежедневно для обеспечения концентрации олеандрина в плазме индивидуума в диапазоне от 0,005 до 10 нг/мл, и композиция обеспечивает улучшенное лечение по сравнению с введением эквивалентной дозы нерифолина.

37. Способ лечения неврологического состояния у индивидуума, включающий: введение нуждающемуся в этом индивидууму композиции, содержащей олеандрин в эффективном количестве для лечения указанного неврологического состояния, при этом индивидууму назначают и вводят терапевтически эффективную дозу олеандрина от 12 до 1200 мкг один или несколько раз ежедневно, и доза обеспечивает улучшенное лечение по сравнению с введением эквивалентной дозы нерифолина.

RU 2016109107 A

RU 2016109107 A