



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61K 31/198 (2021.02); A61P 25/28 (2021.02)

(21)(22) Заявка: 2018140131, 19.04.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.04.2017

Дата регистрации:
02.04.2021

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
19.04.2016 GB 1606834.8

(43) Дата публикации заявки: 14.05.2020 Бюл. № 14

(45) Опубликовано: 02.04.2021 Бюл. № 10

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 14.11.2018

(86) Заявка РСТ:
GB 2017/051090 (19.04.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/182802 (26.10.2017)

Адрес для переписки:
101000, Москва, ул. Мясницкая, 13, стр. 5, ООО
"Союзпатент"

(72) Автор(ы):
ФЭКТОР, Мэллори (GB),
ШТРУП, Михаэль (DE)

(73) Патентообладатель(и):
ИНТРАБИО ЛТД (GB)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2008032222 A2, 20.03.2008.
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, 19.11.2015, vol.769, pp. 42-
349. MICHAEL (см. прод.)

(54) АЦЕТИЛ-ЛЕЙЦИН ИЛИ ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМАЯ СОЛЬ ДЛЯ
УЛУЧШЕНИЯ ДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И КОГНИТИВНОЙ ФУНКЦИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины
и представляет собой применение ацетил-лейцина
или его фармацевтически приемлемой соли для
улучшения расстройства двигательной функции,
связанного со старением, у субъекта, выбранного
из снижения устойчивости, неустойчивости при
ходьбе, старческого расстройства походки,
повышения коэффициента вариации скорости
походки или частоты шагов,

предрасположенности к падениям. При этом
субъект не имеет головокружения или любого
клинически проявляющегося неврологического
или нейродегенеративного заболевания,
расстройства или состояния. Изобретение
обеспечивает значительное улучшение
двигательной функции. 8 з.п. ф-лы, 6 ил., 2 табл.,
12 пр.

(56) (продолжение):

STRUPP et al.: "Effects of acetyl-dl-leucine in patients with cerebellar ataxia: a case series", JOURNAL OF
NEUROLOGY - ZEITSCHRIFT FUER NEUROLOGIE, 09.07.2013, vol.260, no.10, pp.2556-2561. TATIANA

BREMOVA et al.: "Acetyl-DL-leucine in Niemann-Pick type C: A case series", NEUROLOGY, 20.10.2015, vol.85, no.16, pp.1368-1375. SHINICHI IWASAKI et al.: "Dizziness and Imbalance in the Elderly: Age-related Decline in the Vestibular System", AGING AND DISEASE, 02.02.2015, vol.6, no.1, pp.38-47. KLAUS JAHN et al.: "Dizziness and Unstable Gait in Old Age - Etiology, Diagnosis and Treatment", DEUTSCHES ARZTEBLATT INTERNATIONAL FEB 2013, 05.06.2015, vol.112, no.23, pp.387-393. АНТОНЕНКО Л.М. ВТОРОЙ КОНГРЕСС "МЕЖДУНАРОДНАЯ АКАДЕМИЯ ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ", Неврологический журнал, 2015, т.20, с.51-53. RU 2012151575 A, 20.07.2014.

R U 2 7 4 5 9 1 2 C 2

R U 2 7 4 5 9 1 2 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 31/198 (2021.02); A61P 25/28 (2021.02)(21)(22) Application: **2018140131, 19.04.2017**(24) Effective date for property rights:
19.04.2017Registration date:
02.04.2021

Priority:

(30) Convention priority:
19.04.2016 GB 1606834.8(43) Application published: **14.05.2020 Bull. № 14**(45) Date of publication: **02.04.2021 Bull. № 10**(85) Commencement of national phase: **14.11.2018**(86) PCT application:
GB 2017/051090 (19.04.2017)(87) PCT publication:
WO 2017/182802 (26.10.2017)Mail address:
**101000, Moskva, ul. Myasnitskaya, 13, str. 5, OOO
"Soyuzpatent"**

(72) Inventor(s):

**FEKTOR, Mellori (GB),
SHTRUP, Mikhael (DE)**

(73) Proprietor(s):

INTRABIO LTD (GB)**(54) ACETYL LEUCINE OR ITS PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT FOR IMPROVING THE MOTOR FUNCTION AND THE COGNITIVE FUNCTION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to the field of medicine and is connected with the use of acetyl leucine or a pharmaceutically acceptable salt thereof for improving an aging-related movement disorder in a subject selected from reduced stability, gait instability, senile gait disorder, increased gait velocity or frequency

variation coefficient steps, a tendency to fall. An individual is free from dizziness or any clinically apparent neurological or neurodegenerative disease, disorder, or condition.

EFFECT: invention improves the motor function.

9 cl, 6 dwg, 2 tbl, 12 ex

RU 2 745 912 16 59 12 C2

RU 2 745 912 C2

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к ацетил-лейцину и его фармацевтически приемлемым солям, а конкретно к их применению для улучшения двигательной функции и когнитивной функции, например, у пожилых людей.

5 Уровень техники

Изменения, которые происходят при старении, могут привести к нарушениям способности человека передвигаться. Проблемы с двигательной активностью могут включать неустойчивость при ходьбе, затруднения при принятии сидячего положения и вставании, или падения. Мышечная слабость, проблемы с суставами, боль,
10 патологические и неврологические (головного мозга и нервной системы) нарушения – обычное состояние у пожилых людей – все могут способствовать нарушениям двигательной функции. Иногда одновременно возникают несколько нарушений умеренной тяжести, и в совокупности серьезно влияют на двигательную активность.

В дополнение к потенциальным проблемам двигательной активности, у всех
15 стареющих людей развивается некоторая степень снижения когнитивной способности, часто проявляются симптомы, включающие забывчивость, снижение способности к сосредоточению, снижение способности решать проблемы и/или ухудшение пространственной ориентации. При отсутствии лечения симптомы могут прогрессировать в более серьезные состояния, такие как деменция и депрессия, или
20 даже болезнь Альцгеймера.

Считается, что многие факторы способствуют возрастному снижению когнитивной функции, включая окислительный стресс и повреждение свободными радикалами, хроническое неспецифическое воспаление, снижение уровня гормонов (таких, как эстроген, тестостерон, дегидроэпиандростерон и прегненолон), дисфункцию внутренней
25 артериальной оболочки (эндотелия), резистентность к инсулину, избыточную массу тела, субоптимальное питание, одиночество, отсутствие социальных связей и высокий стресс, среди прочего.

К сожалению, существует мало терапевтических вариантов, которые в настоящее время предлагаются пациентам с признаками и симптомами старения, такими как
30 нарушение двигательной и когнитивной функции. Поэтому остается потребность в новых способах лечения, которые могут принести пользу пожилым людям, предотвращая или уменьшая такие симптомы.

Кроме того, хотя нарушение двигательной и/или когнитивной функции часто ассоциируется со старением, такие признаки могут наблюдаться и у любого субъекта,
35 который имеет более низкие базовые уровни двигательной и/или когнитивной функции. Остается потребность в новых видах лечения, с целью предотвращения или уменьшения таких симптомов у пациентов, страдающих от них.

Раскрытие изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает ацетил-лейцин или его фармацевтически
40 приемлемую соль для использования в способе улучшения когнитивной функции, двигательной функции, или когнитивной функции и двигательной функции у субъекта.

В одном варианте осуществления обеспечивается ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль для использования в способе улучшения когнитивной функции у субъекта. В другом варианте осуществления обеспечивается ацетил-лейцин
45 или его фармацевтически приемлемая соль для использования в способе улучшения двигательной активности у субъекта.

В следующем варианте осуществления субъект является пожилым субъектом.

Кроме того, обеспечивается ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая

соль для использования в способе улучшения двигательной функции и/или когнитивной функции у пожилого субъекта.

В другом варианте осуществления предложен способ улучшения двигательной функции и/или когнитивной функции у пожилого субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ацетил-лейцина или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления когнитивная функция представляет собой один или несколько элементов, выбранных из группы, состоящей из восприятия, памяти, создания образов, сознания, рассуждения, мышления и способности к суждению.

Согласно настоящему описанию, ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль могут использоваться для лечения возрастного снижения когнитивной функции и/или двигательной функции.

В одном варианте осуществления ацетил-лейцин используют в дозе от 1,5 до 10 г, например, от 4 до 10 г в сутки. В другом варианте осуществления ацетил-лейцин используют в дозе от более 4 г до не более чем 6 г в сутки.

Дозу ацетил-лейцина можно применять, например, посредством двух или более приемов. В одном варианте осуществления дозу ацетил-лейцина применяют посредством трех приемов.

В одном варианте осуществления способ включает применение ацетил-лейцина с продолжительностью лечения в течение двух недель или более. В другом варианте осуществления способ включает применение ацетил-лейцина с продолжительностью лечения в течение семи недель или более.

В одном варианте осуществления способ включает применение ацетил-лейцина в дозе от 1,5 г до 10 г, например, от 4,5 г до 10 г в сутки, с тремя приемами в сутки при продолжительности лечения в течение двух месяцев или более.

В одном варианте осуществления субъект представляет собой сильно пожилого субъекта. Субъект может быть здоровым в иных отношениях, за исключением ухудшения двигательной функции и/или когнитивной функции, где двигательная функция и/или когнитивная функция уменьшились по мере старения субъекта, т.е. уменьшены из-за процесса старения.

В одном варианте осуществления субъект не имеет головокружения и/или неврологического и/или нейродегенеративного заболевания, расстройства или состояния. В одном варианте осуществления субъект не имеет головокружения.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает использование ацетил-лейцина или его фармацевтически приемлемой соли для улучшения когнитивной функции, двигательной функции, или когнитивной функции и двигательной функции у субъекта.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ улучшения когнитивной функции, двигательной функции, или когнитивной функции и двигательной функции у субъекта, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ацетил-лейцина или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает использование ацетил-лейцина или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления медикамента для улучшения когнитивной функции, двигательной функции, или когнитивной функции и двигательной функции у субъекта.

Описание чертежей

Фигура 1 иллюстрирует выполнение задачи психомоторной бдительности на базовом уровне и во время периода лечения. (A) Данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение (SD) для ежедневных измерений, $n = 13$ (базовый уровень), 28

(лечение) или 11 (период вымывания), **** - $p < 0,0001$. Определение статистической достоверности проводили с помощью одностороннего ANOVA с коррекцией Тьюки. (В) Каждая отдельная точка данных является средним значением от 10 испытаний, которые составляют ежедневный тест (среднее \pm SD, $n = 10$). Пунктирная линия указывает на деление между периодами базового уровня/применения медикамента/вымывания.

Фигура 2 иллюстрирует выполнение задачи психомоторной бдительности на базовом уровне и во время периода лечения. (А) Данные представлены как среднее значение \pm SD для ежедневных измерений, $n = 11$ (базовый уровень), 25 (лечение) или 8 (вымывание), * - $p < 0,05$. Определение статистической достоверности проводили с помощью одностороннего ANOVA с коррекцией Тьюки. (В) Каждая отдельная точка данных является средним значением от 10 испытаний, которые составляют ежедневный тест (среднее значение \pm SD, $n = 10$). Пунктирная линия указывает на деление между периодами базового уровня/лечения/вымывания.

Фигура 3 иллюстрирует выполнение задачи психомоторной бдительности на базовом уровне и во время периода лечения. (А) Данные представлены как среднее значение \pm SD для ежедневных измерений, $n = 11$ (базовый уровень), 18 (лечение) или 5 (вымывание). Определение статистической значимости проводилось с помощью одностороннего ANOVA с коррекцией Тьюки. (В) Каждая отдельная точка данных является средним значением от 10 испытаний, которые составляют ежедневный тест (среднее значение \pm SD, $n = 10$). Пунктирная линия указывает на деление между периодами базового уровня/лечения/вымывания.

Фигура 4 иллюстрирует выполнение задачи психомоторной бдительности на базовом уровне и во время периода лечения. (А) Данные представлены как среднее значение \pm SD для ежедневных измерений, $n = 6$ (базовый уровень), 10 (лечение) или 9 (вымывание). Определение статистической значимости проводили с помощью одностороннего ANOVA с коррекцией Тьюки. (В) Каждая отдельная точка данных является средним значением от 10 испытаний, которые составляют ежедневный тест (среднее значение \pm SD, $n = 10$). Пунктирная линия указывает на деление между периодами базового уровня/лечения/вымывания.

Фигура 5 иллюстрирует выполнение задачи психомоторной бдительности на базовом уровне и во время периода лечения. (А) Данные представлены как среднее значение \pm SD для ежедневных измерений, $n = 9$ (базовый уровень), 20 (лечение) или 3 (вымывание). Определение статистической значимости проводили с помощью одностороннего ANOVA с коррекцией Тьюки. (В) Каждая отдельная точка данных является средним значением от 10 испытаний, которые составляют ежедневный тест (среднее значение \pm SD, $n = 10$). Пунктирная линия указывает на деление между периодами базового уровня/лечения/вымывания.

Фигура 6 иллюстрирует выполнение задачи психомоторной бдительности на базовом уровне и во время периода лечения. (А) Данные представлены как среднее значение \pm SD для ежедневных измерений, $n = 12$ (базовый уровень), 23 (лечение) или 9 (вымывание). Определение статистической значимости проводили с помощью одностороннего ANOVA с коррекцией Тьюки. (В) Каждая отдельная точка данных является средним значением от 10 испытаний, которые составляют ежедневный тест (среднее значение \pm SD, $n = 10$). Пунктирная линия указывает на деление между периодами базового уровня/лечения/вымывания.

Осуществление изобретения

В соответствии с настоящим изобретением было обнаружено, что ацетил-лейцин (N-

ацетил-лейцин) или его фармацевтически приемлемая соль улучшают двигательную функцию и когнитивную функцию. В частности, в соответствии с настоящим изобретением было обнаружено, что ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль улучшает двигательную функцию и когнитивную функцию у пожилых людей.

5 Ацетил-лейцин в форме рацемата и его солей известен своей эффективностью при лечении головокружения различного происхождения, в частности, синдрома Меньера и головокружения воспалительного (вестибулярный неврит) или токсического происхождения.

10 Ацетил-лейцин поставляется Pierre Fabre Medicament в форме рацемата в качестве лекарственного средства против головокружения под торговым названием Танганил®. Клинические результаты, относящиеся к указанному лекарственному средству, представленные различными авторами, демонстрируют улучшение симптоматики головокружения более чем в 95% случаев, включая исчезновение приступов головокружения.

15 Ацетил-DL-лейцин используется во Франции для лечения острого головокружения с 1957 года. Несмотря на многочисленные гипотезы, в том числе о стабилизации мембранного потенциала, его фармакологические и электрофизиологические механизмы действия остаются неясными (1, 2). Исследование FDG-μPET на модели острой односторонней лабиринтэктомии крыс (3) показало значительное влияние L-энантиомера N-ацетил-L-лейцина на постуральную компенсацию путем активации вестибуло-мозжечка и дезактивации заднелатерального таламуса (4). Наблюдалось улучшение мозжечковых симптомов в серии случаев у пациентов с мозжечковыми нарушениями различной этиологии (5). Однако в другой серии случаев не было выявлено преимуществ (6). В третьей недавней серии случаев у 12 пациентов с болезнью Ниманна-20 Пика типа C этот агент вызывал улучшение при атаксических симптомах (7). Кроме того, исследование PET у пациентов с мозжечковой атаксией различной этиологии, получавших ацетил-DL-лейцин, продемонстрировало повышенный метаболизм в среднем мозге и более низком стволе головного мозга у пациентов, отвечавших на лечение (8), что могло бы объяснить наблюдаемые преимущества.

30 Неожиданно, авторы настоящего изобретения показали, что ацетил-лейцин можно также использовать для пожилых людей, которые, помимо проявления нормальных признаков старения, могут находиться в хорошем состоянии здоровья. В частности, было обнаружено, что ацетил-лейцин может улучшить двигательную функцию и когнитивную функцию у пожилых людей. Это было совершенно неожиданно, поскольку 35 такие полезные эффекты не наблюдались и не могли быть предположены из предшествующего уровня техники.

Авторы настоящего изобретения показывают, что ацетил-лейцин можно использовать для лечения субъектов, которые имеют нарушения, отличающиеся от атаксии (например, отличающиеся от таких расстройств, как мозжечковая атаксия и болезнь Ниманна-40 Пика) и отличающиеся от головокружения. Например, субъекты, получающие лечение в соответствии с настоящим изобретением, могут быть в ином отношении здоровыми, за исключением того, что они имеют ухудшение двигательной активности, где двигательная активность была нарушена из-за процесса старения. Обнаружение того, что ацетил-лейцин можно использовать для лечения не связанных с головокружением 45 нарушений, было неожиданным.

Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемую соль для использования в способе улучшения двигательной функции и/или когнитивной функции у пожилого субъекта.

Ацетил-лейцин может быть в рацемической форме, что означает, что соединение содержит примерно равные количества энантиомеров. Альтернативно, он может присутствовать в энантиомерном избытке либо L-энантиомера, либо D-энантиомера. В одном варианте осуществления ацетил-лейцин присутствует в энантиомерном избытке L-энантиомера. Рацемические и энантиомерные формы могут быть получены в соответствии с известными способами в данной области техники.

«Фармацевтически приемлемая соль», как указано в настоящем документе, представляет собой любой солевой препарат, который подходит для фармацевтического применения. Фармацевтически приемлемые соли включают аминовые соли, такие как N,N'-дибензилэтилендиаминовые, хлорпрокаиновые, холиновые, аммонийные, диэтаноламиновые и другие гидроксикаламиновые, этилендиаминовые, N-метилглюкаминовые, прокаинового, N-бензилфенэтиламиновые, 1-пара-хлорбензил-2-пирролидин-1'-илметилбензимидазолные, диэтиламиновые и другие алкиламиновые, пиперазиновые, трис(гидроксиэтил)аминометановые и тому подобные; соли щелочных металлов, таких как литий, калий, натрий и тому подобные; соли щелочноземельных металлов, таких как барий, кальций, магний и тому подобные; соли переходных металлов, таких как цинк, алюминий и тому подобные; другие соли металлов, такие как гидрофосфат натрия, динатрий фосфат и тому подобные; соли минеральных кислот, такие как гидрохлориды, сульфаты и тому подобные; и соли органических кислот, такие как ацетаты, лактаты, малаты, тартраты, цитраты, аскорбаты, сукцинаты, бутираты, валераты, фумараты и тому подобное, но не ограничиваются ими.

«Двигательная функция» относится к способности субъекта двигаться. Двигательная функция может оцениваться у пожилых людей с использованием одного или нескольких простых тестов. Как показано в примерах, тест «поднимись и иди» - это простой тест, способный измерять двигательную активность. В этом тесте скорость вставания из сидячего положения и передвижения к целевой точке анализируют, как описано в примерах. Например, тест может начинаться у субъекта, сидящего в кресле. При включении секундомера субъект должен подняться без посторонней помощи и перейти к целевой точке. Целевая точка может быть на расстоянии 2-10 м, при необходимости 4-6 м. Секундомер останавливают, когда субъект достигнет целевой точки. Любые изменения в двигательной функции, например, в перспективе или во время лечения, могут контролироваться с помощью теста «поднимись и иди» в два или более момента времени и сравнения результатов, как показано в примерах. Другие подходящие тесты для измерения двигательной функции включают те, которые используются в Шкале мобильности пожилых (EMS), являющейся 20-пунктным валидированным инструментом для оценки слабых пожилых субъектов (9), учитывающей изменения локомоции, равновесия и ключевых положений.

Фраза «улучшение двигательной функции», как упоминается в настоящем документе, означает положительное изменение способности субъекта двигаться. Положительное изменение можно измерить, используя любой из вышеупомянутых тестов в двух или более случаях, например, в первом случае для измерения двигательной функции базового уровня и во втором случае для измерения двигательной функции в течение периода времени (в котором может быть проведено лечение). Чем увереннее субъект чувствует благодаря улучшенной устойчивости (например, благодаря лечению), тем быстрее он завершает тест. Можно сказать, что двигательная функция улучшается, когда наблюдается по меньшей мере примерно 5%-ное увеличение активности в соответствующем тесте между двумя моментами времени. Например, наблюдается увеличение активности по меньшей мере примерно на 10%, по меньшей мере примерно

на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 25%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 90% или по меньшей мере примерно на 100% в соответствующем тесте между двумя моментами времени. В качестве дополнительного примера, может наблюдаться увеличение активности по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 100% в соответствующем тесте между двумя моментами времени. Два момента времени могут быть отделены друг от друга на одну неделю, две недели, на три недели, на четыре недели, на два месяца, на три месяца, на четыре месяца, на пять месяцев или даже на шесть месяцев. Лечение можно применять в течение промежуточного периода. Таким образом, в качестве примера «улучшение двигательной функции» может означать, что субъект продемонстрирует по меньшей мере примерно 5% увеличение скорости от базового уровня при измерении с использованием теста «поднимись и иди», как определено в настоящем документе. Например, субъект может продемонстрировать увеличение скорости в этом тесте по меньшей мере примерно на 10%, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 25%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 90% или по меньшей мере примерно на 100%. Далее, например, субъект может продемонстрировать увеличение скорости в этом тесте по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 100%.

В одном варианте осуществления субъект имеет нарушение двигательной функции, связанное со старением.

Используемый в настоящем документе термин «нарушение двигательной функции, связанное со старением» относится к ухудшению двигательной функции, которое является прямым следствием процесса старения; это отличается от ухудшения двигательной функции, которое не является прямым следствием процесса старения. Клинические проявления могут различаться между субъектами с расстройством двигательной функции, связанным со старением, и субъектами с нарушением двигательной функции, которое не является прямым следствием процесса старения, например, субъектами с атаксией. Атаксия может проявляться у субъекта как перемещение зигзагами при ходьбе, в то время как расстройство двигательной функции, связанное со старением, может проявляться в виде повышенной склонности к падению. Так, например, мозжечковая атаксия не является нарушением двигательной функции, связанным со старением.

В дополнение к оценкам двигательной функции, описанным выше, двигательная функция у субъекта, имеющего нарушение этой функции, связанное со старением, может быть проверена, например, с использованием оценки равновесия и/или путем контроля количества падений, испытываемых субъектом.

В соответствии с настоящим изобретением ацетил-лейцин или его фармацевтически

приемлемая соль могут быть использованы для улучшения равновесия у субъекта, при этом у субъекта отмечается нарушение равновесия, связанное со старением. Согласно настоящему описанию нарушенное равновесие, связанное со старением, не является головокружением.

5 Согласно настоящему описанию субъект может, например, не иметь доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения (BPPV); вестибулярного неврита; головокружения, связанного с болезнью Меньера, синдромом Валленберга, ишемией мозжечка, перилимфатической фистулой или невриномой слухового нерва; или рекуррентного головокружения травматического или токсического происхождения.

10 Согласно настоящему описанию, ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль могут быть использованы для лечения нарушения равновесия, связанного со старением.

15 В соответствии с настоящим изобретением ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемую соль можно использовать для повышения устойчивости субъекта, например, при стоянии и/или ходьбе, где у субъекта отмечается снижение устойчивости, связанное со старением.

20 В соответствии с настоящим изобретением ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль могут быть использованы для уменьшения неустойчивости субъекта во время ходьбы, при этом у субъекта наблюдается повышенная неустойчивость, связанная со старением.

25 Согласно настоящему описанию, ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль могут быть использованы для лечения нарушения походки у субъекта, где нарушение походки связано со старением. У субъекта может быть сенильное расстройство походки.

В соответствии с настоящим изобретением ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемую соль можно использовать для увеличения скорости походки и/или частоты шагов у субъекта, где субъект имеет ухудшенную скорость походки и/или частоту шагов, связанную со старением.

30 Согласно настоящему описанию, ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль могут быть использованы для лечения субъекта, который имеет предрасположенность к падениям, где предрасположенность к падениям связана со старением.

«Когнитивная функция» может означать любой умственный процесс, который
35 включает символическую операцию, например, восприятие, память, создание образов, сознание, рассуждение, мышление и способность к суждению. Измерение когнитивного функционирования включает инструменты оценки, предназначенные для оценки, например: (a) общего интеллекта, (b) невербального интеллекта, (c) достижения, (d) внимания/исполнительного функционирования, (e) памяти и обучения, (f) визуально-
40 моторного и моторного функционирования и (g) языка. Такие инструменты оценки хорошо известны в данной области техники и включают, например, шкалу интеллекта взрослых Векслера и тесты когнитивной способности Вудкока-Джонсона III (оба теста для оценки общего интеллекта), тест прогрессивных матриц Равена (для оценки невербального интеллекта), тест достижений широкого диапазона и тесты достижения
45 Вудкока-Джонсона III (для оценки успеваемости), тест на длительное поддержание функции Коннерса II (для оценки внимания/исполнительного функционирования), тест широкой оценки памяти и обучения (для оценки памяти и обучения), зрительно-моторный «гештальт-тест» Бендера, тест силы захвата Холстеда-Рейтана, пальцевой

теппинг-тест Холстеда-Рейтана и тест с пластиной с фигурными отверстиями Лафайета (все для оценки визуально-моторной и моторной функции) и словарный тест в картинках Пибоди (для оценки языка).

5 Когнитивная функция также может быть оценена с использованием скорости реакции и/или тестов на бдительность, таких как задача психомоторной бдительности (например, как описано в примерах). Этот тест оценивает компоненты, включая тонкие моторные навыки; психомоторную скорость; снижение внимания; нестабильность бдительности; и импульсивность, вызванную усталостью.

10 Например, задача психомоторной бдительности (ЗПБ) - это задача на устойчивое внимание с определением времени реакции, которая измеряет скорость, с которой субъекты реагируют на визуальный стимул. Субъект контролирует экран и нажимает на экран как можно быстрее при появлении визуальных стимулов. Затем визуальные стимулы исчезают и снова появляются (с нерегулярными временными интервалами), например, 10 раз в течение теста, при этом субъект касается экрана как можно быстрее
15 при каждом повторном появлении. Результаты теста определяют количественно из среднего значения, например, 10 значений времени реакции.

Любое изменение когнитивной функции, например, со временем или при лечении, можно контролировать, используя один или несколько из этих хорошо установленных тестов в два или более момента времени, и сравнивая результаты.

20 Фраза «улучшение когнитивной функции», как упоминается в настоящем документе, означает положительное изменение способности субъекта выполнять символическую операцию, например, воспринимать, запоминать, создавать мысленный образ, иметь ясность мысли, знать, рассуждать, думать или судить. Положительное изменение может быть измерено с использованием любого из вышеупомянутых тестов в двух или более
25 случаях, например, в первом случае с измерением базовой когнитивной функции, а во втором случае с измерением когнитивной функции после периода времени (в течение которого может применяться лечение). Можно сказать, что когнитивная функция улучшается, когда наблюдается как минимум примерно 5% увеличение активности в соответствующем тесте между двумя моментами времени. Например, наблюдается
30 увеличение активности по меньшей мере примерно на 10%, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 25%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 90% или по
35 меньшей мере примерно на 100% в соответствующем тесте между двумя моментами времени. В другом примере, наблюдается увеличение активности по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на
40 80%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 100% в соответствующем тесте между двумя моментами времени. Два момента времени могут быть отделены друг от друга на одну неделю, две недели, на три недели, на четыре недели, на два месяца, на три месяца, на четыре месяца, на пять месяцев или даже на шесть месяцев. Лечение можно применять в течение промежуточного периода. Таким образом, в качестве
45 примера, «улучшение когнитивной функции» может означать, что субъект продемонстрирует как минимум 5% увеличение активности по сравнению с базовым уровнем, как измерено с помощью хорошо разработанной шкалы интеллекта взрослых Векслера. Например, субъект может продемонстрировать увеличение активности в

этом тесте по меньшей мере примерно на 10%, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 25%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 90% или по меньшей мере примерно на 100%. Далее, например, субъект может продемонстрировать увеличение активности в этом тесте по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 100%.

В соответствии с настоящим изобретением ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемую соль можно использовать для увеличения скорости реакции, например скорости, с которой субъект реагирует на визуальный стимул.

В одном варианте осуществления субъект имеет снижение когнитивной функции, связанное со старением.

Термин «снижение когнитивной функции, связанное со старением», как используется в настоящей заявке, относится к снижению когнитивной функции, которое является прямым следствием процесса старения; в отличие от снижения когнитивной функции, которое не является прямым следствием процесса старения. Клинические проявления могут различаться между субъектами с уменьшением когнитивной функции, связанной со старением, и субъектами с уменьшением когнитивной функции, не являющимся прямым следствием процесса старения.

Термин «улучшение» может включать лечение и/или облегчение любого нарушения двигательной функции и/или снижения когнитивной функции у субъекта. Таким образом, связанное с возрастом снижение двигательной функции и/или когнитивной функции может быть частично или полностью вылечено с использованием ацетил-лейцина, как описано в настоящем документе.

Также предусматривается и охватывается настоящим изобретением предотвращение нарушения двигательной функции и/или снижения когнитивной функции у пожилых людей с использованием ацетил-лейцина, как описано в настоящей заявке. Таким образом, возрастное снижение двигательной функции и/или когнитивной функции может вообще не развиваться при применении ацетил-лейцина, как описано в настоящем документе.

Ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль могут быть выполнены в виде композиции и применены у субъекта, например, у пожилого субъекта, в соответствии с известными учениями в данной области техники.

Таким образом, ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль могут быть приготовлены в виде фармацевтической композиции, при необходимости содержащей фармацевтически приемлемый носитель.

Активный агент (композиция) может быть использован в качестве монотерапии (то есть с использованием только активного агента) для улучшения двигательной и/или когнитивной функции у субъекта, такого как пожилой субъект. Альтернативно, активный агент (композиция) может быть использован в качестве дополнения или в сочетании с известными способами лечения для улучшения двигательной и/или когнитивной функции у субъекта, например у пожилого субъекта.

Активный агент (композиция) может принимать любую из нескольких различных форм, зависящих, например, от способа, которым он должен использоваться. Так,

например, агент или композиция может быть в виде порошка, таблетки, капсулы, жидкости, мази, крема, геля, гидрогеля, аэрозоля, спрея, мицеллярного раствора, трансдермального пластыря, липосомной суспензии или любой другой подходящей

5 формы, которую можно вводить человеку или животному, нуждающемуся в лечении. Понятно, что носителем фармацевтической композиции в соответствии с изобретением должен быть носитель, который хорошо переносится субъектом, у которого его применяют.

«Фармацевтически приемлемый носитель», как указано в настоящем документе, представляет собой любое известное соединение или комбинацию известных соединений, 10 которые известны специалистам в данной области техники, которые могут быть использованы для приготовления фармацевтических композиций.

В следующем варианте осуществления фармацевтически приемлемый носитель может быть твердым, и композиция может быть в виде порошка или таблетки. Твердый фармацевтически приемлемый носитель может включать одно или несколько веществ, 15 которые также могут действовать как ароматизаторы, буферы, смазочные материалы, стабилизаторы, солибулизаторы, суспендирующие агенты, смачивающие агенты, эмульгаторы, красители, наполнители, глиданты, добавки для прессования, инертные связующие вещества, подсластители, консерванты, красители, покрытия или дезинтегранты для таблеток, но не ограничивается ими. Носитель также может быть 20 инкапсулирующим материалом. В порошках носитель представляет собой тонкоизмельченное твердое вещество, которое находится в смеси с тонкоизмельченными активными агентами в соответствии с настоящим изобретением. В таблетках активное вещество может быть смешано с носителем, имеющим необходимые свойства для прессования в подходящих пропорциях, и спрессовано в необходимой форме и размере. 25 Порошки и таблетки, например, содержат до 99% активных веществ. Подходящие твердые носители включают, например, фосфат кальция, стеарат магния, тальк, сахара, лактозу, декстрин, крахмал, желатин, целлюлозу, поливинилпирролидон, низкоплавкие воски и ионообменные смолы. В другом варианте осуществления фармацевтически приемлемый носитель может представлять собой гель, и композиция может быть в виде 30 крема или тому подобного.

В еще одном варианте осуществления носитель может включать один или несколько вспомогательных веществ или разбавителей, но не ограничивается ими. Примерами таких вспомогательных веществ являются желатин, аравийская камедь, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, натрия крахмалгликолят, гидрофосфат 35 кальция, стеарат магния, тальк, коллоидный диоксид кремния и тому подобное.

Однако в другом варианте осуществления фармацевтически приемлемый носитель может быть жидкостью, и фармацевтическая композиция находится в форме раствора. Жидкие носители используются для приготовления растворов, суспензий, эмульсий, сиропов, эликсиров и композиций под давлением. Активный агент в соответствии с 40 настоящим изобретением может быть растворен или суспендирован в фармацевтически приемлемом жидком носителе, таком как вода, органический растворитель, смесь воды и органического растворителя или фармацевтически приемлемых масел или жиров. Жидкий носитель может содержать другие подходящие фармацевтические добавки, такие как солибулизаторы, эмульгаторы, буферы, консерванты, подсластители, 45 ароматизаторы, суспендирующие агенты, загустители, красители, регуляторы вязкости, стабилизаторы или осмо-регуляторы. Подходящие примеры жидких носителей для перорального и парентерального введения включают воду (частично содержащую добавки, как указано выше, например, производные целлюлозы, такие как раствор

карбоксиметилцеллюлозы натрия), спирты (включая одноатомные спирты и многоатомные спирты, например гликоли) и их производные и масла (например, фракционированное кокосовое масло и арахисовое масло). Для парентерального введения носителем может быть также масляный эфир, такой как этилолеат и
5 изопропилмиристат. Стерильные жидкие носители применяют в композициях в стерильной жидкой форме для парентерального введения. Жидкий носитель для композиций под давлением может представлять собой галогенированный углеводород или другой фармацевтически приемлемый пропеллент.

Жидкие фармацевтические композиции, которые представляют собой стерильные
10 растворы или суспензии, могут быть введены, например, внутримышечно, интратекально, эпидурально, интраперитонеально, внутривенно и подкожно. Активный агент может быть получен в виде стерильной твердой композиции, которая может быть растворена или суспендирована во время введения с использованием стерильной воды, физиологического раствора или другой подходящей стерильной инъекционной среды.

Агенты и композиции из настоящего изобретения могут вводиться перорально в виде стерильного раствора или суспензии, содержащей другие растворенные вещества или суспендирующие агенты (например, достаточное количество солевого раствора или глюкозы, чтобы сделать раствор изотоническим), желчные соли, аравийскую камедь, желатин, сорбитан моноолеат, полисорбат 80 (сложные эфиры олеатов сорбита и их
20 ангидриды, сополимеризованные с этиленоксидом) и тому подобное. Агенты, используемые в соответствии с изобретением, также могут вводиться перорально либо в жидкой, либо в твердой форме. Композиции, подходящие для перорального введения, включают твердые формы, такие как пилюли, капсулы, гранулы, таблетки и порошки, и жидкие формы, такие как растворы, сиропы, эликсиры и суспензии. Формы, пригодные
25 для парентерального введения, включают стерильные растворы, эмульсии и суспензии.

Ацетил-лейцин и композиции, содержащие его, можно альтернативно вводить путем ингаляции (например, интраназально). Композиции также могут быть составлены для местного применения. Например, кремы или мази могут быть нанесены на кожу.

Ацетил-лейцин в соответствии с настоящим изобретением может быть включен в
30 устройство для медленного или пролонгированного высвобождения. Такие устройства могут, например, быть введены на кожу или под кожу, и лекарство может выделяться в течение недель или даже месяцев. Такие устройства могут использоваться, когда требуется длительное лечение ацетил-лейцином, используемым в соответствии с настоящим изобретением, и которое обычно требует частого введения (например, по
35 меньшей мере ежедневного введения).

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция находится в форме таблетки. В таблетках активный агент может быть смешан с носителем, имеющим
40 необходимые свойства для прессования в подходящих пропорциях, и прессован в необходимой форме и размере. Таблетки могут содержать до 99 масс.% активных агентов.

Таким образом, в одном варианте осуществления ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль содержатся в твердой лекарственной форме, подходящей для перорального применения, особенно в форме таблетки.

Фармацевтические композиции в твердой пероральной лекарственной форме, такой
45 как таблетки, могут быть получены любым способом, известным в области фармацевтики. Фармацевтические композиции обычно получают смешиванием активного вещества или его фармацевтически приемлемой соли с обычными фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или наполнителями.

Таблетка может быть составлена так, как известно в данной области техники. Например, Танганил® включает в качестве наполнителей пшеничный крахмал, прежелатинизированный кукурузный крахмал, карбонат кальция и стеарат магния. В настоящем описании могут быть использованы те же самые или подобные наполнители.

5 Точный состав каждой таблетки Танганил® 700 мг является следующим: 500 мг ацетил-DL-лейцина, 88 мг пшеничного крахмала, 88 мг прежелатинизированного кукурузного крахмала, 13 мг карбоната кальция и 11 мг стеарата магния. В настоящем описании могут быть использованы те же таблетки.

Альтернативно может использоваться генерическая версия таких таблеток.

10 Ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемую соль можно применять в дозе от 500 мг до 10 г в сутки, предпочтительно от 1,5 г до 10 г в сутки (например, от 1 г до 10 г, от 2 г до 10 г, от 3 г до 10 г, от 4 г до 10 г, от 1 г до 5 г, от 2 г до 5 г, от 3 г до 5 г или от 4 г до 5 г в сутки), при необходимости в твердой пероральной или жидкой пероральной форме. Например, Танганил® назначают взрослым в дозе от 1,5 г до 2 г
15 в сутки для симптоматического лечения эпизодов головокружения, то есть 3-4 таблетки в две дозы утром и вечером. По этому рецепту продолжительность лечения варьирует в зависимости от клинической прогрессии (от 10 дней до 5 или 6 недель). В начале лечения или в случае неудачи дозировка может быть безопасно увеличена до 3 г или даже 4 г в сутки.

20 В соответствии с настоящим изобретением ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль могут применяться в дозе, которая выше, чем ранее известная, и/или при продолжительности лечения, которая больше, чем было ранее известно.

Например, применяемая доза может составлять от 4 до 10 г в сутки, например от 4,5 до 10 г в сутки. Он может составлять от 5; 5,5; 6; 6,5; 7; 7,5; 8; 8,5; 9 или 9,5 г до 10 г в
25 сутки. Она может составлять более 4 г в сутки, но менее 10; 9,5; 9; 8,5; 8; 7,5; 7; 6,5; 6; 5,5 или 5 г в сутки. Например, доза может находиться в диапазоне от более 4 г до не более 6 г в сутки, например, в диапазоне от более 4 г до не более 5 г в сутки, например, от 4,25 г до 4,75 г в сутки. В следующем варианте осуществления эти дозы применяют в твердой пероральной лекарственной форме, в частности, в таблетке. В другом варианте
30 осуществления эти дозы предназначены для ацетил-лейцина в его рацемической форме. Дозы для ацетил-лейцина при наличии энантиомерного избытка могут быть ниже, чем приведенные здесь, например, примерно на 50% ниже. Таким образом, описанные выше диапазоны доз, когда они уменьшены вдвое, также явно охватываются изобретением.

Общая суточная доза может быть распределена по нескольким применениям,
35 например, может потребоваться применение два или более раз в сутки для достижения требуемой дозы. В качестве примера, необходимое количество таблеток для обеспечения общей суточной дозы ацетил-лейцина может быть разделено на два приема (например, утром и вечером) или три приема (например, утром, в полдень и вечером). Каждую дозу подходящим образом применяют с пищей. Таким образом, в качестве примера,
40 общая суточная доза 4,5 г ацетил-DL-лейцина может применяться в виде трех таблеток препарата Танганил® (или эквивалентных) с завтраком, трех других таблеток с обедом и трех других таблеток с ужином.

Продолжительность лечения может варьировать в зависимости от клинической
45 прогрессии. Это может занять семь или более дней, две недели или более, три недели или более, один месяц или более, шесть недель или более, семь недель или более или два месяца или более. Например, это может занять три месяца или более, четыре месяца или более, пять месяцев или более или даже шесть месяцев или более.

Любые и все комбинации лекарственной формы, дозы, режимы приема и

продолжительности лечения предусматриваются и охватываются изобретением. Примерная комбинация представляет собой общую суточную дозу от 4,5 до 10 г в сутки, взятую по трем применениям в сутки, при длительности лечения в течение двух месяцев или более. Еще одна примерная комбинация представляет собой общую суточную дозу от более 4 г до не более 5 г в сутки, принимаемая через три приема в сутки при длительности лечения в течение шести месяцев и более. Лекарственная форма может представлять собой, например, твердую пероральную лекарственную форму, в частности таблетки.

5 Лечению может начаться, например, при наблюдении нарушения двигательной функции и/или когнитивных нарушений у субъекта.

10 Лечению может начаться, например, при наблюдении нарушения двигательной функции и/или когнитивных нарушений у пожилого субъекта.

«Субъект», как используется в настоящей заявке, может быть позвоночным, млекопитающим или домашним животным. Следовательно, композиции в соответствии с описанием могут быть использованы для лечения любого млекопитающего, например домашнего скота (например, лошади), домашних животных, или могут использоваться в других ветеринарных применениях. Далее, например, субъект является человеком.

15 «Пожилой», как используется в настоящей заявке, может относиться к субъектам пожилого возраста. Например, это может означать мужчин и женщин в возрасте 70 лет или более, 75 или более, 80 или более, 85 или более или 90 или более. Этот термин также охватывает не являющихся людьми субъектов в соответствующие поздние годы жизни.

Пожилой субъект может быть сильно пожилым субъектом, т.е. в ином отношении, помимо проявления нормальных признаков старения, субъект является здоровым. В одном варианте осуществления субъект не имеет головокружения или любого (клинически выраженного) неврологического или нейродегенеративного заболевания, расстройства или состояния. В альтернативном варианте осуществления пожилой субъект может иметь головокружение и/или (клинически выраженное) неврологическое или нейродегенеративное заболевание, расстройство или состояние в дополнение к нормальным признакам старения.

25 В соответствии с другим вариантом осуществления предлагается способ улучшения двигательной функции и/или когнитивной функции у субъекта, такого как пожилой субъект, причем способ включает применение терапевтически эффективного количества ацетил-лейцина или его фармацевтически приемлемой соли у субъекта.

35 «Терапевтически эффективное количество» агента представляет собой любое количество, которое при применении у субъекта обеспечивает количество агента, необходимое для получения нужного эффекта. Например, терапевтически эффективное количество используемого ацетил-лейцина может составлять от 4 до 10 г в сутки, например, от 4,5 до 10 г в сутки. Кроме того, например, количество агента может составлять от более 4 г до не более 5 г в сутки и, например, примерно от 4,25 г до 4,75 г в сутки.

40 Все описанные в настоящей заявке характеристики (включая любые из сопроводительной формулы изобретения, реферата и чертежей) и/или все этапы любого раскрытого способа могут быть объединены с любым из вышеуказанных аспектов в любой комбинации, за исключением комбинаций, в которых по меньшей мере некоторые из таких функции и/или этапов являются взаимоисключающими.

Примеры

Настоящее изобретение будет более подробно описано в следующих примерах,

которые демонстрируют полезность ацетил-лейцина или его фармацевтически приемлемой соли для улучшения двигательной функции и когнитивной функции, например, у пожилых людей.

Пример 1

5 Субъект

Субъектом является 90-летний мужчина, врач-пенсионер без признаков деменции. Он испытывает прогрессирующий постуральный дисбаланс в течение пяти лет без экстрапирамидных или мозжечковых проявлений. В последние два года он испытывает расстройство неполного пробуждения, но имеет нормальный режим сна. Он перенес
10 полиомиелит в двадцатые годы своей жизни, и имеет проявления постполиомиелитного синдрома, включая частичный паралич голосовых связок, мышечную слабость и смещение позвоночника. Он ведет независимую активную жизнь, много читает и использует портативный компьютер для общения с семьей. Его единственным лекарством были глазные капли для лечения глаукомы во время этого исследования.

15 Исходное лечение

Протокол лечения

Лечение ацетил-DL-лейцином (Танганил®) было начато по той причине, что пациент страдал от нарушения равновесия и расстройства походки. Он начал одномесечный курс, включающий девять 500 мг таблеток, принимаемых три раза в сутки (TID) во
20 время еды, то есть общую суточную дозу 4,5 г.

Измерение двигательной функции

Способность субъекта двигаться измеряли в домашней обстановке с помощью теста «поднимись и иди». Этот тест включал вставание без посторонней помощи со стула и проход по всей длине его гостиной к его кухне. Тест проводили семь дней подряд перед
25 лечением, и в течение следующих семи последовательных дней после начала лечения препаратом Танганил®.

Результаты

К 7-10 дням лечения субъект был более уверенным в ходьбе из-за улучшения равновесия. В домашней обстановке при выполнении теста «поднимись и иди» среднее
30 время, затраченное на то, чтобы субъект поднялся без посторонней помощи со стула и прошел длину его жилого помещения до его кухни до лечения препаратом Танганил®, составляло 40 ± 3 секунды. Среднее время, затрачиваемое на это, когда началось лечение, составило 30 ± 2 секунды. Соответственно, субъект передвигался на 25% быстрее, чем до лечения. Он испытывал затруднения, ложась и вставая с постели, и эти затруднения
35 исчезли в то же самое время.

После 2-3 недель лечения субъект внезапно описал, что он полностью бодрствовал при пробуждении и что его разум прояснился. Его семья отметила значительное улучшение его когнитивной функции, пространственной ориентировки и общего поведения. Он смог ориентироваться в своем окружении без какой-либо спутанности
40 сознания, которая была очевидна до лечения. Например, его дом содержит многочисленные двери, и до лечения ему часто приходилось останавливаться и думать о том, какую дверь открывать, чтобы попасть в определенную комнату. После лечения это уменьшилось, что свидетельствовало, в частности, об улучшении памяти.

Через месяц субъект прекратил прием ацетил-DL-лейцина. Он хорошо сохранял
45 равновесие в течение двух недель, а затем этот параметр ухудшился, тогда как его сознание постепенно уменьшалось до его состояния до лечения в течение одного месяца. Результаты теста «поднимись и иди» также были похожи на его уровень эффективности перед лечением.

Второе лечение

Протокол лечения

Затем тот же субъект начал еще один месяц лечения, то есть еще один месячный курс, включающий девять 500 мг капсул, взятых три раза в сутки во время еды (общая

5 суточная доза 4,5 г).

Результаты

Улучшения, которые испытуемый заметил в первый месяц лечения, быстро вернулись.

Дальнейшее лечение

Протокол лечения

10 Субъект теперь продолжает лечение ацетил-DL-лейцином (Танганил®) с дозой 4,5 г в сутки.

Результаты

Улучшения, отмеченные субъектом в течение первого и второго месяцев лечения, продолжались. Спутанность сознания, которая была очевидна до лечения, теперь

15 полностью отсутствует.

Он не испытывал побочных эффектов более восемнадцати месяцев.

Выводы

Субъект и его семья признают, что лечение ацетил-DL-лейцином привело к значительной пользе для множественных неврологических систем, в частности

20 двигательной функции и когнитивной функции, что значительно улучшило качество жизни пациента.

Пример 2

Субъектом является 75-летний пациент мужского пола с расстройством равновесия/старческим расстройством походки и нарушенной пространственной ориентацией (не-

25 вертигенное головокружение), что приводит к падению назад. Кроме того, субъект проявляет очень дискретный симметричный гипокинетико-ригидный синдром. Субъекту был поставлен диагноз расстройство равновесия в 2016 году. Обследование с DaTscan показало пограничное патологическое состояние (то есть уменьшение дофаминовых

30 L-Дора никакого улучшения не наблюдалось. При МРТ у субъекта наблюдались неспецифические поражения белого вещества и небольшая атрофия правой двигательной зоны головного мозга.

День 0: у пациента был начат режим лечения ацетил-DL-лейцином, 3 г в сутки в течение первой недели, затем 5 г в сутки.

35 День 14: Было проведено последующее обследование субъекта. Было обнаружено улучшение симптомов головокружения, а также значительное снижение частоты падений. Не отмечалось изменения гипокинетико-ригидного синдрома.

День 56: лечение было приостановлено.

День 62: Было проведено последующее обследование субъекта. Пациент отметил

40 увеличение симптомов головокружения через два дня после прекращения лечения (отмечая ощущение опьянения).

Исследование продолжается, и субъект возвратился к непрерывному лечению.

Пример 3

У 86-летнего пациента-мужчины был диагностирован умеренный медленно

45 прогрессирующий постуральный дисбаланс и расстройство походки пять лет назад. Он описывал это как ощущение матроса на корабле при ходьбе. Время от времени субъекту приходилось использовать трость. У пациента не было никаких симптомов в сидячем или лежащем положении. Субъект также страдает от фибрилляции предсердий

и имеет двусторонние протезы тазобедренного сустава.

Клиническое обследование субъекта показало медленность ходьбы с повышенными качательными движениями тела. Отмечались признаки умеренной полинейропатии. Не отмечалось признаков вестибулярной, окуломоторной или мозжечковой дисфункции.

5 Результаты лабораторных тестов вестибулярной системы были нормальными. Постурография показала повышенное качательное движение тела. Анализ походки показал небольшие шаги и уменьшенную скорость походки. Результаты МРТ головного мозга были нормальными.

10 Пациент получал лечение препаратом Танганил® 500 мг в 3 отдельных дозах в течение дня - 1 г после пробуждения, 1 г перед обедом и 1 г перед ужином в течение одной недели, затем 2 г после пробуждения, 1,5 г перед обедом и 1,5 г перед ужином.

15 По отзывам супруги субъекта, через 22 дня после начала лечения ацетил-лейцином наблюдалось значительное снижение головокружения и нарушения равновесия, и значительное улучшение походки. Сообщалось, что улучшение началось на второй неделе лечения. Медикамент хорошо переносился.

Дальнейшие испытания еще не были возможны из-за того, что субъект переносит несвязанное заболевание (грипп), но лечение продолжается.

Заключение

20 Пациент и его супруга сообщили об улучшении походки, уменьшении головокружения и нарушения равновесия.

Пример 4

89-летний пациент-мужчина отмечал нарушения походки и постуральный дисбаланс в течение трех лет. В сидячем и лежащем положении не отмечалось никаких симптомов. Симптомы медленно прогрессировали. У пациента было двустороннее нарушение 25 слуха, но в ином отношении патологические проявления были незначительными.

Клиническое обследование пациента показало медленность ходьбы с повышенными качательными движениями тела при стоянии с закрытыми глазами. Не отмечалось признаков вестибулярной, окуломоторной или мозжечковой дисфункции.

30 Результаты лабораторных тестов вестибулярной системы (с использованием теста импульсного движения головы, импульсного теста видеопотока, калорического орошения, вызванных вестибулярных миогенных потенциалов) были нормальными.

Был сделан видеоролик походки пациента, и походка была количественно проанализирована (результаты показаны в таблице 1).

МРТ мозга пациента показала легкую подкорковую сосудистую энцефалопатию.

35 Затем пациент получал лечение препаратом Танганил® (500 мг) в 3 отдельных дозах в течение дня - 1 г после пробуждения, 1 г перед обедом и 1 г перед ужином в течение одной недели, затем 2 г после пробуждения, 1,5 г до обеда и 1,5 г до ужина.

40 Через 3 недели после начала лечения ацетил-лейцином пациент и его дочь сообщили, что его походка и равновесие значительно улучшились. Он мог встать намного легче и быстрее. Он также сообщил, что восхождение по лестничным ступеням стало намного проще. Видеоанализ показывает, что пациент теперь даже способен бегать. Препарат очень хорошо переносился.

Заключение

45 Улучшение походки, уменьшение головокружения и нарушений равновесия во время лечения препаратом Танганил® отмечены пациентом и его дочерью, а также подтверждены анализом походки и видео. Препарат также хорошо переносился.

Результаты количественного анализа походки до и после лечения:

Таблица 1

	До лечения	Спустя 3 недели лечения	Среднее значение (\pm СКО)
Скорость обычной ходьбы (см/сек)	88	96	88,03 (25,96)
Максимальная скорость ходьбы (см/сек)	141	157	120,79 (31,17)
Частота шагов (шаги/мин)	92	100	102,89 (4,12)
Ширина разведения (расстояние между центром пятки одной стопы до линии движения другой стопы) (см)	9,3	8,1	11,79 (3,53)
Длина цикла шага (расстояние между двумя последовательными местами контакта стопы с землей) (см)	116	116	102,80 (28,51)
% времени двух периодов цикла походки, в котором обе ноги одновременно соприкасаются с землей	27,2	25,5	24,33 (2,77)
Коэффициент вариации (КВ) времени переноса ноги: КВ = (стандартное отклонение/среднее значение) \times 100	1,6	1,8	3,25 (1,13)

В итоге, при лечении ацетил-лейцином также отмечено:

- повышение выбранной по собственному усмотрению скорости походки от 88 до 96 см/сек;

- повышение максимальной скорости походки от 141 до 157 см/сек; и

- повышение частоты шагов (шагов в минуту) от 92 до 100.

В целом отмечено значительное улучшение, документированное посредством этих количественных мер.

Пример 5

77-летний пациент испытывал прогрессирующее расстройство походки с небольшими шагами и проблемы с началом походки более пяти лет. МРТ показала подкорковую сосудистую энцефалопатию (из-за артериальной гипертензии в течение многих лет). Обследование с DaTscan показало небольшое снижение дофаминовых рецепторов. Во время лечения L-Дора улучшения не наблюдалось.

День 0: пациент сообщил о четырех падениях за предыдущие три месяца, и супруга пациента сообщила об умеренных когнитивных нарушениях у пациента. Диагноз был подтвержден резким сокращением скорости походки и нарушением начала походки.

Количественный анализ походки с системой GAITRite® показал значительное снижение максимальной скорости походки (84 см/сек) и самостоятельно выбранной скорости походки (55 см/сек).

Пациент получал лечение 3 г в сутки ацетил-DL-лейцина в течение двух недель со значительным улучшением походки, о чем сообщали пациент и его супруга.

Затем лечение было прекращено с ухудшением симптомов.

День 28: Повторная оценка выявила нарушение походки, которое было зафиксировано посредством видео. Снова было начато лечение ацетил-DL-лейцином по 3 г в сутки.

День 42: В ходе дальнейшего обследования супруга субъекта сообщила о резком улучшении функций и качества жизни. Супруга сообщила, что походка субъекта была даже лучше, чем два года назад. Не отмечалось дальнейших падений.

Клиническое обследование показало значительное улучшение походки и равновесия, теперь пациент мог даже бежать (документировано посредством видео).

Количественный анализ походки показал увеличение максимальной скорости походки от 84 см/сек до 130 см/сек (бег не определяли количественно), и самостоятельно выбранной скорости походки от 55 см/сек до 62 см/сек.

В настоящее время субъект подвергается непрерывному лечению с последующими запланированными обследованиями.

Пример 6

59-летнему пациенту-мужчине был поставлен диагноз постуральный дисбаланс со случайными падениями и спотыканиями (с частотой 2-3 раза в месяц). Его основными жалобами являются проблемы с перемещением вверх и вниз, и проблемы ходьбы по

неровной поверхности. Субъект не обнаружил тенденции к падению в определенном направлении. Пациент также жаловался на медленное прогрессирующее снижение когнитивной способности, особенно с точки зрения короткой памяти и когнитивной гибкости. Его члены семьи заметили персервацию и эпизодическую рассеянность при общении с ним. Что касается сопутствующих заболеваний, ему ранее был поставлен

5

диагноз инсулинозависимый сахарный диабет и гипотиреоз с приемом тироксина. Пациента обследовали клинически с помощью следующих клинических оценок: максимальное расстояние при ходьбе; тест «поднимись и иди» с учетом времени; шкала оценки атаксии (SARA).

10

Пациент также был обследован с помощью постурографии спустя 1 месяц терапии препаратом Танганил® 500 мг (2 г при пробуждении, 1,5 г перед обедом и 1,5 г перед ужином). Пациент принимал лекарство за 30 минут до еды или по меньшей мере через 2 часа после еды.

15

Исходный уровень (до начала лечения): максимальное расстояние при ходьбе до тех пор, пока пациент больше не сможет ходить из-за усталости, составляет 1 км. Результаты теста «поднимись и иди» составили 25,4 сек. Данные по шкале SARA составили 6,5/40. Клиническое обследование выявило усиленный постуральный дисбаланс с билатеральным интенционным тремором и дисметрией. Стояние на поставленных вместе ногах было возможным благодаря усиленному всенаправленному раскачиванию, что было особенно заметно по спинобрюшной и переднезадней осям. Последовательная опора и походка были невозможны из-за повышенного риска падения. Среднее время в тесте ходьбы на 8 метров составило 6,5 сек. Исследование с камертоном показало билатеральное снижение проприоцепции на медиальной лодыжке.

20

Во время лечения препаратом Танганил® (2 г при пробуждении, 1,5 г перед обедом и 1,5 г перед ужином) в течение 1 месяца были сделаны следующие оценки:

25

Объективные измерения: максимальное расстояние при ходьбе увеличилось до 1,5 км. Результаты теста «поднимись и иди» при приеме лекарства составили 21,2 сек. Результаты по шкале SARA показали 2/40. Раскачивание, которое отмечалось ранее, стало заметно более спокойным. Стояние при сведенных вместе ногах, а также последовательная опора и походка были возможны с увеличением всенаправленного раскачивания. Среднее время при тесте на ходьбу на 8 метров составило 4,4 секунды.

30

Субъективный анализ: пациент был более энергичным, более гибким и интерактивным, особенно после утренней дозы. Поскольку пациент был заинтересован в том, чтобы выполнять самостоятельную работу в своем доме и в саду, он описал, что у него было больше сил для выполнения этих действий, он выполнял их намного быстрее и эффективнее в повседневной жизни. Его члены семьи отметили, что он более последователен в общении, а его исполнительные функции улучшились. Он был субъективно более стойким, как при ходьбе, так и при движении по лестнице вверх и вниз. Ему не нужно было держаться за боковые поручни, чтобы сохранять равновесие. Более того, он не регистрировал ни одного падения в течение периода лечения 1 месяца.

35

Побочные эффекты: сонливость наблюдалась при режиме приема 2 г/ 1,5 г/ 1,5 г в сутки. Доза была снижена до 1 г после пробуждения, 1 г перед обедом и 1 г перед ужином, ежедневно после 1 месяца лечения. Это привело к прекращению этих побочных эффектов.

40

Текущее состояние: описанные выше улучшения не изменились при приеме более низких доз (1 г/ 1 г/ 1 г) в течение более 4 месяцев. Побочные эффекты не вернулись. Частота падения в настоящее время составляет от 0 до 1/ месяц.

Пример 7

Субъект

Субъектом является 66-летний мужчина без видимой дисфункции в когнитивной способности или двигательной функции/равновесия.

Дизайн исследования

5 Скорость реакции и ясность сознания испытуемого оценивали с помощью приложения Mind Metrics (задача психомоторной бдительности, 10 проб за каждый тест). Задача психомоторной бдительности (ЗПБ) - это задача на устойчивое внимание с определением времени реакции, которая измеряет скорость, с которой субъекты реагируют на
10 визуальный стимул. Субъект контролирует экран и нажимает на экран как можно быстрее при появлении визуальных стимулов. Затем зрительные стимулы исчезают и снова появляются (с нерегулярными временными интервалами), например, 10 раз в течение теста, при этом субъект касается экрана как можно быстрее при каждом повторном появлении. Производительность теста определяют количественно в среднем по 10 значений времени реакции. Испытания проводили ежедневно в сопоставимых
15 условиях. Оценку субъекта проводили в течение 2 недель до приема ацетил-лейцина, что составляет базовый период.

С 15-го дня субъект ежедневно принимал 5 г ацетил-DL-лейцина (Танганил® 500 мг, Pierre Fabre). Прием лекарства осуществлялся по меньшей мере через 2 часа после и за 30 минут до еды. Прием суточной дозы 5 г был осуществлен в 3 отдельных дозах в
20 течение дня - 2 г при пробуждении, 1,5 г перед обедом и 1,5 г перед ужином.

Ежедневное лечение и анализ продолжали 4 недели. Затем субъект начал 2-недельный период вымывания.

Из-за отмеченного улучшения равновесия при лечении мы измерили способность к сохранению равновесия в конце периода лечения и в конце периода вымывания. Эта
25 оценка требовала, чтобы субъект закрыл глаза и поднял свою не-доминантную ногу примерно на 6 дюймов от земли. Затем определяли, как долго субъект может оставаться в вертикальном положении и без значительных колебаний. Это повторялось три раза, и определяли средние значения.

Субъективные измерения

30 Субъект сообщил об улучшении общей ясности сознания и сокращении времени, необходимого для перехода от состояния сна к полному бодрствованию. Он также заметил улучшение своего равновесия.

Объективные измерения

Лечение 5 г/сутки ацетил-DL-лейцином было связано со значительным улучшением
35 результатов выполнения задачи психомоторной бдительности, по сравнению с исходным периодом (0,444 мс против 0,307 мс, $p < 0,0001$) (фигура 1А). После начала лечения на 15-й день результаты теста начали улучшаться, достигнув нового, более низкого базового уровня, который поддерживался с 19-го дня до конца периода лечения (фигура 1В). После начала вымывания наблюдалось заметное снижение результатов теста
40 (фигура 1В), хотя не было достоверных отличий от периода лечения (0,307 мс (лечение) против 0,3224 мс (вымывание), $p = 0,4747$). Результаты испытаний в период вымывания также были значительно лучше, чем в базовом периоде (0,322 мс (вымывание) против 0,444 мс (базовый уровень), $p < 0,0001$).

Равновесие оценивали в последний день периода лечения. Субъект мог сохранять
45 равновесие в течение 7,27 секунд (среднее значение от 3 испытаний). Этот тест повторяли в конце периода вымывания. Продолжительность времени, когда субъект мог сохранять равновесие, уменьшилась до 4,01 секунд (среднее значение от 3 испытаний).

Неблагоприятные явления

Субъект сообщал о чувстве легкого головокружения/ слабости в одном случае в течение первой недели лечения. Субъект уменьшил суточную дозу от 5 г до 3 г только в течение одного дня и сообщал, что проявления головокружения/ слабости уменьшились. На следующий день суточная доза была увеличена до 5 г. Прием 5 препарата оставался на этом уровне в течение оставшейся части 4-недельного периода лечения, без повторения головокружения или слабости.

Пример 8

Субъект

10 Субъектом является 29-летний мужчина без признаков дисфункции когнитивной способности или двигательной функции/ равновесия.

Дизайн исследования

Скорость реакции и ясность сознания субъекта оценивали с помощью приложения Mind Metrics (задача психомоторной бдительности, 10 проб за каждый тест). Испытания проводили ежедневно в сопоставимых условиях. Испытания субъекта проводили в 15 течение 2 недель до приема ацетил-лейцина, что составляет базовый период. С 15-го дня субъект ежедневно принимал 5 г ацетил-DL-лейцина (Танганил® 500 мг, Pierre Fabre). Прием лекарства осуществлялся по меньшей мере через 2 часа после и за 30 минут до еды. Пациент принимал суточную дозу 5 г в 3 отдельных дозах в течение дня - 2 г при пробуждении, 1,5 г перед обедом и 1,5 г перед ужином. Ежедневные процедуры 20 и оценки продолжали 4 недели. Затем субъект начал 2-недельный период вымывания.

Субъективные измерения

Субъект сообщил об улучшении общей ясности сознания. Он также сообщил о снижении беспокойства, возможно, связанном с увеличением ясности сознания. Он не сообщил о разнице в сохранении равновесия.

25 Объективные измерения

Лечение ацетил-DL-лейцином 5 г/сутки было связано с небольшим, но статистически достоверным улучшением результатов выполнения задачи психомоторной бдительности, по сравнению с базовым периодом (0,3145 мс против 0,3032 мс, $p < 0,05$) (фигура 2А). Эффективность теста не отличалась достоверно в течение периода вымывания либо 30 от значений базового уровня, либо значений во время лечения (0,3032 мс против 0,3145 / 0,3104 мс, соответственно).

Нежелательные явления

Не отмечено нежелательных явлений

Пример 9

35 Субъект

Субъектом является 55-летняя женщина без видимой дисфункции когнитивной способности или двигательной функции/ равновесия.

Дизайн исследования

Скорость реакции и ясность сознания субъекта оценивали с помощью приложения 40 Mind Metrics (задача психомоторной бдительности, 10 проб за каждый тест). Испытания проводили ежедневно в сопоставимых условиях. Испытания субъекта проводили в течение 2 недель до приема ацетил-лейцина, что составляет базовый период. С 15-го дня испытуемая ежедневно принимала 5 г ацетил-DL-лейцина (Танганил® 500 мг, Pierre Fabre). Испытуемая принимала лекарство по меньшей мере через 2 часа после и за 30 45 минут до еды. Прием суточной дозы 5 г был осуществлен в 3 отдельных дозах в течение дня - 2 г при пробуждении, 1,5 г перед обедом и 1,5 г перед ужином. Ежедневные процедуры и оценки продолжали 4 недели. Затем испытуемая начала 2-недельный период вымывания.

Способность к сохранению равновесия измеряли в конце периода лечения и в конце периода вымывания. Эта оценка требовала, чтобы испытуемая закрыла глаза и подняла свою недоминантную ногу примерно на 6 дюймов от земли. Затем определяли, как долго испытуемая может оставаться в вертикальном положении и без значительных колебаний. Это повторялось три раза, и определяли средние значения.

Субъективные измерения

Испытуемая сообщила о сокращении времени, необходимого для перехода от «спящего» к «полностью бодрствующему» состоянию. Период лечения совпал с поездкой на работу и разницей времени 8 часов.

Объективные измерения

Лечение ацетил-DL-лейцином 5 г/сутки не было связано со значительными изменениями результатов выполнения задачи психомоторной бдительности, по сравнению с исходным периодом (0,2983 мс (базовый уровень) против 0,3025 мс (лечение), р-5105) (фигура 3А). Эффективность теста существенно не отличалась в течение периода вымывания либо от значений базовой линии, либо от значений при лечении (0,3053 мс против 0,2983/0,3025 мс соответственно). Наблюдение результатов индивидуального дня от базовой линии и периода лечения показало, что значения в течение периода лечения могут проявлять относительно небольшое изменение (фигура 3В).

Отсутствие значительного изменения в результатах выполнения задачи психомоторной бдительности может быть связано с тем, что испытуемая имеет относительно быструю базовую скорость реакции.

Равновесие оценивали в последний день периода лечения. Испытуемая смогла сохранять равновесие в течение 12 секунд (среднее значение от 3 испытаний). Этот тест повторяли в конце периода вымывания. Продолжительности времени, в течение которого испытуемая могла сохранять равновесие, уменьшилась до 8 секунд (среднее значение от 3 испытаний).

Нежелательные явления

Не отмечено нежелательных явлений.

Пример 10

Субъект

Субъектом является 50-летний мужчина без видимой дисфункции когнитивных способностей или двигательной функции/ равновесия.

Дизайн исследования

Скорость реакции и ясность сознания субъекта оценивали с помощью приложения Mind Metrics (задача психомоторной бдительности, 10 проб за каждый тест). Испытания проводили ежедневно в сопоставимых условиях. Испытания субъекта проводили в течение 1 недели до приема ацетил-лейцина, что составляет базовый период.

Начиная с 8-го дня, субъект ежедневно принимал 5 г ацетил-DL-лейцина (Танганил® 500 мг, Pierre Fabre). Пациент принимал лекарство по меньшей мере через 2 часа после и за 30 минут до еды. Прием суточной дозы 5 г был осуществлен в 3 отдельных дозах в течение дня - 2 г при пробуждении, 1,5 г перед обедом и 1,5 г перед ужином. Ежедневные процедуры и оценки продолжали в течение 2 недель. Затем субъект начал 1-недельный период вымывания.

Субъективные измерения

Субъект не отметил разницы до и после приема медикамента.

Объективные измерения

Лечение 5 г/сутки ацетил-DL-лейцином было связано с небольшим, статистически

недостовверным снижением эффективности выполнения задачи психомоторной бдительности, по сравнению с исходным периодом (0,3112 мс (базовый уровень) против 0,3365 мс (лечение), $p=0,1545$) (фигура 4А). Эффективность теста существенно не отличалась в течение периода вымывания либо от значений базовой линии, либо от значений при лечении (0,3129 мс против 0,3112/ 0,3365 мс, соответственно).

Отсутствие значительного изменения в результатах выполнения задачи психомоторной бдительности может быть связано с тем, что субъект имеет относительно быструю базовую скорость реакции.

Нежелательные явления

10 Не отмечено нежелательных явлений.

Пример 11

Субъект

Субъектом является 53-летний мужчина без видимой дисфункции когнитивной способности или двигательной функции/равновесия.

15 Дизайн исследования

Скорость реакции и ясность сознания субъекта оценивали с помощью приложения Mind Metrics (задача психомоторной бдительности, 10 проб за каждый тест). Испытания проводили ежедневно в сопоставимых условиях. Испытания субъекта проводили в течение 2 недель до приема ацетил-лейцина, что составляет базовый период.

20 С 15-го дня субъект ежедневно принимал 5 г ацетил-DL-лейцина (Танганил® 500 мг, Pierre Fabre). Субъект принимал лекарство по меньшей мере через 2 часа после и за 30 минут до еды. Прием суточной дозы 5 г был осуществлен в 3 отдельных дозах в течение дня - 2 г при пробуждении, 1,5 г перед обедом и 1,5 г перед ужином. Ежедневные процедуры и оценки продолжали 4 недели. Затем субъект начал 2-недельный период

25 вымывания.

Мы измерили способность к сохранению равновесия в конце периода лечения и в конце периода вымывания. Эта оценка требовала, чтобы субъект закрыл глаза и поднял свою недоминантную ногу примерно на 6 дюймов от земли. Затем определяли, как долго субъект может оставаться в вертикальном положении и без значительных

30 колебаний. Это повторялось три раза, и определяли средние значения.

Субъективные измерения

Субъект отметил улучшение общей ясности сознания и сокращение времени, необходимого для перехода от состояния сна к полному бодрствованию.

Объективные измерения

35 Лечение 5 г/сутки ацетил-DL-лейцином было связано со статистически значимыми улучшениями результатов выполнения задачи психомоторной бдительности, по сравнению с исходным периодом (0,3771 мс (базовый уровень) против 0,3385 мс (лечение), $p < 0,01$) (фигура 5А). Результаты теста показали статистически значимое снижение во время периода вымывания (0,423 мс), по сравнению с исходными

40 значениями (0,3885 мс, $p < 0,01$), но не было существенных отличий по сравнению с исходным уровнем (0,3777 мс, недостоверно).

Равновесие оценивали в последний день периода лечения. Субъект смог сохранять равновесие в течение 7,9 секунд (среднее значение по результатам 3 испытаний). Этот тест повторяли в конце периода вымывания. Продолжительность времени сохранения

45 равновесия субъектом уменьшилась до 3,1 секунды (среднее значение по результатам 3 испытаний).

Нежелательные явления

Не отмечено нежелательных явлений.

Пример 12

Субъект

Субъектом является 48-летняя женщина без видимой дисфункции когнитивной способности или двигательной активности/ равновесия.

5 Дизайн исследования

Скорость реакции и ясность сознания субъекта оценивали с помощью приложения Mind Metrics (задача психомоторной бдительности, 10 проб за каждый тест). Испытания проводили ежедневно в сопоставимых условиях. Испытания субъекта проводили в течение 2 недель до приема ацетил-лейцина, что составляет базовый период.

10 С 15-го дня испытуемая ежедневно принимала 5 г ацетил-DL-лейцина (Танганил® 500 мг, Pierre Fabre). Испытуемая применяла лекарство по меньшей мере через 2 часа после и за 30 минут до еды. Прием суточной дозы 5 г был осуществлен в 3 отдельных дозах в течение дня - 2 г при пробуждении, 1,5 г перед обедом и 1,5 г перед ужином. Ежедневные процедуры и оценки продолжали 4 недели. Затем испытуемая начала 2-недельный период вымывания.

15 Субъективные измерения

Испытуемая сообщила, что она чувствует себя менее уставшей, чем обычно, и ей требуется меньше времени, чем обычно, для перехода от сна к полному бодрствованию.

Объективные измерения

20 Лечение 5 г/сутки ацетил-DL-лейцином было связано со статистически значимыми улучшениями результатов выполнения задачи психомоторной бдительности, по сравнению с исходным периодом (0,3238 мс (базовый уровень) против 0,2996 мс (лечение), $p < 0,001$) (фигура 6A). Результаты теста показали статистически значимое снижение во время периода вымывания (0,3374 мс) относительно значений для лечения

25 (0,2996 мс, $p < 0,001$), но не отмечено существенных различий относительно базового уровня (0,3238 мс, нс).

Нежелательные явления

Не отмечено нежелательных явлений.

30 В совокупности эти примеры демонстрируют полезность ацетил-лейцина у ряда субъектов, включая пожилых людей, с точки зрения двигательной функции и когнитивной функции. Это выгодно, так как в настоящее время предлагается несколько терапевтических вариантов пациентам с этими очень частыми признаками и симптомами старения. В таблице 2 приведены данные из примеров 7-12. Как можно видеть, показано, что ацетил-лейцин повышает когнитивную функцию и/или двигательную функцию.

35 Более того, пациенты с высоким базовым временем реакции показали наилучшие клинические эффекты.

40

45

Таблица 2

Возраст	Пол	Есть ли статистически достоверное улучшение выполнения ЭПБ при улучшении	Есть ли субъективное улучшение при лечении ?	Среднее базовое время реакции (мс)	Среднее время реакции при лечении	Изменение времени реакции, %	Подробности улучшения у субъекта	Нежелательные явления
99	М	Да	Да	0,444	0,307	-30,85585586	Улучшение общей ясности сознания. Снижение времени от пробуждения до полного бодрствования.	Один эпизод умеренного головокружения
29	М	Да	Да	0,3145	0,3032	-3,593004769	Улучшение общей ясности сознания. Снижение времени от пробуждения до полного бодрствования. Снижение тревоги и возможное снижение частоты эпизодов депрессии.	Н/О
55	Ж	Нет	Да	0,2983	0,3025	1,407978545	Улучшение общей ясности сознания. Снижение времени от пробуждения до полного бодрствования	Н/О
50	М	Нет	Нет	0,3112	0,3365	8,129820051	Н/О	Н/О
53	М	Да	Да	0,3771	0,3385	-10,236011668	Улучшение общей ясности сознания. Снижение времени от пробуждения до полного бодрствования	Н/О

5

10

15

20

25

30

35

40

45

48	Ж	Да	Да		0,3238	0,2996	-7,473749228	Улучшение общей ясности сознания. Снижение времени от пробуждения до полного бодрствования	Н/О
----	---	----	----	--	--------	--------	--------------	--	-----

Настоящее изобретение далее описано посредством следующих пронумерованных

параграфов:

1. Ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе улучшения когнитивной функции, двигательной функции, или когнитивной функции и двигательной функции у субъекта.

5 2. Ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с параграфом 1, где применение осуществляют в лечении возрастного снижения когнитивной функции и/или двигательной функции.

3. Ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с параграфом 1 или 2, где субъект имеет снижение когнитивной функции, связанное со старением, и/или снижение двигательной функции, связанное со старением.

10 4. Ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из параграфов 1-3, где субъект является человеком в возрасте 40 лет или более, 50 лет или более, 60 лет или более, 70 лет или более, 75 лет или более, 80 лет или более, 90 лет или более, или 95 лет или более.

15 5. Ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из параграфов 1-4, где субъект является пожилым субъектом.

6. Ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из параграфов 1-5, где применение осуществляют в способе улучшения когнитивной функции у указанного субъекта.

20 7. Ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из параграфов 1-5, где применение осуществляют в способе улучшения двигательной функции у указанного субъекта.

8. Ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из параграфов 1-6, где когнитивная функция является одной или более, выбранной из группы, состоящей из восприятия, памяти, создания образов, сознания, рассуждения, мышления и способности к суждению.

9. Ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе в соответствии с любым из параграфов 1-8, где указанный ацетил-лейцин находится в рацемической форме, в энантиомерном избытке L-энантиомера или в энантиомерном избытке D-энантиомера.

30 10. Ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе в соответствии с любым из параграфов 1-9, где указанный способ включает применение ацетил-лейцина в дозе от 1,5 г до 10 г, например, от 4 г до 10 г в сутки.

35 11. Ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе в соответствии с любым из параграфов 1-9, где указанный способ включает применение ацетил-лейцина в дозе от 500 мг до 10 г в сутки, например, в диапазоне от 1 г до 10 г, от 1,5 г до 10 г, от 2 г до 10 г, от 3 г до 10 г, от 4 г до 10 г, от 4,5 г до 10 г, от 1 г до 5 г, от 2 г до 5 г, от 3 г до 5 г, или от 4 г до 5 г в сутки, при необходимости в твердой пероральной форме или в жидкой пероральной форме.

40 12. Ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе в соответствии с параграфом 10, где указанный способ включает применение ацетил-лейцина в дозе от более 4 г до не более 6 г в сутки.

13. Ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе в соответствии с любым из параграфов 10-12, где указанный способ включает применение указанной дозы за два или более приемов.

45 14. Ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе в соответствии с параграфом 13, где указанный способ включает применение указанной дозы за три приема.

15. Ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе в соответствии с любым из параграфов 1-14, где указанный способ включает применение ацетил-лейцина при продолжительности лечения две недели или более.

5 16. Ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе в соответствии с параграфом 15, где указанный способ включает применение ацетил-лейцина при продолжительности лечения семь недель или более.

10 17. Ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе в соответствии с любым из параграфов 1-16, где указанный способ включает применение ацетил-лейцина в дозе от 4,5 до 10 г в сутки, за три приема в сутки, при продолжительности лечения два месяца или более.

15 18. Ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе в соответствии с любым из параграфов 1-16, где указанный способ включает применение ацетил-лейцина в дозе от 4,5 до 10 г в сутки, за три приема в сутки, при продолжительности лечения два месяца или более, например, применение ацетил-лейцина в дозе в диапазоне от более 4 г до не более 5 г в сутки, за три приема в сутки, при продолжительности лечения шесть месяцев или более.

19. Ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе в соответствии с любым из параграфов 1-18, где субъект является сильно пожилым субъектом.

20 20. Ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе в соответствии с параграфом 19, где субъект не имеет головокружения или неврологического или нейродегенеративного заболевания, расстройства или состояния.

21. Ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль для применения с целью снижения времени от пробуждения до полного бодрствования.

25 22. Ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль для применения с целью улучшения равновесия у субъекта, где у субъекта отмечается нарушение равновесия, связанное со старением.

23. Ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении нарушения равновесия, связанного со старением.

30 24. Ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль для применения с целью повышения устойчивости субъекта, например, при стоянии и/или ходьбе, где субъект имеет сниженную устойчивость, связанную со старением.

35 25. Ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль для применения с целью снижения неустойчивости субъекта при ходьбе, где субъект имеет повышенную неустойчивость, связанную со старением.

26. Ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль для применения с целью улучшения походки субъекта, где субъект имеет возрастное нарушение походки.

40 27. Ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с параграфом 26, где применение повышает скорость походки и/или частоту шагов у указанного субъекта.

28. Ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль для применения с целью профилактики или уменьшения падений у субъекта, где субъект имеет возрастную предрасположенность к падениям.

45 29. Ацетил-лейцин или его фармацевтически приемлемая соль для применения с целью повышения скорости реакции, например, для применения с целью повышения скорости реакции у субъекта в ответ на визуальный стимул, например, где субъект испытывает снижение скорости реакции, связанное со старением.

(57) Формула изобретения

1. Применение ацетил-лейцина или его фармацевтически приемлемой соли для улучшения расстройства двигательной функции, связанного со старением, у субъекта, который показывает связанное с возрастом снижение двигательной функции, и где субъект не имеет головокружения или любого клинически проявляющегося неврологического или нейродегенеративного заболевания, расстройства или состояния, где связанное с возрастом снижение двигательной функции представляет собой нарушение двигательной функции, выбранное из снижения устойчивости, неустойчивости при ходьбе, старческого расстройства походки, повышения коэффициента вариации скорости походки или частоты шагов, предрасположенности к падениям.

2. Применение по п. 1, где указанный ацетил-лейцин находится в рацемической форме.

3. Применение по п. 1 или 2, где ацетил-лейцин должен вводиться в дозе от 4 г до 10 г в сутки.

4. Применение по п. 3, где ацетил-лейцин должен вводиться в дозе от более 4 г до не более 6 г в сутки.

5. Применение по п. 3 или 4, где указанная доза должна вводиться посредством двух или более приемов.

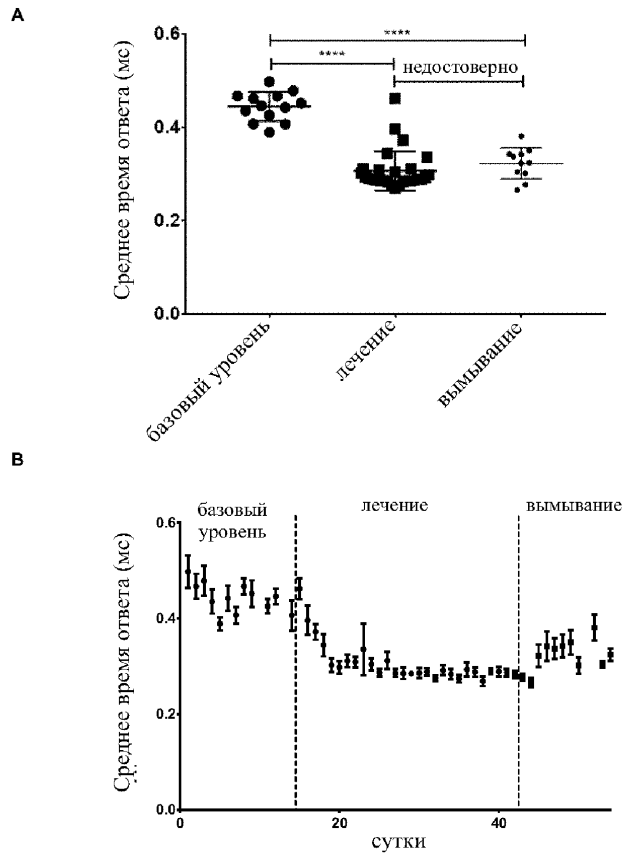
6. Применение по п. 5, где указанная доза должна вводиться посредством трех приемов.

7. Применение по любому из предшествующих пунктов, где ацетил-лейцин должен вводиться при продолжительности лечения две недели или более.

8. Применение по п. 7, где ацетил-лейцин должен вводиться при продолжительности лечения семь недель или более.

9. Применение по любому из предшествующих пунктов, где ацетил-лейцин должен вводиться в дозе от 4,5 г до 10 г в сутки, посредством трех приемов в сутки, при продолжительности лечения два месяца или более.

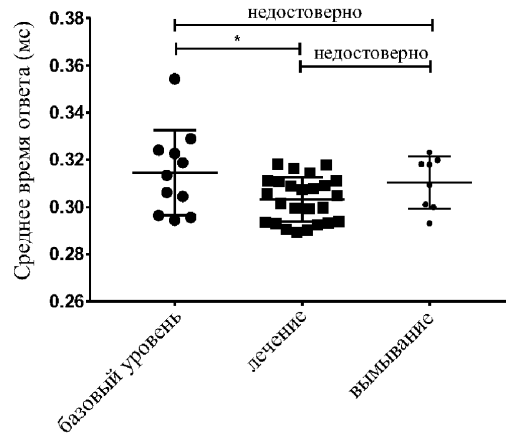
1



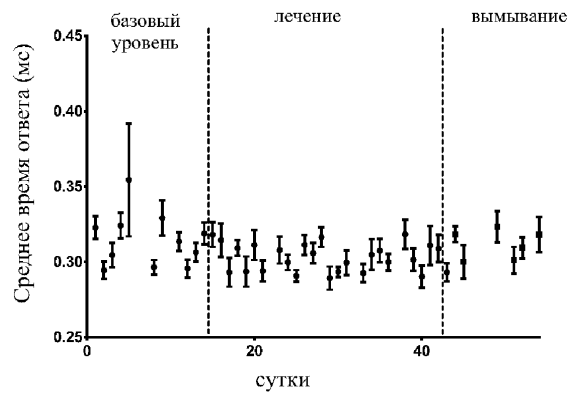
ФИГ. 1

2

А

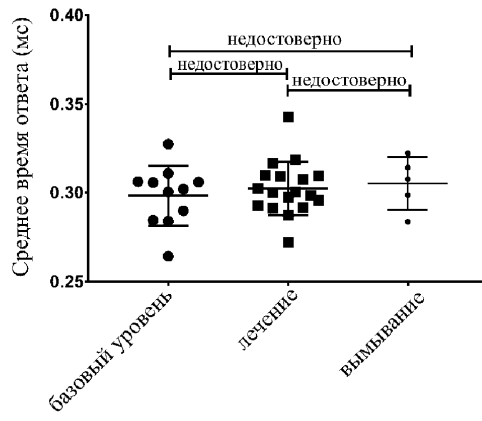


В

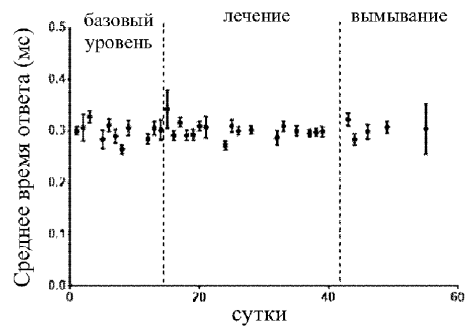


Фиг. 2

А

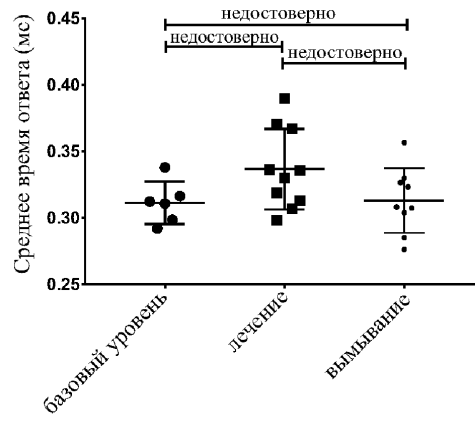


В

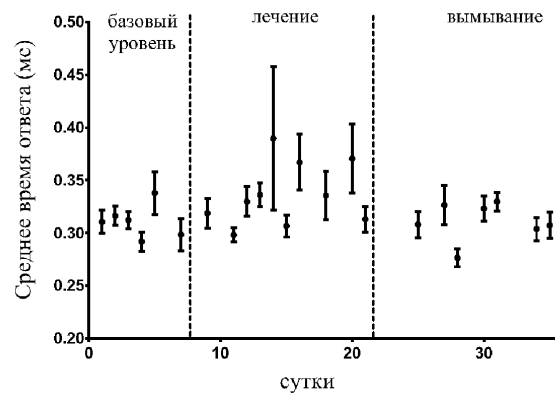


Фиг. 3

А

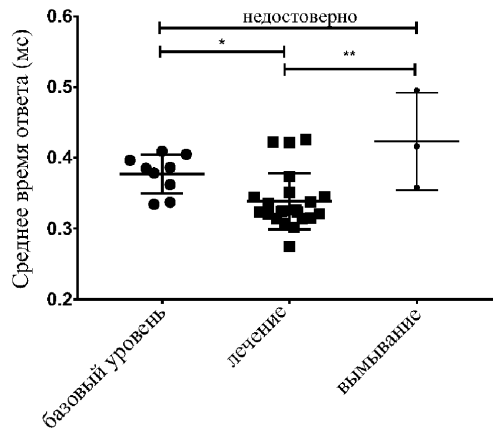


В

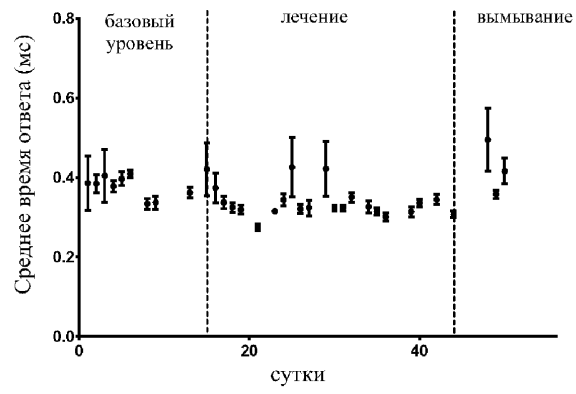


ФИГ. 4

А

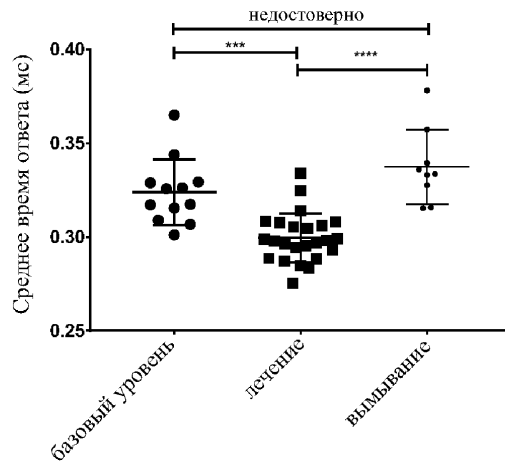


В

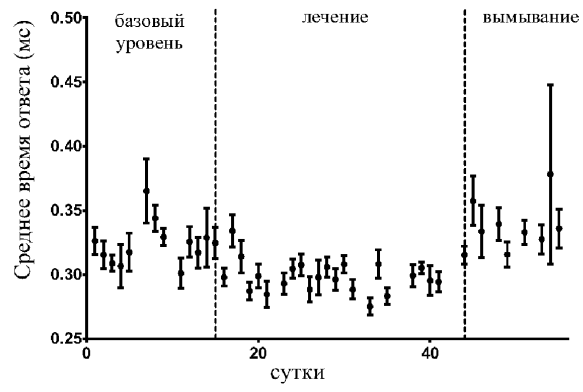


Фиг. 5

А



В



Фиг. 6