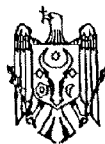




MD/EP 3359146 T2 2019.04.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3359146 (13) T2

(51) Int. Cl.:A61K 31/13 (2006.01.01)
A61P 25/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

<p>(21) Numărul de depozit: e 2018 1131</p> <p>(22) Data de depozit: 2017.08.11</p> <p>(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 17767933.9, 2017.08.11</p> <p>(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european:3359146, 2019.01.23</p> <p>(31) Numărul cererii prioritare: 201613828; 201702552; 201705762; 201706854</p> <p>(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2016.08.11; 2017.02.16; 2017.04.10; 2017.04.28</p> <p>(33) Țara cererii prioritare: GB; GB; GB; GB</p>	<p>(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 04/2019, 2019.04.30</p> <p>(80) Data publicării mențiunii eliberării de către OEB: EPB nr. 04/2019, 2019.01.23</p> <p>(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 01/2019, 2019.01.31</p>
<p>(71) Solicitant: Intrabio Ltd, GB</p> <p>(72) Inventator: STRUPP Michael, DE</p> <p>(73) Titular: Intrabio Ltd, GB</p> <p>(74) Mandatar autorizat: SOKOLOVA Sofia</p>	

(54) Compoziții farmaceutice și utilizări direcționate spre bolile de depozitare lizozomală

(57) Rezumat:

1

Prezenta invenție se referă la tratamentul bolilor de depozitare lizozomală (LSD) cuprinzând administrarea acetyl-leucinei sau a unei sări farmaceutic acceptabile a acesteia.

2

Revendicări: 16
Figuri: 10

MD/EP 3359146 T2 2019.04.30

(54) Pharmaceutical compositions and uses directed to lysosomal storage disorders

(57) Abstract:

1
The present disclosure provides for treating lysosomal storage disorders (LSDs) comprising administering acetyl-leucine or a

2
pharmaceutically acceptable salt thereof.
Claims: 16
Fig.: 10

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

5 Tulburările de depozitare lizozomală (LSD) sunt un grup de boli metabolice moștenite cauzate de defecte ale homeostaziei lizozomale. Până acum, LSD cuprind peste 70 de boli, cu o
frecvență clinică colectivă de 1:5000 de nașteri vii. Aceste boli pot fi clasificate în două mari grupe:
tulburări de depozitare primare, care rezultă dintr-o deficiență directă a căilor de degradare (tulburări
tipice de deficiență a enzimelor lizozomale), și tulburări de depozitare secundare, care sunt produse de
10 funcționarea greșită a proteinelor lizozomale din aval sau a proceselor care au impact asupra
lizozomilor (de ex., defecte ale căilor de trafic).

Patologia LSD-urilor afectează multe din sistemele corpului, dar cel mai obișnuit sistemul
nervos. Neurodegenerarea progresivă care are ca rezultat incapacitate fizică și deteriorare mentală sunt
simptome obișnuite. Asemenea boli sunt în general sever progresive și fără remisiune. Acestea tind să
se prezinte în primii ani ai vieții, și progresul sever are ca rezultat spitalizare frecventă. Dacă sunt
15 lăsate netratate, adesea pacienții mor la mijlocul adolescenței. Pacienți cu debut adult au fost de
asemenea descriși.

Lukas et al., Molecular Therapy 2015, 23 (3), 456-464 au descris intensificatori enzimatici
pentru tratamentul bolii Fabry și Pompe.

20 WO 2011/151685 descrie utilizarea N-acetil-DL-leucinei pentru tratamentul bolilor ochiului.
FR 2 905 600 și WO 2006/097527 descriu utilizarea acetyl-L-leucinei pentru tratamentul
vertigoului.

Abordările curente ale LSD sunt limitate. Există câteva, dacă există, tratamente curative, și
multe dintre opțiunile terapeutice doar îmbunătățesc calitatea vieții. De exemplu, unele LSD-uri au
răspuns la transplantul măduvei spinării sau la terapia de înlocuire enzimatică. Adicional, un beneficiu
25 a fost raportat într-un studiu clinic al terapiei de reducere a substratului (SRT) un inhibitor al
biosintezei glicosfingolipidelor (GSL): medicamentul imimo zahăr, miglustat (Patterson, 2006). Cu
toate acestea, acestea sunt acum tratamente nespecifice de care beneficiază toate LSD-urile.

Invenția de față se adresează acestei necesități și revendică acetyl-leucina, sau o sare
farmaceutic acceptabilă a acesteia, pentru utilizare într-o metodă de tratare a LSD sau a unuia sau mai
30 multor simptome asociate cu o LSD la un subiect care are nevoie de aceasta. Pentru scopurile
dezvăluirii de față, LSD nu este Niemann-Pick de tip C.

Intr-una din concretizările dezvăluirii de față, acetyl-leucina, sau o sare farmaceutic
acceptabilă a acesteia, este dezvăluită pentru utilizare într-o LSD, la un subiect care are nevoie de
aceasta, în care subiectul este asimptomatic.

35 Intr-o altă concretizare, este dezvăluită acetyl-leucina, sau o sare farmaceutic acceptabilă a
acesteia, pentru utilizare în întârzierea debutului unei LSD sau al unuia sau mai multor simptome ale
unei LSD care ar fi altfel așteptate să se manifeste în conformitate cu progresul tipic al bolii.

40 Intr-o concretizare suplimentară, dezvăluirea de față include acetyl-leucina, sau o sare
farmaceutic acceptabilă a acesteia, pentru utilizare în tratarea unei LSD sau a unuia sau mai multor
simptome asociate cu o LSD la un subiect care are nevoie de aceasta, în care utilizarea cuprinde
administrarea unei cantități terapeutice eficiente de acetyl-leucină la subiect care are nevoie de aceasta
pentru o durată aleasă dintre cel puțin aproximativ 3 luni, cel puțin aproximativ 6 luni, cel puțin
aproximativ 1 an, cel puțin aproximativ 2 ani, și cel puțin aproximativ 5 ani.

45 Intr-una din concretizări, dezvăluirea de față descrie acetyl-leucina, sau o sare farmaceutic
acceptabilă a acesteia, pentru utilizare în întârzierea progresului unei LSD sau al unuia sau mai multor
simptome asociate cu o LSD în timp comparativ cu progresul tipic al bolii, în care utilizarea cuprinde
administrarea unei cantități terapeutice eficiente de acetyl-leucină la subiect care are nevoie de aceasta
pentru o durată aleasă dintre cel puțin aproximativ 3 luni, cel puțin aproximativ 6 luni, cel puțin
aproximativ 1 an, cel puțin aproximativ 2 ani, și cel puțin aproximativ 5 ani.

50 Intr-o concretizare suplimentară, acetyl-leucina, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia,
este dezvăluită pentru utilizare în inversarea progresului unei LSD sau a unuia sau mai multor
simptome asociate cu o LSD în timp, în care utilizarea cuprinde administrarea unei cantități terapeutice
eficiente de acetyl-leucină la subiect care are nevoie de aceasta pentru o durată aleasă dintre cel puțin
55 aproximativ 3 luni, cel puțin aproximativ 6 luni, cel puțin aproximativ 1 an, cel puțin aproximativ 2
ani, și cel puțin aproximativ 5 ani.

Intr-o altă concretizare, acetyl-leucina, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, este
dezvăluită pentru utilizare în îmbunătățirea, la un subiect care are nevoie de aceasta, a unui marker
biochimic al unei LSD în timp, în care utilizarea cuprinde administrarea unei cantități terapeutice

eficace de acetil-leucină la subiect care are nevoie de aceasta pentru o durată aleasă dintre cel puțin aproximativ 3 luni, cel puțin aproximativ 6 luni, cel puțin aproximativ 1 an, cel puțin aproximativ 2 ani, și cel puțin aproximativ 5 ani.

5 Intr-o altă concretizare, dezvoltarea de față include acetil-leucina, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, pentru utilizare în reducerea severității unei LSD sau reducerea severității, sau eliminării, unuia sau mai multor simptome existente asociate cu o LSD la un subiect care are nevoie de aceasta.

10 Intr-o concretizare suplimentară, dezvoltarea de față include acetil-leucina, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, pentru utilizare în furnizarea neuroprotecției la un subiect având, suspectat de a avea, sau la risc de a avea, o LSD, în care utilizarea cuprinde administrarea unei cantități terapeutic eficace de acetil-leucină la subiect pentru o durată aleasă dintre cel puțin aproximativ 3 luni, cel puțin aproximativ 6 luni, cel puțin aproximativ 1 an, cel puțin aproximativ 2 ani, și cel puțin aproximativ 5 ani.

15 Concretizări adiționale ale dezvoltării de față includ, acetil-leucina, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, pentru utilizare în întârzierea progresului unei tulburări de depozitare lizozomală (LSD) la un subiect. Acetil-leucina, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, pentru utilizare în furnizarea neuroprotecției la un subiect având o LSD. Acetil-leucina se află sub formă racemică, într-un exces enantiomeric L sau într-un exces enantiomeric D. Utilizările suplimentare cuprind acetil-leucina într-o doză între 1,5 g și 10 g pe zi. Suplimentar, utilizările cuprind
20 administrarea acetil-leucinei pentru o durată de tratament de două săptămâni sau mai mult. Utilizările pot cuprinde de asemenea administrarea acetil-leucinei, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, înainte de debutul unui simptom al unei LSD. Utilizările pot cuprinde suplimentar administrarea unei alte terapii sau agent destinat pentru a preveni sau trata LSD. O concretizare suplimentară a dezvoltării de față este o trusă pentru utilizare în întârzierea progresului unei LSD la un subiect, trusa cuprinzând
25 un mijloc pentru diagnosticul sau prognosticul unei LSD, și acetil-leucina sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia. Trusa cuprinde un mijloc pentru diagnosticul sau prognosticul unei LSD, și acetil-leucina sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia. O altă concretizare suplimentară a dezvoltării de față este utilizarea acetil-leucinei, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, ca agent neuroprotector la un subiect având o LSD. Într-o concretizare suplimentară a trusei, sau a utilizării,
30 LSD este sindromul Smith-Lemli-Opitz (SLOS), o eroare înăscută a sintezei colesterolului, boala Tangier, boala Pelizaeus-Merzbacher, o lipofuscinoză ceroidă neuronală, o glicosfingolipidoză primară, boala Farber, sau deficiență de sulfatază multiplă. Adițional, într-o altă concretizare a trusei, sau a utilizării, glicosfingolipidoza primară este boala Gaucher, boala Fabry, gangliozidoza GM1, gangliozidoza GM2, boala Krabbe sau leucodistrofia metacromatică (MLD). O concretizare
35 suplimentară a trusei, sau a utilizării, LSD este boala Tay-Sachs, boala Standhoff, gangliozidoza GM1, boala Fabry, o mucopolizaharidoză neurodegenerativă, MPS I, MPS IH, MPS IS, MPS II, MPS III, MPS IIIA, MPS IIIB, MPS IIIC, MPS IID, MPS, IV, MPS IV A, MPS IV B, MPS VI, MPS VII, MPS IX, o boală cu implicare lizozomală secundară, SLOS, sau boala Tangier. O altă concretizare a trusei, sau a utilizării, LSD este boala Niemann Pick de tip A, Niemann Pick de tip B, Sandhoff, boala
40 Tay-Sachs sau mucopolizaharidoza de tip II.

Acestea și alte concretizări și caracteristici ale dezvoltării de față vor fi evidente din următoarea descriere și revendicări.

Scurtă descriere a figurilor

45 Figura 1 arată fotografiile ale șoarecilor *Npc1^{-/-}* tratați (Figura 1A) și netratați (Figura 1B) la vârsta de nouă săptămâni.

Figurile 2A și 2B arată datele de greutate pentru șoarecii *Npc1^{-/-}* comparativ cu șoarecii de tip sălbatic (*Npc1^{+/+}*), cu și fără tratament cu acetil-DL-leucină de la înțarcare.

50 Figurile 3A - 3G arată datele de analiză a mersului pentru șoarecii *Npc1^{-/-}* comparativ cu șoarecii de tip sălbatic (*Npc1^{+/+}*), cu și fără tratament cu acetil-DL-leucină de la înțarcare. De exemplu, datele de sprijin diagonal, cadență și secvență a pasului sunt prezentate în Figurile 3A - 3C, respectiv. Figurile 3D și 3E arată datele labei din față (FP) (media statului în picioare și ciclul pașilor în panoul D; ciclul datoriei în panoul E). Figurile 3F și 3G arată datele pentru laba din spate (HP) (media statului în
picioare și ciclul pașilor în panoul F; ciclul datoriei în panoul G).

55 Figurile 4A - 4H arată datele analizei funcției motorii pentru șoarecii *Npc1^{-/-}* comparativ cu șoarecii de tip sălbatic (*Npc1^{+/+}*), cu și fără tratament cu acetil-DL-leucină de la înțarcare. Creșterea centrului, creșterea activității și numărul de la partea din față la cea din spate (FR) sunt prezentate în Figurile 4A - 4D, respectiv. Timpul activ, timpul mobil, timpul de creștere și numărul total de creștere manual sunt prezentate în Figurile 4E - 4H, respectiv.

Figura 5 arată că tratamentul cu acetil-DL-leucina (0,1 g/kg de la vârsta de 3 săptămâni) este asociat cu o creștere mică, dar statistic semnificativă a duratei de viață a șoarecelui Npc1^{-/-}.

Figurile 6A și 6B arată reducerea volumului lizozomal al celulelor NPC non neuronale după tratamentul cu acetil-DL-leucina. Figurile 6C-6H arată efectul tratamentului cu acetil-DL-Leucina asupra volumului lizozomal la fibroblaștii pacienților cu NPA, MLII, MPS IIIB, Aspartilglucozaminurie, MLIIIA, și MPS VII, respectiv.

Figura 7A arată o curbă de supraviețuire care reprezintă mortalitatea la șoarecii de tip sălbatic și Sandhoff tratați sau netratați cu acetil-leucină. Figura 7B arată scorurile de trecere a barei pentru modelul de șoareci Sandhoff netratați și tratați cu acetil-leucină. Figura 7C arată timpul ciclului pasului șoareci Sandhoff netratați și tratați cu acetil-leucină evaluat la vârsta de 12 săptămâni.

Figurile 8A-8C arată efectul tratamentului cu acetil-DL-leucină asupra nivelelor de glicosfingolipide (GSL) în fibroblaștii unui pacient cu gangliozidoză GM2 (Boala Tay-Sachs, boala Standhoff, și AB o variantă a bolii Tay-Sachs, respectiv).

Figurile 9A și 9B arată efectul tratamentului cu acetil-DL-leucină în timp asupra scorului clinic al severității globale (CSS) și scorului incremental al severității anuale globale (ASIS), respectiv, la zece pacienți cu NPC.

Figurile 10A-10J arată efectul tratamentului cu acetil-DL-leucină în timp asupra subscorurilor CSS pentru fiecare dintre pacienții cu NPC.

Descriere

Acetil-leucina sub formă racemică (acetil-DL-leucina) și sărurile aceleiași sunt eficiente pentru tratamentul vertigo-ului de variate origini, notabil al vertigo-ului Meniere și vertigo-ului inflamator (nevrită vestibulară) sau de origine toxică. De exemplu, acetil-leucina este comercializată de Pierre Fabre Medicament sub formă racemică ca medicament anti-vertigo sub denumirea comercială Tanganil®. Rezultatele clinice pentru Tanganil® raportate de variați autori demonstrează o îmbunătățire a simptomatologiei vertigo-ului la mai mult de 95% dintre cazuri, incluzând dispariția atacurilor de vertigo.

Acetil-DL-leucina a fost utilizată în Franța pentru tratarea vertigo-ului acut din 1957 și are un profil de siguranță excelent, dar siguranța acesteia pe termen lung în utilizare cronică nu a fost determinată. În ciuda numeroaselor ipoteze, incluzând stabilizarea potențialului de membrană, modurile de acțiune farmacologică și electrofiziologică rămân neclare. (Vibert et al. (2001) Eur J Neurosci; 13(4): 735-48; Ferber-Viart et al. (2009) Audiol Neurootol; 14(1): 17-25). Un studiu FDG-μPET într-un model pe șobolan de labirintectomie acută unilaterală (Zwergal et al. (2016) Brain Struct Funct; 221(1): 159-70) a arătat un efect semnificativ al enantiomerului L, N-acetil-L-leucina, asupra compensării posturale prin activarea vestibulo-cerebelului și dezactivarea talamusului posterolateral (Gunther et al. (2015) PLoS One; 10(3): e0120891). Îmbunătățirea simptomatică a ataxiei cerebelare utilizând acetil-DL-leucina a fost arătată într-o serie de cazuri la pacienți cerebelari (Strupp et al. (2013) J Neurol; 260(10): 2556-61). O altă serie de cazuri nu a avut beneficiu (Pelz et al. (2015) J Neurol; 262(5): 1373-5). Analiza cantitativă a pasului a arătat că acetil-DL-leucina a îmbunătățit variabilitatea temporală a pasului la pacienți cu ataxie cerebeloasă (Schniepp et al. (2015) Cerebellum; 3:8). Într-un studiu de o lună care implică 12 pacienți cu Niemann-Pick de tip C (NPC), a fost arătată o îmbunătățire simptomatică a ataxiei (Bremova et al. (2015) Neurology; 85(16): 1368-75). Suplimentar, un studiu PET la pacienți cu ataxie cărora li s-a dat acetil-DL-leucină a demonstrat un metabolism crescut al creierului mijlociu și în trunchiul cerebral inferior la răspunzători (Becker-Bense et al. (2015) Abstract EAN).

Acetil-leucina, cu toate acestea, nu se cunoaște că ar trata LSD, care progresează în general în cursul a de la ani la decade. Dezvăluirea de față în mod surprinzător arată că acetil-leucina, sau o sare farmaceutic acceptabilă a aceleiași, poate fi utilizată pentru tratarea unei LSD la un subiect care are nevoie de aceasta, de exemplu, prin întârzierea debutului unei LSD sau a unuia sau mai multor simptome ale unei LSD care ar fi altfel așteptate să se manifeste în conformitate cu progresul tipic al bolii, și/sau prin întârzierea sau inversarea progresului unei LSD sau a unuia sau mai multor simptome ale unei LSD, cum ar fi duratele supra lungi, comparativ cu progresul tipic al bolii. Aceste utilizări exemplificative în conformitate cu dezvăluirea de față, precum și altele descrise aici, au fost în totalitate neașteptate, și nu au fost observate, și nu au putut fi deduse din stadiul tehnic. LSD sunt unul dintre o grupă heteroloagă de tulburări moștenite, caracterizate adesea prin acumularea de macromolecule nedigerate sau parțial digerate, având ca rezultat o disfuncție celulară (de ex. volum lizozomal crescut comparativ cu subiecții sănătoși), și anomalii clinice. După cum a fost evidențiat de exemple, dar fără a dori să fim legați de nici o teorie specifică, inventatorii de față au descoperit, *inter alia*, că, la subiecții afectați de o LSD, acetil-leucina poate îmbunătăți disfuncția celulară (de ex. prin reducerea volumelor lizozomale către valorile de control) și anomaliile clinice.

În consecință, dezvoltarea de față furnizează acetyl-leucina, sau o sare farmaceutic acceptabilă a aceleiași, pentru utilizare în tratarea unei LSD sau a unuia sau mai multor simptome ale unei LSD la un subiect care are nevoie de aceasta.

"LSD", după cum se utilizează aici, se referă la orice boală care implică disfuncție sau
5 intreruperea sistemului endozomic/lizozomal, și acumularea de macromolecule nedigerate sau parțial digerate. LSD poate implica depozitarea crescută de lipide sau non lipide.

Un "subiect", după cum se utilizează aici, poate fi un vertebrat, mamifer sau animal domestic. De aceea, compozițiile în conformitate cu dezvoltarea pot fi utilizate pentru a trata un mamifer, de exemplu șeptel (de ex. cai, vaci, oi, sau porci), animale de companie (de ex. pisici, câini,
10 iepuri, sau cobai), animale de laborator (de ex. un șoarece sau șobolan), sau pot fi utilizate în alte aplicații veterinare. De exemplu, subiectul este un om.

După cum se utilizează aici, formele singulare "un," "o," și "-ul" includ referirea la plural.

Termenii "aproximativ" și "în jurul a" intenționează să fie aproape aceiași ca un număr sau valoare la care se face referire, incluzând un grad acceptabil de eroare pentru cantitatea măsurată dată fiind natura sau precizia măsurătorilor. După cum se utilizează aici, termenii "aproximativ" și "în jurul a" trebuie înțeleși ca cuprinzând $\pm 20\%$ dintr-o cantitate, frecvență sau valoare specifice. Cantitățile numerice date aici sunt aproximative, doar dacă nu se afirmă altceva, însemnând că termenul "aproximativ" și "în jurul a" poate fi dedus când nu este declarat în mod expres.

Termenii "administra," "administrarea," sau "administrand" după cum se utilizează aici se referă la (1) furnizarea, darea, dozarea și/sau prescrierea de un practicant în domeniul sănătății sau agentul său autorizat, sau sub direcția acestuia, a unei compoziții în conformitate cu dezvoltarea, și (2) punerea în, luarea, sau consumarea de către pacient sau persoană, a unei compoziții în conformitate cu dezvoltarea.

Referirile la "acetyl-leucina" peste tot, includ sărurile farmaceutic acceptabile ale aceleiași, chiar dacă nu este afirmat în mod expres.

Acetyl-leucina se poate afla sub formă racemică, ceea ce înseamnă că compusul cuprinde aproximativ cantități egale de enantiomeri. Ca alternativă, poate fi prezentă în exces enantiomeric de enantiomer L sau de enantiomer D. Acetyl-leucina poate fi sub formă de enantiomer unic de enantiomer L sau de enantiomer D. Într-una din concretizări, forma de enantiomer unic este L-enantiomerul. Formele racemică și enantiomerică pot fi obținute în conformitate cu procedurile cunoscute în domeniu.

O "sare farmaceutic acceptabilă" așa cum este denumită aici, este orice preparat de sare care este adecvat pentru utilizare într-o aplicație farmaceutică. Sare farmaceutic acceptabilă include, dar nu se limitează la, săruri de amină, cum ar fi N,N'-dibenziletildiamină, clorprocaină, colină, amoniac, dietanolamină și alte hidroxialchilamine, etilendiamină, N-metilglucamină, procaină, N-benzilfenetilamină, 1-para-cloro- benzil-2-pirolidin-1'-ilmetilbenzimidazol, dietilamină și alte alchil amine, piperazină, tris(hidroximetil)aminometan și altele asemenea; săruri de metale alcaline, cum ar fi litiu, potasiu, sodiu și alții asemănători; săruri de metale alcalino pământoase, cum ar fi bariu, calciu, magneziu și alții asemănători; săruri de metale tranzitionale, cum ar fi zinc, aluminiu și alții asemănători; alte săruri de metale, cum ar fi hidrogen fosfat sodic, fosfat disodic și alții asemănători; acizi minerali, cum ar fi clorhidrați, sulfați și alții asemănători; și săruri ale acizilor organici, cum ar fi acetati, lactați, malați, tartrați, citrați, ascorbați, succinați, butirați, valerați, fumarati și alții asemănători.

Acetyl-leucina, sau o sare farmaceutic acceptabilă a aceleiași, poate fi formulată și administrată la un subiect în conformitate cu învățăturilor cunoscute în domeniu. De exemplu, acetyl-leucina, sau o sare farmaceutic acceptabilă a aceleiași, poate fi formulată sub formă de compoziție farmaceutică. Compoziția farmaceutică poate cuprinde acetyl-leucina sau o sare farmaceutic acceptabilă a aceleiași și un purtător farmaceutic acceptabil. Referirea la compoziția farmaceutică cuprinde agentul activ singur sau sub formă de compoziție farmaceutică.

Compoziția farmaceutică poate lua orice număr de forme diferite, depinzând în special de maniera de utilizare. Astfel, de exemplu, poate fi sub formă de pulbere, comprimat, capsulă, lichid, unguent, cremă, gel, hidrogel, aerosol, spray, soluție micelară, plasture transdermic, suspensie de lipozomi, sau orice altă formă adecvată care poate fi administrată la o persoană sau la un animal care are nevoie de tratament.

Un "purtător farmaceutic acceptabil" așa cum este denumit aici, este orice compus cunoscut sau combinație de compuși cunoscuți care sunt cunoscuți de către specialiștii din domeniu că sunt utili pentru formularea de compoziții farmaceutice. Se va aprecia că purtătorul compoziției farmaceutice ar trebui să fie unul care este tolerat de către subiectul cărui i se dă.

Intr-una din concretizări, purtătorul farmaceutic acceptabil poate fi un solid, și compoziție poate fi sub formă de pulbere sau comprimat. Un purtător farmaceutic acceptabil solid poate include, dar nu se limitează la, una sau mai multe substanțe care pot acționa de asemenea ca agenți de aromatizare, tamponare, lubrifianți, stabilizatori, dizolvanți, agenți de suspendare, agenți de umectare, emulgatori, coloranți, agenți de învelire, agenți de alunecare, adjuvanți de comprimare, lanți inerti, indulcitori, conservanți, coloranți, sau agenți de dezintegrare a comprimatelor. Purtătorul poate fi de asemenea un material de încapsulare. În pulberi, purtătorul poate fi un solid fin divizat, care este în amestec cu agenții activi fin divizați în conformitate cu invenția. În comprimate, agentul activ poate fi amestecat cu un purtător care are proprietățile de comprimare necesare în proporții adecvate, și comprimat în forma și mărimea dorite. Pulberile și comprimatele, de exemplu, conțin până la 99% agenți activi. Purtătorii solizi adecvați includ, de exemplu, fosfat de calciu, stearat de magneziu, talc, zaharuri, lactoză, dextrine, amidon, gelatină, celuloză polivinil pirolidonă, ceruri cu punct de topire scăzut, și rășini schimbătoare de ioni. Într-o altă concretizare, purtătorul farmaceutic acceptabil poate fi un gel și compoziția se poate afla sub formă de cremă sau alții asemănători.

Purtătorul poate include, dar nu se limitează la, unul sau mai mulți excipienți sau diluanți. Exemple de asemenea excipienți sunt gelatină, gumă arabică, lactoză, celuloză microcristalină, amidon, glicolat de amidon sodic, hidrogen fosfat de calciu, stearat de magneziu, talc, dioxid de siliciu coloidal și alții asemănători.

Intr-o altă concretizare, purtătorul farmaceutic acceptabil poate fi un lichid. Într-una din concretizări, compoziția farmaceutică este sub formă de soluție. Purtătorii lichizi sunt utilizați în prepararea de soluții, suspensii, emulsii, siropuri, elixiruri și compoziții presurizate. Acetil-leucina poate fi dizolvată sau suspendată într-un purtător lichid farmaceutic acceptabil cum ar fi apă, un solvent organic, un amestec de ambii sau uleiuri sau grăsimi farmaceutic acceptabile. Purtătorul lichid poate conține alți aditivi farmaceutici, cum ar fi dizolvanți, emulgatori, tamponare, conservanți, agenți de îndulcire, agenți de aromatizare, agenți de suspendare, agenți de îngroșare, coloranți, reglatori de viscozitate, stabilizatori sau osmo reglatori. Exemple adecvate de purtători lichizi pentru administrare orală și parenterală, includ apa (care conține parțial aditivi ca mai sus, de ex. derivați de celuloză, cum ar fi soluție de carboximetil celuloză sodică), alcoolii (incluzând alcoolii monohidrici și alcoolii polihidrici, de ex. glicoli) și derivații acestora, și uleiuri (de ex. ulei fracționat de cocos și ulei de arahide). Pentru administrare parenterală, purtătorul poate fi de asemenea un ester uleios, cum ar fi oleat de etil și miristat de izopropil. Purtătorii lichizi sterili sunt utili în compoziții cu formă lichidă sterile, pentru administrare parenterală. Purtătorul lichid pentru compoziții presurizate poate fi o hidrocarbură halogenată sau alt agent propulsor farmaceutic acceptabil.

Compozițiile farmaceutice lichide, care sunt soluții sterile sau suspensii, pot fi utilizate de exemplu prin injecție intramusculară, intratecală, epidurală, intraperitoneală, intravenoasă, și în special subcutanată. Agentul activ poate fi preparat sub formă de compoziție sterilă care poate fi dizolvată sau suspendată la momentul administrării utilizând apă sterilă, soluție salină, sau alt mediu de injectare steril adecvat.

Compozițiile pot fi administrate oral, sub formă de soluție sau suspensie sterilă, conținând alte substanțe dizolvate sau agenți de suspendare (de exemplu, suficientă soluție salină sau glucoză pentru a face soluția izotonică), săruri biliare, acacia, gelatină, sorbitan monoleat, polysorbate 80 (esteri oleat ai sorbitolului cu anhidridele acestora copolimerizați cu etilen oxid) și alții asemănători. Compozițiile pot fi de asemenea administrate oral, fie sub formă de compoziție lichidă, fie solidă. Compozițiile adecvate pentru administrare orală includ forme solide, cum ar fi pilule, capsule, granule, comprimate și pulberi, și forme lichide, cum ar fi soluții, siropuri, elixiruri, și suspensii. Formele utile pentru administrarea parenterală includ soluții, emulsii și suspensii sterile.

Acetil-leucina și compozițiile care o cuprind pe aceeași, pot fi ca alternativă administrate prin inhalare (de ex. intranasal). Compozițiile pot fi de asemenea formulate pentru uz topic. De exemplu, cremele sau unguentele pot fi aplicate pe piele.

Acetil-leucina poate fi încorporată într-un dispozitiv cu eliberare lentă sau întârziată. Asemenea dispozitive pot fi inserate, de exemplu, pe, sau sub piele, și medicamentul poate fi eliberat timp de săptămâni sau chiar luni. Asemenea dispozitive pot fi avantajoase când este necesar tratament pe termen lung cu acetil-leucina utilizată în conformitate cu dezvoltarea de față, și care ar necesita în mod normal administrare frecventă (de ex. cel puțin administrare zilnică).

Intr-una din concretizări, compoziția farmaceutică este sub formă de comprimat. În comprimate, agentul activ poate fi amestecat cu un vehicul, cum ar fi un purtător farmaceutic acceptabil, având proprietățile de comprimare necesare în proporții adecvate, și comprimat în forma și mărimea dorite. Comprimatele pot conține până la 99% din greutate agenți activi.

De exemplu, acetil-leucina, sau o sare farmaceutic acceptabilă a aceleiași, pot fi furnizate sub formă dozată solidă adecvată pentru administrare orală, notabil sub formă de comprimat.

Compozițiile farmaceutice sub formă dozată orală solidă, cum ar fi comprimatele, pot fi preparate prin orice metodă cunoscută în domeniul farmaciei. Compozițiile farmaceutice sunt preparate de obicei prin amestecarea acetil-leucinei, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, cu purtător farmaceutic convențional acceptabil.

Un comprimat poate fi formulat așa cum se cunoaște în domeniu. Tanganil®, de exemplu, include amidon de porumb, amidon pregelatinizat de porumb, carbonat de calciu, și stearat de magneziu ca excipienți. Aceiași, sau excipienți similari, de exemplu, pot fi utilizați în dezbăluirea de față.

Compoziția fiecărui comprimat de 700 mg Tanganil® este următoarea: 500 mg acetil-DL-leucină, 88 mg amidon de grâu, 88 mg amidon pregelatinizat de porumb, 13 mg carbonat de calciu și 11 mg stearat de magneziu. Aceleași comprimate, pot fi de exemplu utilizate în dezbăluirea de față.

Dezbăluirea de față descrie acetil-leucina, incluzând compoziții și utilizări ale acesteia, pentru tratarea unei LSD sau a unuia sau mai multor simptome ale unei LSD la un subiect care are nevoie de aceasta. Subiectul care are nevoie de aceasta poate avea un marker genetic, biochimic, sau altul similar identificabil ai unei LSD. De exemplu, markerul unei LSD poate fi un marker celular. Subiectul care are nevoie de aceasta se poate să fi fost diagnosticat ca având o LSD. De exemplu, subiectul se poate să fi fost diagnosticat cu o LSD în conformitate cu un marker genetic, biochimic, sau altul similar identificabil. Subiectul care are nevoie de aceasta se poate să fi fost diagnosticat ca având sau la risc de a avea o LSD. De exemplu, subiectul poate avea o predispoziție genetică la o LSD (de ex., subiectul poate să aibă unul sau mai mulți membri ai familiei cu o LSD). Subiectul care are nevoie de aceasta poate fi simptomatic (adică, are unul sau mai multe simptome asociate cu o LSD). Subiectul care are nevoie de aceasta poate fi asimptomatic. Ar trebui înțeles că termenii "simptomatic" și "asimptomatic" sunt utilizați cu referire la simptomele unei LSD. Subiecții care au un marker genetic, biochimic, sau altul similar identificabil al unei LSD, cum ar fi subiecții care au fost diagnosticați cu o LSD pe baza unui marker genetic, biochimic sau altul similar identificabil, dar care nu au simptome suplimentare ale bolii sunt incluși în sfera de cuprindere a "asimptomatic" pentru scopurile dezbăluirii de față.

După cum se utilizează aici, "tratarea unei LSD sau a unuia sau mai multor simptome ale unei LSD" și alții asemănători se referă la întârzierea debutului unei LSD sau a unuia sau mai multor simptome ale unei LSD, care ar fi altfel așteptate să se manifeste în conformitate cu progresul tipic al bolii, reducând severitatea unei LSD sau reducând severitatea unei, sau eliminând, unul sau mai multe simptome existente asociate cu o LSD, întârziind progresul unei LSD sau a unuia sau mai multor simptome ale unei LSD în timp, comparativ cu progresul tipic al bolii, și/sau inversarea progresului unei LSD sau a unuia sau mai multor simptome ale unei LSD în timp. "Tratarea unei LSD sau a unuia sau mai multor simptome ale unei LSD" se poate referi de asemenea la îmbunătățirea unui marker biochimic al unei LSD.

După cum se utilizează aici, "progresul tipic al bolii," "progresul tipic al bolii care ar fi de așteptat" și alții asemănători se referă la progresul tipic sau așteptat al unei LSD, al unuia sau mai multe simptome asociate cu o LSD, sau al unui marker biochimic al unei LSD față de subiectul netratat. Progresul tipic sau așteptat al bolii se poate baza, de exemplu, pe o scară, indice, notare, sau scor, cunoscute, sau pe alt test adecvat, pentru evaluarea progresului unei LSD, unuia sau mai multor simptome asociate cu o LSD, sau a unui marker biochimic al unei LSD, cum ar fi cei descriși aici. Scara, indicele, notarea, scorul, sau alt test adecvat pot corespunde progresului unei LSD global, sau progresului unuia sau mai multor simptome asociate cu LSD. De exemplu, progresul tipic sau așteptat al bolii se poate baza pe debutul sau severitatea tipice sau așteptate ale LSD sau ale unui simptom sau colecție de simptome asociate cu LSD. Progresul tipic sau așteptat al bolii poate fi determinat pe bază de subiect, sau se poate baza a ceea ce este tipic observat pentru, sau experimentat de, o colecție de subiecți afectați de LSD, cum ar fi o populație sau subpopulație de subiecți. Subpopulațiile pot include, de exemplu, subpopulațiile de același sex, de aceeași vârstă, cu același timp, sau cu timp similar de debut al unuia sau mai multor simptome, etc.

Intr-una din concretizări, "tratarea unei LSD sau a unuia sau mai multor simptome ale unei LSD" se referă la întârzierea debutului unei LSD sau a unuia sau mai multor simptome ale unei LSD, care ar fi altfel așteptate să se manifeste în conformitate cu progresul tipic al bolii. După cum se utilizează aici, "întârzierea debutului unei LSD sau al unuia sau mai multor simptome ale unei LSD" și alții asemănători se referă la creșterea timpului de, sau prevenirea, debutului unei LSD sau a unuia sau mai multor simptome ale LSD. De exemplu, se poate spune că debutul poate fi întârziat când timpul de manifestare a unei LSD sau a unuia sau mai multor simptome ale unei LSD ia cel puțin 5%

mai mult decăt cel observat în conformitate cu progresul tipic al bolii. Suplimentar de exemplu, o creștere a timpului cu cel puțin 10%, cel puțin 15%, cel puțin 20%, cel puțin 25%, cel puțin 30%, cel puțin 40%, cel puțin 50%, cel puțin 60%, cel puțin 70%, cel puțin 80%, cel puțin 90% sau cel puțin 100% este observată. Într-una din concretizări, subiectul este asimptomatic. Administrarea acetil-leucinei poate fi începută la momentul la care subiectul este asimptomatic, pentru a întârzia debutul unei LSD sau a unuia sau mai multor simptome ale unei LSD, care ar fi altfel așteptate să se manifeste în conformitate cu progresul tipic al bolii. Într-o altă concretizare, subiectul este simptomatic. Administrarea acetil-leucinei poate fi începută la momentul la care subiectul are unele simptome, pentru a întârzia debutul unuia sau mai multor simptome adiționale ale unei LSD, care ar fi altfel așteptate să se manifeste în conformitate cu progresul tipic al bolii. Subiectul care are nevoie de aceasta poate continua să primească tratamentul cu acetil-leucina în conformitate cu duratele descrise aici. Într-una din concretizări, tratamentul previne debutul unuia sau mai multor simptome ale LSD, care ar fi altfel așteptate să se manifeste în conformitate cu progresul tipic al bolii.

Într-una din concretizări, "tratarea unei LSD sau a unuia sau mai multor simptome ale unei LSD" se referă la reducerea severității unei LSD sau reducerea severității unei, sau eliminarea, unuia sau mai multor simptome existente asociate cu o LSD. Severitatea unei LSD sau a unuia dintre simptomul/ele existent/e poate fi evaluată utilizând o scară, indice, notare sau scor cunoscute, cum ar fi cele descrise ca exemple aici, sau un alt test adecvat pentru evaluarea severității. De exemplu, scara, indicele, notarea, scorul, sau alt test adecvat pot corespunde severității LSD global, sau severității unuia sau mai multor simptome asociate cu LSD. Într-una din concretizări, tratamentul îmbunătățește o asemenea evaluare față de o valoare sau grad caracteristice unui pacient simptomatic, la o valoare sau grad caracteristice unui pacient non-simptomatic.

Într-una din concretizări, "tratarea unei LSD sau a unuia sau mai multor simptome ale unei LSD" se referă la întârzierea progresului unei LSD sau al unuia sau mai multor simptome asociate cu o LSD în timp, comparativ cu progresul tipic al bolii, sau inversarea progresului unei LSD sau al unuia sau mai multor simptome asociate cu o LSD în timp. Timpul pentru care tratamentul întârzie sau inversează progresul poate coincide cu durata tratamentului așa cum a fost descris aici. Tratamentul poate întârzia sau inversa progresul pe o durată de, de exemplu, aproximativ șapte zile sau mai mult, aproximativ două săptămâni sau mai mult, aproximativ trei săptămâni sau mai mult, aproximativ o lună sau mai mult, aproximativ șase săptămâni sau mai mult, aproximativ șapte săptămâni sau mai mult sau aproximativ două luni sau mai mult. De exemplu, tratamentul întârzie sau inversează progresul pe o durată de aproximativ trei luni sau mai mult, aproximativ patru luni sau mai mult, aproximativ cinci luni sau mai mult sau aproximativ șase luni sau mai mult. Suplimentar de exemplu, întârzie sau inversează progresul pe o durată de aproximativ 1 an sau mai mult, aproximativ 2 ani sau mai mult, aproximativ 3 ani sau mai mult, aproximativ 4 ani sau mai mult, aproximativ 5 ani sau mai mult, sau aproximativ 10 ani sau mai mult. Tratamentul poate întârzia sau inversa progresul unei LSD sau al unuia sau mai multor simptome asociate cu LSD pe întreaga durată de viață a pacientului.

Într-una din concretizări, "tratarea unei LSD sau a unuia sau mai multor simptome ale unei LSD" se referă la întârzierea progresului unei LSD sau al unuia sau mai multor simptome ale unei LSD în timp, comparativ cu progresul tipic al bolii. După cum se utilizează aici, "întârziind progresul unei LSD sau al unuia sau mai multor simptome asociate cu o LSD în timp" și alții asemănători se referă la încetinirea și/sau oprirea progresului unei LSD sau al unuia sau mai multor simptome ale LSD (*de ex.*, încetinirea și/sau oprirea înrăutățirii sau creșterii severității unei LSD sau al unuia sau mai multor simptome ale LSD) în timp. Progresul bolii poate fi determinat, de exemplu, utilizând o scară, indice, notare sau scor cunoscute, cum ar fi cei descriși ca exemple aici, sau alte teste adecvate pentru evaluarea progresului. De exemplu, scara, indicele, notarea, scorul, sau alt test adecvat pot corespunde progresului unei LSD global, sau progresului unuia sau mai multor simptome asociate cu LSD. Într-una din concretizări, "întârziind progresul unei LSD sau al unuia sau mai multor simptome asociate cu o LSD" înseamnă că valoarea severității bolii unui subiect (de ex., severitatea globală sau severitatea unuia sau mai multor simptome) determinată printr-o scară, indice, notare, scor cunoscute, etc., sau un alt test pentru evaluarea severității, nu crește semnificativ (de ex., cel puțin rămâne substanțial constant). Într-una din concretizări, "întârziind progresul unei LSD sau al unuia sau mai multor simptome ale unei LSD" înseamnă să se împiedice subiectul de la a atinge, sau a crește, timpul necesar ca subiectul să atingă (de ex., să scadă nivelul unei severități crescătoare), o valoare a severității în conformitate cu o scară, indice, notare, scor, cunoscute, etc., sau cu alt test adecvat, pentru evaluarea progresului comparativ cu o valoare care corespunde progresului tipic al bolii. De exemplu, se poate spune că progresul este întârziat când timpul pentru a atinge o valoare a severității ia cu cel puțin 5% mai mult decât cel observat în conformitate cu progresul tipic al bolii. Suplimentar

de exemplu, o creștere a timpului cu cel puțin 10%, cel puțin 15%, cel puțin 20%, cel puțin 25%, cel puțin 30%, cel puțin 40%, cel puțin 50%, cel puțin 60%, cel puțin 70%, cel puțin 80%, cel puțin 90% sau cel puțin 100% este observată. Timpul în care tratamentul întârzie progresul unei o LSD sau a unuia sau mai multor simptome ale unei LSD poate coincide cu durata tratamentului așa cum a fost descris aici. Intra-una din concretizări, tratamentul întârzie progresul timp de cel puțin aproximativ trei luni, cel puțin aproximativ patru luni, cel puțin aproximativ cinci luni, sau cel puțin aproximativ șase luni. Intra-o altă concretizare, tratamentul întârzie progresul timp de cel puțin aproximativ 1 an, cel puțin aproximativ 2 ani, cel puțin aproximativ 3 ani, cel puțin aproximativ 4 ani, cel puțin aproximativ 5 ani, sau cel puțin aproximativ 10 ani. Tratamentul poate întârzia progresul pe întreaga durată de viață a pacientului.

Intra-una din concretizări, "tratarea unei LSD sau a unuia sau mai multor simptome ale unei LSD" se referă la inversarea progresului unei LSD sau a unuia sau mai multor simptome ale unei LSD în timp. După cum se utilizează aici, "inversarea progresului unei LSD sau al unuia sau mai multor simptome ale unei LSD în timp" și alții asemănători se referă la oprirea progresului și reducerea severității unei LSD sau al unuia sau mai multor simptome ale LSD în timp. Progresul bolii și severitatea pot fi determinate, de exemplu, utilizând o scară, indice, notare sau scor cunoscute, cum ar fi cei descriși ca exemple aici, sau un alt test adecvat pentru evaluarea progresului și severității LSD global, sau progresului și severității unuia sau mai multor simptome asociate cu LSD. Intra-una din concretizări, "inversarea progresului unei LSD sau al unuia sau mai multor simptome ale unei LSD în timp" înseamnă că valoarea severității bolii unui subiect (de ex., severitatea globală sau severitatea unuia sau mai multor simptome) determinată printr-o scară, indice, notare, scor cunoscute, etc., sau unui alt test adecvat, pentru evaluarea severității, îmbunătățește în timp (adică, arată o reducere a severității în timp). Timpul în care tratamentul inversează progresul unei LSD sau al unuia sau mai multor simptome ale unei LSD poate coincide cu durata tratamentului așa cum a fost descris aici. Intra-una din concretizări, tratamentul inversează progresul timp de cel puțin aproximativ trei luni, cel puțin aproximativ patru luni, cel puțin aproximativ cinci luni, sau cel puțin aproximativ șase luni. Intra-o altă concretizare, tratamentul inversează progresul timp de cel puțin aproximativ 1 an, cel puțin aproximativ 2 ani, cel puțin aproximativ 3 ani, cel puțin aproximativ 4 ani, cel puțin aproximativ 5 ani, sau cel puțin aproximativ 10 ani. Tratamentul poate inversa progresul pe întreaga durată de viață a pacientului.

Intra-una din concretizări, "tratarea unei LSD sau a unuia sau mai multor simptome ale unei LSD" se referă la îmbunătățirea la un subiect a unui marker biochimic al unei LSD (de ex., nivele crescute de metabolit/metaboliți de depozitare sau schimbări biochimice secundare care rezultă din etapa primară). Un marker biochimic este un semn al unei activități de boală și poate furniza indicații în desfășurare despre severitatea bolii și progresul acesteia în timp. Intra-una din concretizări, markerul biochimic este îmbunătățit în vederea unei valori de control. Intra-una din concretizări, markerul biochimic este ales dintre volumul lizozomal crescut și nivele crescute de glicosfingolipide (GSL). Intra-una din concretizări, markerul biochimic este volumul lizozomal crescut și tratamentul reduce volumul lizozomilor la subiect. Intra-una din concretizări, markerul biochimic este nivele crescute de glicosfingolipide (GSL) și tratamentul reduce nivelele de GSL la subiect. Intra-una din concretizări, tratamentul îmbunătățește un marker biochimic în timp. De exemplu, intra-una din concretizări, îmbunătățirea unui marker biochimic în timp înseamnă că tratamentul îmbunătățește un marker biochimic în timp către o valoare de control, previne progresul unui marker biochimic în timp, și/sau intarzie progresul unei markerul biochimic in timp comparativ cu progresul tipic al bolii. Timpul in care tratamentul îmbunătățește un marker biochimic poate coincide cu durata tratamentului așa cum a fost descris aici. Intra-una din concretizări, tratamentul îmbunătățește un marker biochimic pentru cel puțin aproximativ trei luni, cel puțin aproximativ patru luni, cel puțin aproximativ cinci luni, sau cel puțin aproximativ șase luni. Intra-o concretizare suplimentară, tratamentul îmbunătățește un marker biochimic pentru cel puțin aproximativ 1 an, cel puțin aproximativ 2 ani, cel puțin aproximativ 3 ani, cel puțin aproximativ 4 ani, cel puțin aproximativ 5 ani, sau cel puțin aproximativ 10 ani. Tratamentul poate îmbunătăți markerul biochimic pe întreaga durată de viață a pacientului.

Un "simptom" al unei LSD include orice manifestare clinică sau de laborator asociate cu o LSD și nu este limitat la ceea ce subiectul poate simți sau observa. Simptome așa cum au fost descrise aici includ, dar nu se limitează la, simptome neurologice și simptome psihiatrice. Exemple de simptome neurologice includ ataxia, alte tulburări de mișcare, cum ar fi hipokinezie, tremor, rigor sau distonie, tulburări oculare motorii centrale, cum ar fi paralizia privirii/mișcării sacadate sau neregulate a ochilor supranucleară verticală și orizontală, și deficite neurofiziologice, cum ar fi demența.

Exemple de simptome psihiatrice includ depresia, tulburări de comportament sau psihoză. Debutul altor simptome se poate situa de la naștere la stadiul de adult.

Progresul unei LSD sau al unuia sau mai multor simptome ale unei LSD în timp sau prin tratament poate fi monitorizat, de exemplu, utilizând unul sau mai multe teste obișnuite la două sau
5 mai multe momente de timp, și compararea rezultatelor. Progresul bolii și/sau severitatea acesteia pot fi evaluate, de exemplu, utilizând scara pentru evaluare și notare a ataxiei (SARA), indicele funcțional al ataxiei spinocerebeloase (SCAFI), scara de notare a ataxiei cooperativă internațională (ICARS), scara de notare scurtă a ataxiei (BARS), scara de notare modificată a dizabilității (mDRS), EuroQol 5Q-5D-5L (EQ-5D-5L), scara analogă vizuală (VAS), scara revizuită a inteligenței adultului Wechsler
10 (WAIS-R), scara revizuită a inteligenței pentru copii Wechsler IV (WISC-IV), evaluarea cognitivă Montreal (MoCA) sau alte teste adecvate. Pentru anumite LSDs, cum ar fi NPC, scoruri particulare au fost dezvoltate și validate în ultimele decade, de exemplu scorul severității clinice (CSS) și scorul incrementului anual al severității (ASIS) (*vezi* Yanjanin et al., "Linear Clinical Progression, Independent of Age of Onset, in Niemann-Pick Disease, De tip C," Am J Med Genet Part B 153B:132-140) și scara dizabilității NP-C cu 6 domenii modificată (scorul mDRS). De exemplu,
15 severitatea NPC a pacientului poate fi cuantificată prin atribuirea unei CSS, care evaluează variații parametri ai bolii (ambulație, crize, mișcarea ochilor, etc.) și dă fiecărui parametru un scor din 5. Un scor mai mare echivalează cu o severitate mai mare. ASIS cuantifică rata anuală a schimbării în CSS, calculată prin împărțirea CSS cu vârsta pacientului. Din acest punct de vedere, anumite scoruri din
20 aceste teste sunt caracteristice pentru pacienții LSD simptomatici și evidențiază progresul bolii și/sau severitatea acesteia.

Astfel, "tratarea unei LSD sau a unuia sau mai multor simptome ale unei LSD," de exemplu, poate fi echivalată cu obținerea unei evaluări îmbunătățite, cum ar fi cele descrise aici, a unui scor
25 SARA, SCAFI, ICARS, BARS, mDRS, EQ-5D-5L, VAS, WAIS-R, WISC-IV, CSS și/sau MoCA, sau un rezultat al unui alt test adecvat pentru caracterizarea unui subiect cu LSD. De exemplu, într-una din concretizări, "reducând severitatea unei LSD sau reducând severitatea unei, sau eliminând, unul sau mai multe simptome existente ale unei LSD" înseamnă îmbunătățirea scorului SARA, SCAFI, ICARS, BARS, mDRS, EQ-5D-5L, VAS, WAIS-R, WISC-IV, CSS și/sau MoCA, sau unui rezultat al
30 unui alt test de evaluare a severității, cum ar fi îmbunătățirea scorului sau rezultatului unei valori a severității caracteristică pentru un subiect simptomatic către o valoare caracteristică unui subiect non-simptomatic. Într-o altă concretizare, "întârziind progresul unei LSD sau a unuia sau mai multor simptome ale unei LSD" înseamnă că scorul SARA, SCAFI, ICARS, BARS, mDRS, EQ-5D-5L, VAS, WAIS-R, WISC-IV, CSS și/sau MoCA al unui subiect, sau al unui alt test care evaluează progresul,
35 nu crește semnificativ (de ex., cel puțin rămâne substanțial constant). Într-o concretizare suplimentară, "întârziind progresul unei LSD sau a unuia sau mai multor simptome ale unei LSD" înseamnă prevenirea unui scop SARA, SCAFI, ICARS, BARS, mDRS, EQ-5D-5L, VAS, WAIS-R, WISC-IV, CSS și/sau MoCA al unui subiect, sau unui rezultat al unui alt test adecvat pentru evaluarea progresului, de la a atinge, sau a crește, timpul luat pentru a atinge o valoare comparativ cu cel al
40 progresului tipic al bolii. Într-o altă concretizare, "inversarea progresului unei LSD sau a unuia sau mai multor simptome ale unei LSD în timp" înseamnă că scorul SARA, SCAFI, ICARS, BARS, mDRS, EQ-5D-5L, VAS, WAIS-R, WISC-IV, CSS și/sau MoCA al unui subiect sau un rezultat al unui alt test adecvat pentru evaluarea progresului, se îmbunătățește în timp (adică, arată o reducere a severității în timp).

De exemplu, pentru a evalua starea neurologică globală, mDRS, o scară cu patru domenii
45 (ambulație, manipulare, limbaj și înghițire), poate fi aplicată. Funcția cerebeloasă poate fi evaluată utilizând SARA, o scară clinică de notate cu opt articole (pas, ștanță, ședere, vorbire, funcție motorie și taxie; interval 0-40, unde 0 este cea mai bună stare neurologică și 40 cea mai rea), și SCAFI, cuprinzând timpul de plimbare 8-m (8MW; efectuat prin faptul că pacienții sunt făcuți să meargă de două ori cât de repede pot de la o linie la alta excluzând intoarcerea), testul 9-Hole-Peg-Test (9HPT) și
50 numărul repetițiilor "PATA" timp de 10 s. Îmbunătățirea subiectivă și calitatea vieții pot fi evaluate utilizând chestionarul EQ-5D-5L și VAS. Pentru a evalua funcția oculară, poate fi utilizată videoculografia tridimensională (EyeSeeCam) pentru a măsura viteza maximă a sacadelor, caștigul de urmărire netedă, viteza fazei lente maxime a nistagmusului evocat de privire (funcția de păstrare a privirii), viteza fazei lente maxime a nistagmusului optocinetic, și reflexul vestibulo-ocular orizontal. Pentru a evalua starea cognitivă, WAIS-R sau WISC-IV, și MoCA, care evaluează diferite domenii cognitive, incluzând atenția și concentrarea, funcțiile executive, memoria,
55 limbajul, capacitățile vizuoconstrucționale, gândirea conceptuală, și orientarea cu un maxim de 30 de puncte și un scor cut off de 26, pot fi utilizate. Specialistul din domeniu va ști cum să efectueze aceste teste și altele asemenea.

Acetil-leucina, sau o sare farmaceutic acceptabilă a aceleiași, poate fi administrată, de exemplu, într-o doză situată în intervalul de la aproximativ 500 mg la aproximativ 15 g pe zi sau situată în intervalul de la aproximativ 500 mg la aproximativ 10 g pe zi, cum ar fi situată în intervalul de la aproximativ 1,5 g la aproximativ 10 g pe zi, opțional pe cale orală solidă sau pe cale orală lichidă. Acetil-leucina, sau o sare farmaceutic acceptabilă a aceleiași, poate fi administrată, de exemplu, într-o doză în conformitate cu cea a Tanganil®, care este prescris la adulți într-o doză de la 1,5 g la 2 g pe zi, 3-4 comprimate în două doze, dimineața și seara.

Dacă un enantiomer este administrat, doza poate fi redusă în consecință. De exemplu dacă doar acetil-L-leucina sau dacă doar acetil-D-leucina este administrată, doza se poate situa de la aproximativ 250 mg la aproximativ 15 g pe zi, se poate situa de la aproximativ 250 mg la aproximativ 10 g pe zi, sau se poate situa de la aproximativ 250 mg la aproximativ 5 g pe zi, cum ar fi de la aproximativ 0.75 g la aproximativ 5g pe zi.

Intr-una din concretizări, doza administrată se poate situa de la aproximativ 1 g la aproximativ 15 g pe zi, de la aproximativ 1 g la aproximativ 10 g pe zi, sau de la aproximativ 1,5 g la aproximativ 7 g pe zi. It poate fi de la aproximativ 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, sau de la 14 g la aproximativ 15 g pe zi. Aceasta poate fi de la aproximativ 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 sau 9 g la aproximativ 10 g pe zi. Aceasta poate fi mai mult de aproximativ 1,5 g pe zi, dar mai puțin de aproximativ 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6 sau 5 g pe zi. Intr-una din concretizări, doza se poate situa de la aproximativ 4 g la aproximativ 6 g pe zi. Intr-o altă concretizare, doza se poate situa de la aproximativ 4 g la aproximativ 5 g pe zi. Intr-una din concretizări, doza este aproximativ 4,5 g pe zi. Într-una din concretizări, doza este aproximativ 5 g pe zi. Într-una din concretizări, aceste doze sunt administrate sub formă dozată orală solidă, notabil comprimate. Într-o altă concretizare, aceste doze sunt pentru acetil-leucina când este sub formă de racemic. Dozele pentru acetil-leucina cand este prezent un exces enantiomeric pot fi mai mici decât cele expuse aici, de exemplu, cu 50% mai mici. Intervalele de doză afirmate mai sus când sunt înjumătățite, sunt de asemenea cuprins explicit în dezvăluirea de față.

Doza totală zilnică poate fi distribuită pe administrări multiple, adică administrarea se produce de două sau de mai multe ori pe zi, pentru a obține o doză zilnică totală. Ca exemplu, numărul necesar de comprimate pentru a furniza doza totală zilnică a acetil-leucinei poate fi împărțită în două administrări (de exemplu, dimineața și seara) sau trei administrări (de exemplu, dimineața, prânz și seara). Fiecare doză poate fi administrată în mod adecvat cu sau fără alimente. De exemplu, acetil-leucina poate fi dozată cu aproximativ 1 sau aproximativ 2 ore înainte de mese, cum ar fi cel puțin aproximativ 20 minute, cel puțin aproximativ 30 minute, cel puțin aproximativ 40 minute, sau cel puțin aproximativ 1 oră înainte de mese, sau poate fi dozată cu aproximativ 1, aproximativ 2, sau aproximativ 3 ore după mese, cum ar fi a aștepta cel puțin aproximativ 20 minute, cel puțin aproximativ 30 minute, cel puțin aproximativ 1 oră, cel puțin aproximativ 1,5 ore, cel puțin aproximativ 2 ore, sau cel puțin aproximativ 2,5 ore după mese. De exemplu, o doză zilnică totală de 4,5 g acetil-DL-leucina poate fi administrată ca trei Tanganil® (sau echivalent comprimate înainte, cu, sau după micul dejun, trei comprimate suplimentare înainte, cu, sau după prânz, și trei comprimate suplimentare înainte, cu, sau după cină.

Administrarea acetil-leucinei în conformitate cu dezvăluirea de față poate fi începută înainte sau după ce un subiect este descoperit a avea un marker genetic, biochimic, sau altul similar identificabil al unei LSD, asemenea ca, in cazul primului, cand subiectul este suspectat ca avand sau este la risc de a avea o LSD. Administrarea poate fi începută la, sau în jurul timpului cand un subiect este descoperit a avea un marker genetic, biochimic, sau altul similar identificabil al unei LSD. Similar, administrarea poate fi începută înainte, la sau în jurul momentului, sau după ce un subiect este diagnosticat cu o LSD, cum ar fi înainte, la sau în jurul momentului, sau după ce un subiect este descoperit a avea un marker genetic, biochimic, sau altul similar identificabil al unei LSD. Administrarea acetil-leucinei poate fi începută atunci când subiectul este simptomatic sau asimptomatic. In particular, unul dintre avantajele tratamentului cu acetil-leucină în conformitate cu dezvăluirea de față, este acela că administrarea acetil-leucinei poate fi începută în timpul după ce un subiect este descoperit a avea un marker genetic și/sau biochimic al unei LSD dar înainte subiectul să arate simptome de LSD (altele decat markerul genetic și/sau biochimic, adică, subiectul este asimptomatic) sau înainte ca subiectul să arate unul sau mai mult simptome considerate marceje ale bolii. Tratamentul poate intarzia debutul unei LSD sau al unuia sau mai multor simptome asociate cu LSD, așa cum a fost descris aici. Tratamentul poate fi de asemenea continuat pentru o durată așa cum a fost descrisă aici.

După cum s-a discutat aici, un avantaj al tratamentului cu acetil-leucină, în conformitate cu dezvăluirea de față, este acela că acetil-leucina poate fi administrată pe o durată de timp îndelungată, de exemplu, întârzie sau chiar inversează progresul unei LSD sau al unuia sau mai multor simptome

ale unei LSD la un subiect comparativ cu progresul tipic al bolii. Durata tratamentului poate fi, de exemplu, aproximativ șapte zile sau mai mult, aproximativ două săptămâni sau mai mult, aproximativ trei săptămâni sau mai mult, aproximativ o lună sau mai mult, aproximativ șase săptămâni sau mai mult, aproximativ șapte săptămâni sau mai mult, sau aproximativ două luni sau mai mult. Într-una din concretizări, aceasta este aproximativ trei luni sau mai mult, aproximativ patru luni sau mai mult, aproximativ cinci luni sau mai mult sau aproximativ șase luni sau mai mult. Durata tratamentului poate fi aproximativ 1 an sau mai mult, aproximativ 2 ani sau mai mult, aproximativ 4 ani sau mai mult, aproximativ 5 ani sau mai mult, sau aproximativ 10 ani sau mai mult. Durata tratamentului poate fi pe întreaga durată de viață a pacientului.

Orice și toate, combinațiile de forme dozate, cantitate de doză, schemă de dozare și durată de tratament sunt luate în considerație și cuprinse de către invenție. Într-una din concretizări, doza este de la aproximativ 4 g la aproximativ 10 g pe zi, luată în una, două, sau trei administrări pe zi, pentru o durată de tratament de aproximativ două luni sau mai mult. Într-o altă concretizare, doza este mai mult de 4 g dar nu mai mult de 5 g pe zi, luată în, două, sau trei administrări pe zi, pentru o durată de tratament de aproximativ șase luni sau mai mult. Forma dozată poate fi o formă dozată solidă orală, notabil comprimate.

Compoziția farmaceutică poate fi utilizată ca monoterapie (de ex., utilizarea agentului activ singur) pentru tratarea unei LSD la un subiect. Ca alternativă, compoziția farmaceutică poate fi utilizată ca adjuvant, sau în combinație, cu, alte terapii, de ex., pentru tratarea unei LSD la un subiect.

Toate LSD, care pot fi clasificate în variate moduri, sunt în sfera de cuprindere a dezvăluirii de față. Într-una din concretizări, LSD este aleasă dintre oricare dintre boala de depozitare a glicogenului, mucopolizaharidoză, mucolipidoză, oligozaharidoză, lipidoză, sfingolipidoză, și boli de transport lizozomal.

Sfingolipidoza poate fi aleasă dintre oricare dintre boala Niemann-Pick de tip A/B, boala Gaucher de tipurile I, II, și III, boala Krabbe, boala Fabry, boala Schindler, ganglioziidoza GM1, boala Morquio B, ganglioziidoza GM2, leucodistrofia metacromatică, boala Farber, deficiența de sulfatază multiplă, deficiența de lipază acidă lizozomală și galactosialidoza. Într-una din concretizări, sfingolipidozele sunt alese dintre boala Niemann-Pick de tip A, ganglioziidoza GM1, boala Tay-Sachs, varianta AB a bolii Tay-Sachs, și boala Sandhoff.

Mucolipidoza poate fi aleasă dintre oricare dintre mucolipidoza I, mucolipidoza II, mucolipidoza III, și mucolipidoza IV. Într-una din concretizări mucolipidoza este mucolipidoza II sau mucolipidoza III.

Mucopolizaharidoza poate fi aleasă dintre oricare dintre MPS IH, MPS I H-S, MPS IS, MPS IIA, MPS IIB, MPS IIIA-D, MPS IVA, MPS VI, MPS VII și MPS IX. Într-una din concretizări, mucopolizaharidoza este MPS III sau MPS VII. Într-una din concretizări, mucopolizaharidoza este MPS IIIB.

Oligozaharidoza poate fi aleasă dintre oricare dintre beta-manozidoză, alfa-fucozidoză, și aspartilglucozaminurie. Într-una din concretizări, oligozaharidoza este aspartilglucozaminurie.

Lipidoza poate fi aleasă dintre oricare dintre lipofuscinozele ceroide neuronale (De tip de la I la X inclusiv), și boala Wolman.

Boala de depozitare a glicogenului poate fi selectată dintre boala Pompe cu debut la copil, boala Pompe cu debut târziu și boala Danon.

Bolile de transport lizozomal pot fi selectate dintre cistinoză, picnodisostoză, boala de depozitare a acidului sialic și boala de depozitare a acidului sialic liber infantilă.

LSD poate fi un efect primar al hidrolazei lizozomale, un defect de prelucrare post translațional al enzimelor lizozomale, un defect de trafic al enzimelor lizozomale, un defect al protecției enzimelor lizozomale, un defect al proteinelor lizozomale non enzimatice solubile, un defect de proteină transmembranară (non enzimă) sau un defect neclasificat.

Într-una din concretizări, LSD este aleasă dintre un defect al hidrolazei lizozomale primare. Defectele hidrolazei lizozomale primare includ, dar nu se limitează la, boala Tay-Sachs (defect de β -hexozaminidază A), boala Standhoff (defect de β -hexozaminidază A+B), boala Fabry (defect de α -galactozidază A), boala Krabbe (defect de β -galactozil ceramidază), Niemann-Pick de tip A și B (defect de sfingomielinază), leucodistrofia metacromatică (defect de arilsulfatază A), MPS IH (sindrom Hurler; defect de α -iduronidază), MPS IS (sindrom Scheie; defect de α -iduronidază), MPS IH-S (sindromul Hurler-Scheie; defect de α -iduronidază), MPS II (sindrom Hunter; defect de iduronat sulfatază), MPS IIIA (sindromul Sanfilippo A; defect de heparan sulfamidază), MPS IIIB (sindromul Sanfilippo B; defect de acetil α -glucozaminidază), MPS IIIC (sindromul Sanfilippo C; defect de acetil CoA: α -glucozaminid N-acetiltransferază), MPS IIID (sindrom Sanfilippo D; defect de N-acetil glucozain-6-sulfatază), MPS IV A (boala Morquio A; defect de acetil galactozamin-6-sulfatază), MPS

IVB (boala Morquio B; defect de β -galactozidază), MPS V (redenumita MPS IS), MPS VI (sindrom Maroteaux Lamy; defect de acetil galactozamin-4-sulfatază (arilsulfatază B)), MPS VII (sindrom Sly; defect de β -glucuronidază), MPS IX (defect de hialuronidază), boala Wolman/de depozitare a colesteril esterului (WD; defect de acid lipază), boala Pompe (De tip II; defect de α 1,4-glucozidază), aspartilglucozaminurie (defect de glicosilasparaginază), fucozidoză (defect de α -fucozidază), α -manozidoză (defect de α -manozidază), β -manozidoză (defect de β -manozidază), boala Schindler (defect de N-acetilgalactozaminidază), sialidoză/ML I (defect de α -neuraminidază), lipofuscinoză ceroidă neuronală infantilă (CLNi; defect de palmitoil protein tioesterază), lipofuscinoză ceroidă neuronală târzie (CLN2; defect de carboxipeptidază), ganglioziidoză GM1 infantilă precoce, ganglioziidoză GM1 infantilă târzie, ganglioziidoză GM1 infantilă la adult, boala Gaucher de tip 1 (Non-Neuronopatică), boala Gaucher de tip 2/3 (Neuronopatică), Lipofuscinoză ceroidă neuronală de tip 4 (CLN4; boala Kufs; NCL la adult; deficiență de palmotoil-protein tioesterază-1 (de tip A); deficiență de Catepsină F (de tip B)), Lipofuscinoză ceroidă neuronală de tip 10 (CLN10; deficiență congenitală de catepsină D), Picnodisostoză (defect de Catepsină K), boala Pompe cu debut infantil, boala Pompe cu debut tarziu, boala Farber (lipogranulomatoza Farber; deficiență de ceramidază; dismucopolizaharidoză fibrocitară; Lipogranulomatoză) și Galactosialidoză (defect de protein catepsină A protectoare, defect de PPCA). Într-una din concretizări, defectul de hidrolază lizozomală primară este ales dintre boala Tay-Sachs, boala Standhoff, Niemann-Pick de tip A, Niemann-Pick de tip B, lipofuscinoze ceroide neuronale, boala Gaucher, boala Fabry, boala Krabbe, ganglioziidoza GM1, ganglioziidoza GM2, leucodistrofia metacromatică, și boala Farber. Într-una din concretizări, defectul de hidrolază lizozomală primară defect este ales dintre boala Tay-Sachs, boala Standhoff, Niemann-Pick de tip A, Niemann-Pick de tip B, și GM1 ganglioziidoză.

Într-una din concretizări, LSD este aleasă dintre un defect de prelucrare a enzimelor lizozomale. Defectele de prelucrare post translațională ale enzimelor lizozomale includ, dar nu se limitează la, mucosulfatidoza (MSD; defect de sulfatază multiplă), MLII (boala celulei I; defect de N-acetil glucozamin fosforil transferază) și MLIII (polidistrofia pseudo-Hurler; defect de N-acetil glucozamin fosforil transferază).

Într-una din concretizări, LSD este aleasă dintre un defect de trafic al enzimelor lizozomale. Defect de trafic al enzimelor lizozomale include, dar nu se limitează la, mucolipidoza de tip II (boala celulei I; defect de N-acetil glucozamin fosforil transferază), mucolipidoza de tip IDA (polidistrofia pseudo-Hurler; defect de N-acetil glucozamin fosforil transferază defect) și mucolipidoza de tip IIIC.

Într-una din concretizări, LSD este un defect al protecției enzimelor lizozomale. Defect al protecției enzimelor lizozomale include, dar nu se limitează la, galactosialidoza (defect de protein catepsină A protectoare (PPCA)).

Într-una din concretizări, LSD este un defect al proteinelor lizozomale non enzimatiche solubile. Defect al proteinelor lizozomale non enzimatiche solubile include, dar nu se limitează la, deficiența de proteină GM2 activatoare (variante AB), deficiența de proteină activatoare a sfingolipidei (SAP).

Într-una din concretizări, LSD este un defect al proteinei transmembranare (neenzimatică). Defect al proteinei transmembranare (neenzimatică) include, dar nu se limitează la, boala Danon (defect de proteină 2 membranară asociată cu lizozomii (LAMP2)), NPC (defect de NPCi), cistinoza (defect de cistinozină), boala de depozitare a acidului sialic liber infantilă (ISSD; defect de sialină), boala Salla (depozitarea acidului sialic liber; defect de sialină), lipofuscinoza ceroidă neuronală juvenilă (CLN3, boala Batten), lipofuscinoza ceroidă neuronală la adult (boala Kufs; NCL la adult; deficiența de palmotoil-protein tioesterază-i (de tip A); deficiența de Catepsină F (de tip B)), lipofuscinoza ceroidă neuronală (NCL) (CLN6, CLN7, și CLN8) și mucolipidoza de tip IV (defect de mucolină).

Într-una din concretizări, LSD este un defect neclasificat. Defectele neclasificate includ, dar nu se limitează la, lipofuscinoza ceroidă neuronală (NCL) (CLN5 și CLN9).

LSD de tratat prin compozițiile și utilizările din invenție pot fi oricare dintre lipofuscinoza ceroidă neuronală, glicosfingolipidozele primare (adică boala Gaucher, Fabry, GM1, ganglioziidoza GM2, Krabbe și leucodistrofia metacromatică (MLD)), boala Farber și deficiența de sulfatază multiplă. Într-una din concretizări, LSD are o implicare semnificativă a sistemului nervos central (SNC). De exemplu, LSD poate fi selectată dintre NPC, boala Tay-Sachs, boala Standhoff, ganglioziidoza GM1 sau boala Fabry.

Într-una din concretizări, LSD este boala Niemann-Pick de tip A. Într-o altă concretizare, LSD este boala Niemann-Pick de tip B. Bolile Niemann-Pick sunt un grup eterogen de LSD autozomale recesive. Caracteristicile celulare obișnuite includ depozitare anormală a sfingomielinei (SM) în celulele fagocitare mononucleare și țesuturile parenchimatice, precum și

(hepto)splenomegalie. Dintre cele trei subgrupe principale (A-C), NPC (clasificate anterior ca NPC și NPD și apreciate acum ca boală unică) este clasificată ca LSD neuroviscerală fatală cauzată de acumularea anormală a colesterolului intracelular indusă de transport a colesterolului neesterificat în compartimentele endozomale/lizozomale. In afara SNC, caracteristicile celulare ale NPC includ

5 acumulare anormală de colesterol neesterificat și alte lipide (de ex. GLS) în compartimentele endozomale/lizozomale. Invers, nu există ridicare netă a colesterolului în SNC (deși are o distribuție modificată), dar există nivele ridicate mari de GLS. Neurodegenerarea progresivă este în particular caracterizată prin degenerare secvențială a neuronilor GABAergici Purkinje din cerebel, care

10 paralelizează debutul și progresul unei ataxii cerebeloase și al altor aspecte ale disfuncțiilor neurologice văzute în timpul NPC. Studiile genetice au arătat că boala NPC este cauzată de mutații în genele Npc1 sau Npc2. Legătura mecanică precisă dintre aceste două gene rămâne necunoscută, și rolurile funcționale ale acestor proteine rămâne enigmatic. NPC1 codifică o proteină care se întinde de-a lungul multimembranei a membranei limitatoare a endozomului/lizozomului tarziu, în timp ce NPC2 este o proteină de legare a colesterolului solubilă. Atunci când NPC1 este inactivat, sfingozina este prima lipidă de depozitat, sugerând că NPC1 joacă un rol în transportul sfingozinei de la lizozom, unde este generată în mod normal ca parte a catabolismului sfingolipidei. Sfingozina ridicată la rândul ei cauzează eliberare redusă a calciului din acest compartiment. Apoi aceasta previne fuziunea endozomului/lizozomului tarziu, care este un proces dependent de calciu, și produce acumularea secundară a lipidelor (colesterol, sfingomielină și glicosfingolipide) care sunt cargouri în tranzit către

20 calea endocitară târzie. Alte consecințe secundare ale inhibării funcției NPC1 includ endocitoză deficicientă și eșec de a curăța vacuolele autofage. S-a arătat că calea celulară NPC1/NPC2 este țintită de micobacterii patogene pentru a le promova supraviețuirea în endozomii târzi.

Boala Tay-Sachs este o boală ereditară fatală a metabolismului lipidelor, caracterizată în special în țesutul SNC, datorită deficienței de izozimă A a β -hexozaminidazei. Mutații ale genei HEXA, care codifică subunitatea α a β -hexozaminidazei, produc deficiența izozimei A. Tay-Sachs este un proto tip al unui grup de tulburări, gangliozidoza GM2, caracterizată printr-o degradare defectă a GM2 gangliozidei. GM2 gangliozida (gangliozida 2 monosialilată) se acumulează în neuroni începând deja în viața fetală.

Boala Sandhoff rezultă din deficiența de izozime A și B (bazic) ale β -hexozaminidazei. Mutațiile genei HEXB, care codifică subunitatea β a β -hexozaminidazei, cauzează deficiența de izozimă B.

GM1 gangliozidoza este cauzată de o deficiență de β -galactozidază, care are ca rezultat o depozitare lizozomală a GM1 gangliozidei (gangliozida monosialilată 1).

Boala Fabry este cauzată de o deficiență în α -galactozidază, care are ca rezultat depozitarea lizozomală a ceramid trihexozidei.

Intr-una din concretizări, LSD este aleasă dintre boala Tay-Sachs, variantă AB a bolii Tay-Sachs, boala Standhoff, boala Niemann Pick de tip A, mucopolipidoza II, mucopolipidoza III, MPS III, MPS VII, gangliozidoza GM1, și aspartilglucozaminurie. Într-una din concretizări, LSD este boala Sandhoff. Într-una din concretizări, LSD este boala Tay-Sachs. Într-una din concretizări, LSD este o variantă AB a bolii Tay-Sachs. Într-una din concretizări, LSD este mucopolipidoza de tip II. Într-una din concretizări, LSD este mucopolipidoza de tip III. Într-una din concretizări, LSD este GM1 gangliozidoză. Într-una din concretizări, LSD este MPS III. Într-una din concretizări, LSD este MPS VII. Într-una din concretizări LSD este boala Niemann Pick de tip A. Într-una din concretizări, LSD este aspartilglucozaminurie.

Intr-una din concretizări, acetyl-leucina, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, tratează pierderea de greutate, deteriorarea pasului și/sau deteriorarea funcției motorii asociate cu Niemann-Pick de tip A sau cu mucopolipidoza de tip II. De exemplu, acetyl-leucina, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, poate întârzia, debutul, reduce severitatea, sau elimina, sau intarzia, sau inversa, progresul unei pierderi în greutate, și/sau deteriorarea funcției motorii asociate cu Niemann-Pick de tip A sau cu mucopolipidoza de tip II. Într-una din concretizări, pierderea de greutate, deteriorarea pasului și/sau deteriorarea funcției motorii este asociată cu Niemann-Pick de tip A sau cu mucopolipidoza de tip II

Intr-una din concretizări, acetyl-leucina, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, tratează deteriorarea pasului, deteriorarea funcției motorii, și/sau mobilitatea redusă asociată cu boala Sandhoff. De exemplu, acetyl-leucina, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, poate întârzia debutul, reduce severitatea, sau elimina, sau intarzia sau inversa progresul unei deteriorări a pasului, deteriorări a funcției motorii, și/sau mobilitatea redusă asociate cu boala Sandhoff.

Intr-una din concretizări, acetyl-leucina, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia tratează coordonarea redusă, tremorul, mobilitatea redusă, tulburarea cognitivă, și/sau deteriorarea pasului

asociată cu boala Tay-Sachs. De exemplu, acetyl-leucina, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, poate întârzia debutul, reduce severitatea, sau elimina, sau întârzia sau inversa, progresul unei coordonări reduse, tremorului, mobilității reduse, tulburării cognitive, și/sau deteriorării pasului asociată cu boala Tay-Sachs.

5 Se furnizează de asemenea o utilizare pentru tratarea unei LSD sau a unuia sau mai multor
simptome ale unei LSD la un subiect care are nevoie de aceasta, utilizarea cuprinzând administrarea
unei cantități terapeutice eficiente a acetyl-leucinei, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, la
subiect. O "cantitate terapeutică eficientă" de agent este orice cantitate care, atunci când administrată la
10 subiect, este cantitatea de agent care este necesară pentru a produce efectul dorit, care, pentru
dezvăluirea de față, poate fi terapeutică și/sau profilactică. Doza poate fi determinată în conformitate
cu variații parametri, cum ar fi forma specifică a acetyl-leucinei utilizate; vârsta, greutatea și starea
pacientului de tratat, tipul de boală, calea de administrare și regimul cerut. Un medic va fi capabil să
determine calea de administrare cerută și doza pentru orice pacient particular. De exemplu, o doză
zilnică poate fi de la aproximativ 10 la aproximativ 225 mg per kg, de la aproximativ 10 la
15 aproximativ 150 mg per kg, sau de la aproximativ 10 la aproximativ 100 mg per kg greutate corporală.

Se dezvăluie de asemenea o trusă pentru tratarea unei LSD la un subiect care are nevoie de
aceasta (de ex., un subiect având, suspectat de a avea, sau la risc de a avea, o LSD), cuprinzând un
mijloc pentru diagnosticul sau prognosticul unei LSD, și acetyl-leucina sau o sare farmaceutic
acceptabilă a acesteia.

20 Mijlocul pentru diagnosticul sau prognosticul unei LSD poate include un agent de legare
specific, o sondă, primer, pereche sau combinație de primei, o enzimă sau anticorp, incluzând un
fragment de anticorp, care este capabil de a detecta sau ajuta detecția unei LSD așa cum a fost definită
aici. Trusa poate cuprinde LysoTracker®, care este un marker fluorescent și este disponibilă în comerț
de la Invitrogen și de asemenea Lonza. LysoTracker® poate fi albastru, albastru-alb, galben, verde
25 sau roșu.

Trusa de asemenea cuprinde acetyl-leucina sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, așa
cum a fost definit aici. Trusa poate cuprinde suplimentar tamponuri sau soluții apoase. Trusa pot
cuprinde suplimentar instrucțiuni pentru utilizarea acetyl-leucinei sau o sare farmaceutic acceptabilă a
acesteia în utilizarea invenției.

30 Într-o concretizare suplimentară, este dezvăluită acetyl-leucina, sau o sare farmaceutic
acceptabilă a acesteia, pentru utilizare în furnizarea neuroprotecției la un subiect având, suspectat de a
avea, sau la risc de a avea, o LSD.

"Neuroprotecție" și termenii înrudiți, după cum se utilizează aici, se referă la prevenirea,
încetinirea, și/sau inversarea progresului unei neurodegenerări, incluzând, dar nelimitându-se la,
35 pierderea progresivă a structurii neuronale, pierderea progresivă a funcției neuronale, și/sau moartea
neuronale progresivă. Furnizarea de neuroprotecție poate avea ca rezultat întârzierea debutului unei
LSD sau a unuia sau mai multor simptome ale unei LSD care ar fi altfel așteptate să se manifeste în
conformitate cu progresul tipic al bolii, reducând severitatea unei LSD sau reducerea severității unei,
sau eliminarea, unuia sau mai multor simptome existente asociate cu o LSD, întârzierea progresului
40 unei LSD sau al unuia sau mai multor simptome ale unei LSD în timp comparativ cu progresul tipic al
bolii, și/sau inversarea progresului unei LSD sau al unuia sau mai multor simptome ale unei LSD în
timp. Timpul în care neuroprotecția este furnizată poate coincide cu durata tratamentului așa cum a
fost descris aici. Tratamentul poate furniza neuroprotecție pe o durată de, de exemplu, aproximativ
45 șapte zile sau mai mult, aproximativ două săptămâni sau mai mult, aproximativ trei săptămâni sau mai
mult, aproximativ o lună sau mai mult, aproximativ șase săptămâni sau mai mult, aproximativ șapte
săptămâni sau mai mult sau aproximativ două luni sau mai mult. Suplimentar de exemplu, tratamentul
furnizează neuroprotecție pe o durată de aproximativ trei luni sau mai mult, aproximativ patru luni sau
mai mult, aproximativ cinci luni sau mai mult sau aproximativ șase luni sau mai mult. Într-o altă
concretizare, furnizează neuroprotecție pe o durată de aproximativ 1 an sau mai mult, aproximativ 2
50 ani sau mai mult, aproximativ 3 ani sau mai mult, aproximativ 4 ani sau mai mult, aproximativ 5 ani
sau mai mult, sau aproximativ 10 ani sau mai mult. Tratamentul poate furniza neuroprotecție pe
întreaga durată de viață a pacientului.

După cum este evidențiat în exemple, inventatorii cred că acetyl-leucina acționează ca agent
neuroprotector și astfel inhibă neurodegenerarea care ar fi de așteptat să se manifeste altfel.

55 Într-una din concretizări, există utilizarea de furnizare de neuroprotecție la un subiect având,
suspectat de a avea, sau la risc de a avea, o LSD, utilizarea cuprinzând administrarea unei cantități
terapeutice eficiente a acetyl-leucinei, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, la subiect.

Se dezvăluie de asemenea o trusă de furnizare de neuroprotecție la un subiect având, suspectat de a avea, sau la risc de a avea, o LSD, trusa cuprinzând un mijloc pentru diagnosticul sau prognosticul unei LSD, și acetil-leucina sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia.

5 Dezvăluirea de față suplimentar include utilizarea acetil-leucinei, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, ca agent neuroprotector la un subiect având, suspectat de a avea, sau la risc de a avea, o LSD.

Toate caracteristicile descrise aici (incluzând orice revendicare insoțitoare, rezumat și desene), și/sau toate etapele oricărei metode dezvăluite, pot fi combinate cu oricare dintre aspectele de mai sus în orice combinație, cu excepția combinațiilor în care cel puțin unele asemenea caracteristici și/sau etape sunt mutual exclusive.

Exemple

Invenția va fi acum explicată în detaliu suplimentar în următoarele exemple, care demonstrează utilitatea acetil-leucinei în tratarea unei LSD la un subiect și furnizarea neuroprotecției la subiectul menționat.

15 Exemplul 1

Metodele de studiu pe șoarece in vivo

Modelul pe șoarece

Acest studiu a utilizat un model autentic de șoarece de NPC, șoarecele *Npc1^{-/-}* (BALB/cNctr-*Npc1^{m1N/J}*), care este nul pentru proteina NPC1 și prezintă toate marcajele bolii clinice (Loftus, 1997).

20 Această tulpină mutantă a luat naștere spontan, și durata de viață a acesteia se poate situa la 10-14 săptămâni și de aceea are un curs al bolii mai acut decât vasta majoritate a pacienților. Șoarecele mutant a fost exploatat cu succes, nu doar pentru determinarea ontogeniei bolii și a mecanismelor patologice de bază, ci de asemenea pentru evaluarea terapiilor experimentale. Analizele utilizând acești șoareci au fost realizate la nivelul întregului animal, la nivel celular și molecular

25 (Baudry, 2003; Smith, 2009; Cologna, 2014; Cologna, 2012). Este cel mai intensiv model de NPC studiat.

Înainte de aproximativ vârsta de 4-5 săptămâni șoarecii *Npc1^{-/-}* nu au semne discernabile care să indice boala, care să îi distingă de frații lor de tip sălbatic. Primele indicații ale deficitului comportamental, cum ar fi tremorul și pasul ataxic, apar din săptămânile 5-6; din săptămânile 7-8 defectele coordonării motorii devin mai evidente, și din 9-10 săptămâni ataxia este avansată și însoțită de pierdere de greutate și stare proastă a blăni, deoarece hrănirea și băutul de apă devin dificile (aplicate punctele finale umane) (Smith, 2009).

Frații lor de tip sălbatic (*Npc1^{+/+}*) au fost utilizați ca și control.

Protocolul de tratament

35 Un grup de șoareci *Npc1^{-/-}* și un grup de *Npc1^{+/+}* au fost tratați cu 0,1 g/kg acetil-DL-leucina, furnizată amestecată în hrana șoarecilor, de la înțarcare (trei săptămâni). Grupe separate de șoareci *Npc1^{-/-}* și *Npc1^{+/+}* au fost lăsați netratați, ca și controale.

Starea blăni

40 Starea blăni șoarecilor *Npc1^{-/-}*, cu și fără tratament cu acetil-DL-leucină, a fost comparată prin observația simplă a șoarecilor la vârsta de nouă săptămâni.

Datele de greutate

Animalele au fost cântărite de două ori pe săptămână. Greutățile au fost mediate (media) pentru toți șoarecii din fiecare grupă, și comparate.

Analiza pasului

45 Analiza pasului a fost realizată pe șoareci la opt săptămâni utilizând un sistem CatWalk® 15.0 în conformitate cu instrucțiunile fabricantului (Noldus, Nottingham, UK). Cinci executări au fost realizate per animal.

Parametrii CatWalk® măsurați au fost:

1. Media stutului în picioare: durata/duratele medii/medii ale labelor în contact cu placa de sticlă;
2. Ciclul pașilor: durata/duratele dintre două contacte consecutive ale aceleiași labe;
3. Ciclul datoriei: procentul de timp al labelor în contact cu placa comparativ cu timpul până la completarea unui ciclu al pașilor;
4. Secvența pasului (AB): procentul de timp petrecut mergând în model alternativ LF-RH-RF-LH (LF: stanga față; RH: dreapta spate; RF: dreapta față; LH stânga spate);
5. Cadența: pași per secundă într-un studiu;
6. Sprijinul diagonal: procentul de timp cu contact simultan al labelor diagonale cu placa de sticlă (RF&LH sau RH&LF).

Analiza funcției motorii

Analiza funcției motorii a fost realizată pe șoareci la opt și nouă săptămâni utilizând un Open Field Activity Monitor în conformitate cu instrucțiunile fabricantului (Linton Instruments, Amlogger Software). Fiecare șoarece a fost plasat într-o cușcă de sticlă cu așternut, și analizat timp de cinci minute. Redresările au fost numărate manual.

5 Parametrii funcției motorii măsurați au fost:

1. Creșterea centrului: șoarecii se ridică pe labele din spate nesprîjiniți
2. Ridicarea: șoarecii se ridică pe labele din spate cu și fără sprijinul pereților cuștii;
3. Activitatea: mișcare regulată a animalului, incluzând mersul;
4. Numărul de la față la spate (FR): mișcarea animalului de la partea din față la partea din spate a
- 10 cuștii;
5. Timpul activ: durata (s/min) de activitate indiferent de mișcare;
6. Timpul mobil: durata (s/min) de mobilitate;
7. Timpul de ridicare pe picioarele din spate: durata oricărei ridicări pe labele din spate.

15 Rezultate

15 Starea blăni

Figura 1B arată un șoarece netratat *Npc1^{-/-}* cu vârstă egală. Șoarecii *Npc1^{-/-}* au fost observați ca având o stare a blăni slabă la vârsta de nouă săptămâni, deoarece hrănirea și băutul apei au devenit dificile (vezi Figura 1B).

20 Prin contrast distinct, Figura 1A arată un șoarece *Npc1^{-/-}* tratat cu acetil-DL-leucină de la înțarcare. Șoarecii *Npc1^{-/-}* tratați cu acetil-DL-leucină au avut o blană netedă și lucioasă, reminescentă de la frații de tip sălbatic (*Npc1^{+/+}*) (vezi Figura 1A).

Datele de greutate

25 După cum se poate vedea din Figura 2A, șoarecii de tip sălbatic (*Npc1^{+/+}*) au câștigat în greutate progresiv pe durata studiului, adică de la trei săptămâni la 10 săptămâni. Suplimentar, Figura 2A arată greutatea medie per grupă de șoarece la fiecare moment de timp (*Npc1^{-/-}* netratat, n = 1; *Npc1^{-/-}* acetil-DL-leucină 0,1 g/kg, n = 3; *Npc1^{+/+}* netratat, n = 3; *Npc1^{+/+}* acetil-DL-leucină 0,1 g/kg, n = 2).

Tratamentul cu acetil-DL-leucină nu a avut efect semnificativ asupra câștigului de greutate.

30 Șoarecii *Npc1^{-/-}* inițial au câștigat în greutate, în mare parte în aceeași manieră ca și controalele *Npc1^{+/+}*. Cu toate acestea, șoarecii *Npc1^{-/-}* au început apoi să piardă greutate de la șase săptămâni. La finalul studiului (10 săptămâni), șoarecii au cântărit aproape la fel ca la patru săptămâni.

Tratamentul cu acetil-DL-leucină a întârziat aceste simptome de pierdere de greutate până la două săptămâni comparativ cu grupa netratată.

35 O comparație a schimbării greutății la șoarecii *Npc1^{-/-}* mice, cu și fără tratament cu acetil-DL-leucină, este prezentată în Figura 2B. În particular, Figura 2B arată schimbarea greutății (%) per grupă de șoarece la fiecare moment de timp pentru fiecare șoarece *Npc1^{-/-}* doar. Efectul benefic al tratamentului cu acetil-DL-leucină în întârzierea pierderii de greutate este clar evident din această figură.

40 Analiza pasului

45 Rezultatele analizei pasului sunt prezentate în Figura 3. Datele de sprijin diagonal, cadență și secvență a pasului sunt prezentate în Figurile 3A - 3C, respectiv. Figurile 3D și 3E arată datele labei din față (FP) (media statului în picioare și ciclul pașilor în Figura 3D; ciclul datoriei în figura 3E). Figurile 3F și 3G arată datele pentru laba din spate (HP) (media statului în picioare și ciclul pașilor în figura 3F; ciclul datoriei în figura 3G). Datele sunt prezentate ca medie ± SEM. n=3 pentru *Npc1^{+/+}* netratat, n=2 pentru *Npc1^{+/+}* tratat, n=1 pentru *Npc1^{-/-}* netratat (de aceea nu a fost realizată nici o analiză statistică), n=3 pentru *Npc1^{-/-}* tratat.

Prima bară din fiecare grafic arată proprietățile pasului șoarecilor de tip sălbatic (*Npc1^{+/+}*).

50 A doua bară din fiecare grafic arată proprietățile pasului la șoarecii de tip sălbatic (*Npc1^{+/+}*) tratați cu acetil-DL-leucină. Nu a existat nici o diferență semnificativă în ceea ce privește proprietățile pasului între acești șoareci și frații lor netratați.

55 A treia bară din fiecare grafic proprietățile pasului unui șoarece *Npc1^{-/-}*. Global, acest șoarece a prezentat un pas slab comparativ cu șoarecii *Npc1^{+/+}*. Șoarecele a petrecut extrem de puțin timp, dacă a petrecut, în sprijin diagonal (Figura 3A) sau secvență a pașilor (Figura 3C), și funcția labelor din spate în media statului în picioare (Figura 3F) și ciclul datoriei (Figura 3G) a fost de asemenea drastic împiedicată.

A patra bară din fiecare grafic arată proprietățile pașilor șoarecilor *Npc1^{-/-}* tratați cu acetil-DL-leucină. Acești șoareci au demonstrat un pas semnificativ îmbunătățit comparativ cu frații lor netratați. De fapt, aceștia au prezentat proprietăți similare cu cele de la șoarecii *Npc1^{+/+}*.

Analiza funcției motorii

Analiza la opt săptămâni nu a relevat nici o diferență a proprietății funcției motorii între $Npc1^{-/-}$ și șoarecii de tip sălbatic ($Npc1^{+/+}$) (datele nearătate).

Până în nouă săptămâni, cu toate acestea, defectele coordonării motorii au devenit evidente.

5 Rezultatele analizei funcției motorii la nouă săptămâni sunt prezentate în Figura 4. Creșterea centrului, activitatea, ridicarea pe labele din spate și numărul de la partea din față la cea din spate (FR) sunt prezentate în Figurile 4A - 4D, respectiv. Timpul activ, timpul mobil, timpul de creștere și numărul total de creștere manual sunt prezentate în Figurile 4E - 4H, respectiv. Datele sunt prezentate ca medie \pm SEM. $n=3$ pentru $Npc1^{+/+}$ netratat, $n=2$ for $Npc1^{+/+}$ tratat, $n=1$ pentru $Npc1^{-/-}$ netratat (de
10 aceea nu a fost realizată nici o analiză statistică), $n=3$ pentru $Npc1^{-/-}$ tratat.

Prima bară din grafic arată proprietățile funcției motorii a șoarecilor de tip sălbatic ($Npc1^{+/+}$).

15 A doua bară din fiecare grafic arată proprietățile funcției motorii a șoarecilor de tip sălbatic ($Npc1^{+/+}$) tratați cu acetil-DL-leucină. Nu a existat nici o diferență semnificativă a proprietăților funcției motorii între acești șoareci și frații lor netratați.

A treia bară din fiecare grafic arată proprietățile funcției motorii la un șoarece $Npc1^{-/-}$. Global, acest șoarece a arătat funcție motorie slabă comparativ cu șoarecii $Npc1^{+/+}$. Șoarecele a petrecut extrem de puțin timp, dacă a petrecut, ridicându-se pe labele din spate (panoul H), în special pe labele din spate nesprijinit (panoul A).

20 A patra bară din fiecare grafic arată proprietățile funcției motorii a șoarecilor $Npc1^{-/-}$ tratați cu acetil-DL-leucină. Acești șoareci au demonstrat o funcție motorie semnificativ îmbunătățită comparativ cu frații lor netratați. De fapt, eu au arătat proprietăți similare ale funcției motorii cu șoarecii $Npc1^{+/+}$.

Durata de viață

25 A fost de asemenea observată că tratamentul șoarecilor $Npc1^{-/-}$ cu acetil-DL-leucină (0,1 g/kg de la vârsta de 3 săptămâni) este asociat cu o creștere statistic semnificativă a duratei de viață (Figura 5). Aceste date indică suplimentar efectul acetil-leucinei în intarzierea debutului bolii.

Concluzie

30 Acolo unde șoarecii $Npc1^{-/-}$ au avut o indicație discernabilă a bolii care i-a distins de frații lor de tip sălbatic de la 5-6 săptămâni, frații $Npc1^{-/-}$ tratați cu acetil-DL-leucină de la înțarcare nu au prezentat asemenea simptome până la două sau mai multe săptămâni mai târziu. Tratamentul șoarecilor $Npc1^{-/-}$ cu acetil-DL-leucină a întârziat debutul și progresul simptomelor NPC și a arătat dovezi de neuroprotecție.

Exemplul 2**Metode**

35 O linie de celule de fibroblaști de la un pacient cu NPC a fost tratată timp de 3 zile cu N-acetil-DL-leucină (1 mM) și volumul relativ al lizozomilor a fost cuantificat prin LysoTracker, un colorant fluorescent care se acumulează în organelle acide. Fluorescența LysoTracker crescută este indicativă a unei creșteri a mărimii lizozomilor și/sau a numărului acestora, și este o marcă a celulelor
40 cu NPC.

Adițional, fibroblaști derivați de la pacienți cu Niemann-Pick A (NPA), mucopolidoza de tip II (MLII), mucopolizaharidoza de tip IIIB (MPS IIIB), aspartilglucozaminuria, mucopolidoza de tip IIIA (MLIIIA), și mucopolizaharidoza de tip VII (MPS VII) au fost tratați cu acetil-DL-Leucină (1 mM) timp de 6 zile și volumul lizozomilor cuantificat prin LysoTracker.

Rezultate

45 Tratamentul fibroblaștilor derivați de la un pacient cu NPC de severitate clinică medie cu 1 mM N-acetil-DL-leucină a fost asociat cu o scădere semnificativă a fluorescenței LysoTracker, ceea ce indică volumul lizozomilor scăzut în timp (Figura 6A). Aceste descoperiri au fost replicate în fibroblaștii obținuți de la pacienți cu NPC adiționali cu severitate clinică variabilă care au fost tratați
50 cu 1 mM N-acetil-DL-leucină timp de 72 ore (Figura 6B).

Fibroblaștii derivați de la pacienți cu NPA, MLII, MPS IIIB, aspartilglucozaminuria, MLIIIA, și MPS VII au fost observați a avea nivele ridicate ale fluorescenței LysoTracker în raport cu controalele de tip sălbatic cu aceeași vârstă (Figurile 6C-6H). Acest fapt indică apariția lizozomilor măriți ca rezultat al depozitării lipidelor, comparativ cu fibroblaștii de la indivizii sănătoși.
55 Tratamentul cu acetil-leucină a fost asociat cu o reducere statistic semnificativă a fluorescenței LysoTracker față de nivelul de control la fibroblaștii NPA, MLII, și MPS IIIB în raport cu fibroblaștii netratați NPA, MLII, și MPS IIIB, respectiv (Figurile 6C-6E), și a fost asociat cu o tendință de reducere a fluorescenței LysoTracker față de nivelul de control la fibroblaștii cu aspartilglucozaminurie, MLIIIA, și MPS VII în raport cu fibroblaștii netratați cu

aspartilglucozaminurie, MLIIIA, și MPS VII, respectiv (Figurile 6F-6H). Reducerea fluorescenței LysoTracker a indicat o scădere a volumului lizozomilor (Figurile 6C-6H). Datele prezentate în Figurile 6A - 6D arată rezultatele tratamentului pentru fiecare linie de celule, respectiv, cu volumul lizozomilor exprimat ca număr de ori de schimbare în raport cu fibroblaștii netratați de tip sălbatic.

5 Asteriscurile (*/***) indică valorile p de ($<0,05/0,001$) față de fibroblaștii de boală netratați.

Concluzie

Tratamentul cu N-acetil DL-leucină a fost asociat cu rectificarea depozitării lizozomale deranjate, prin reducerea volumul lizozomilor, și astfel a corectat direct un fenotip al acestor tulburări de depozitare lizozomală. Aceste boli reprezintă clase diferite de LDS, și astfel aceste rezultate

10 sprijină suplimentar utilizarea efectului acetil-leucinei față de un interval larg de tulburări de depozitare lizozomală.

Exemplul 3

Boala Sandhoff este o tulburare care poate rezulta din moștenirea recesivă autozomală a mutațiilor genei HEXB, care codifică subunitatea beta a beta-hexozaminidazei. Ca rezultat,

15 gangliozida GM2 nu se mai degradează, și se acumulează în lizozomi în celulele periferiei și în sistemul nervos central (SNC).

Acest studiu a utilizat un model de șoarece cu boala Sandhoff, șoarecele *Hexb^{-/-}*, așa cum a fost descris în Jeyakumar et al. (Jeyakumar, M. et al. (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96: 6388-6393).

20 Șoarecii de tip sălbatic (*Hexb^{+/+}*) au fost utilizați ca și controale.

Durata de viață

Tratamentul cu acetil-DL-Leucină a fost asociat cu o creștere statistic semnificativă a duratei de viață a șoarecelui Sandhoff (Figura 7A). În figura 7A, acetil-leucină-tratații au fost tratați cu 0,1 g/kg acetil-leucină de la vârsta de 3 săptămâni. Asteriscurile (*) indică o valoare p de $<0,05$ vs de șoarecii sandhoff netratați. Datele sunt o medie a $n=6$ șoareci per grup. Fără tratament, timpul median de supraviețuire a șoarecilor sandhoff a fost 112 zile. Tratamentul cu acetil-leucină (0,1 g/kg greutate corporală până la vârsta de 3 săptămâni) a crescut durata medie de viață la 120 zile.

25

Funcția motorie

Tratamentul șoarecilor Sandhoff cu acetil-leucină a dat naștere la îmbunătățiri ale funcției motorii, așa cum a fost indicat de studiile de încrucișarea barelor și ciclul pașilor.

30

Testul trecerii barelor

Testul de trecere a barelor este o metodă de evaluare a funcției motorii la șoareci, în care șoarecele este plasat atârând de centrul unei bare orizontale de etichete din față. Un șoarece de tip sălbatic cu funcție motorie normală va fi capabil să-și folosească etichete din spate, și prin aceasta să se miște către una dintre platformele de la fiecare capăt al barei, și prin aceasta să termine testul.

35

Un șoarece Sandhoff netratat poate termina testul până la aproximativ 11 săptămâni. După acest moment de timp, funcția motorie și mobilitatea/folosirea etichetelor din spate s-au deteriorat la punctul la care șoarecele nu poate completa testul, și va cădea de pe bară pe suprafața de dedesubt.

Tratamentul modelului de șoarece Sandhoff cu acetil-DL-leucină (0,1 g/kg greutate corporală de la vârsta de 3 săptămâni) a fost asociat cu funcție motorie îmbunătățită și mobilitatea/folosirea etichetelor din spate așa cum au fost evaluate prin testul trecerii barelor (Figura 7B). În figura 7B, tratamentul cu acetil-leucină la 0,1g/kg greutate corporală a fost furnizat de la vârsta de 3 săptămâni. Șoarecii Sandhoff tratați cu acetil leucină și-au păstrat capacitatea de a completa testul până la vârsta de 13 săptămâni (inclusiv). Datele prezentate sunt o medie a 6 șoareci per grup. Șoarecii Sandhoff tratați și-au păstrat capacitatea de a termina testul până la vârsta de 3 săptămâni (inclusiv).

40

45

Ciclul pașilor

Ciclul pașilor este lungimea timpului care este necesară în timpul locomoției de la momentul la care o labă părăsește pământul, până la momentul următoarei ocazii.

Timpul ciclului pașilor a fost evaluat la 12 săptămâni la modelul de șoareci sandhoff netratați și tratați cu acetil-leucină. Tratamentul cu acetil-leucină a constatat în 0,1g/kg greutate corporală acetil-leucină de la vârsta de 3 săptămâni.

50

Tratamentul modelului de șoareci sandhoff cu acetil-leucină a fost asociat cu un timp al ciclului pașilor picioarelor din față semnificativ mai rapid ($p<0,05$ vs șoarecii SH netratați), un timp al ciclului pașilor picioarelor din spate semnificativ mai rapid ($p<0,01$ vs șoarecii SH netratați) și un timp al ciclului pașilor mediu semnificativ mai rapid ($p<0,001$ vs șoarecii SH netratați) (Figura 7C). În figura 7C, tratamentul cu acetil-leucină de 0,1 g/kg greutate corporală a fost furnizat de la vârsta de 3 săptămâni. Ciclul pașilor din față se referă la etichetele din față ale șoarecelui, ciclul pașilor din spate la etichetele din spate ale șoarecelui, și ciclul pașilor mediu ia în considerație toate membrele șoarecelui.

55

Asteriscurile (**/**) indică valorile pe ale $<0,05/0,01/0,001$ versus șoarecii Sandhoff netratați. Datele prezentate sunt media \pm Stdev.

Astfel, tratamentul cu acetyl-leucină a fost asociat cu un ciclul pașilor mai rapid la modelul de șoarece Sandhoff, care poate indica îmbunătățirea funcției motorii.

5 Concluzii

Aceste studii demonstrează că tratamentul cu acetyl-leucină al unui model de șoarece cu boala Sandhoff poate produce îmbunătățiri ale funcției motorii așa cum este evaluat prin două experimente independente, precum și la o durată de viață semnificativ crescută.

10 Exemplul 4

Gangliozidozele GM2 sunt un grup de tulburări de depozitare lizozomală de la defecte ale activității β -hexozaminidazei. Grupa cuprinde boala Tay-Sachs, boala Standhoff, și varianta AB a bolii Tay-Sachs.

Fibroblaștii derivați de la pacienți cu GM2 (Boala Tay-Sachs, boala Standhoff, și varianta AB a bolii Tay-Sachs) și controale sănătoase au fost tratați cu acetyl-DL-leucină (1 mM timp de 6 zile) înainte de extracția și cuantificarea nivelelor de glicosfingolipide (GSL) prin cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPLC).

În absența tratamentului, Fibroblaștii derivați de la toate trei varietățile de GM2 gangliozidoză au demonstrat nivele ridicate de GSL atunci când se compară cu controalele netratate de tip sălbatic. În toate cele trei cazuri, tratamentul cu acetyl-DL-leucină (1 mM timp de 6 zile) a fost asociat cu o reducere a depozitării GSL. În cazul bolii Tay-Sachs, această scădere a fost statistic semnificativă ($p < 0,05$). În cazul bolii Sandhoff și variantei AB a Tay-Sachs, a existat o tendință către nivele scăzute de GSL asociate cu tratamentul. Datele prezentate în Figurile 8A - 8C arată rezultatele tratamentului pentru fiecare linie de celule, respectiv, cu nivelele de GSL ajustate pentru conținutul de proteine și exprimat ca număr de ori de schimbare în raport cu nivelele în fibroblaștii netratați de tip sălbatic.

25 Exemplul 5

Pacientul 1

Pacientul în acest studiu de caz a fost un bărbat de 28 de ani care a fost diagnosticat cu boala Tay-Sachs genetică și care a prezentat disartronomie, tremor, ataxia a poziției și pasului, parapareză și atrofie musculară. În particular, pacientul nu a fost capabil să stea în picioare sau să meargă, ca putut să facă pași individuali doar cu sprijin puternic, a avut instabilitate posturală distinctă, tulburare de mișcare oculară, disfație și disartrie, și tulburare ușoară a funcției cognitive. Primele simptome au fost observate la vârsta de 16 ani.

Înainte de începerea tratamentului, examinarea pacientului a indicat un scor al scării de evaluare și notare a ataxiei (SARA) de 15,5/40. Adicional, rezultatele de la analiza indicelui funcțional al ataxiei spino-cerebeloase a pacientului (SCAFI) au fost:

Testul plimbării de 8 metri mediu (8MW): 21,6 s

MW testul tablei găurite cu 9 găuri dominant (9HPTD) (dreapta): 48,3 s

MW testul tablei găurite cu 9 găuri non dominant (9HPTND): 44,9 s

40 MW Testul cuvântului PATA: 20

Evaluarea cognitivă Montreal (MoCA): 18/30

Video-ul pacientului a fost de asemenea înregistrat pentru comparație ulterioară.

În ziua de după această examinare, pacientul a început terapia cu acetyl-leucină, într-o doză de 3 g pe zi pentru prima săptămână, urmată de o doză de 5 g pe zi pentru a doua săptămână și cele următoare.

După o lună și patru luni, respectiv, pacientul a fost re-examinat în timp ce continua tratamentul. După o lună, pacientul a prezentat capacități motorii fine îmbunătățite și tremor redus al mâinilor, de exemplu în timpul mâncatului sau al băutului. Mersul nu a fost schimbat marcat. După patru luni, pacientul a fost în stare stabilă, cu funcție cognitivă ușor îmbunătățită, dar a avut o deteriorare a poziției, pasului și funcției motorii fine. Scorurile SARA ale pacientului și rezultatele de la analizele SCAFI ale pacientului sunt prezentate mai jos, comparativ cu nivelul de referință.

50 Tabelul 1. Parametrii de evaluare a pacientului.

	Nivelul referință	de După o lună cu acetyl-DL-leucină	După 4 luni cu acetyl-DL-leucină
SARA	15,5/40	15,5/40	17/40
8MWT	21,6 sec	7 sec	25.49 sec

	Nivelul referință	de După o lună cu acetil-DL-leucină	După 4 luni cu acetil-DL-leucină
9HPTD	48,3 sec	45,9 sec	48,67 sec
9HPTND	44,9 sec	40,1 sec	47,09 sec
PATA	20	22	21
MoCA	18/30	21/30	22/30

Global, pacientul a prezentat o îmbunătățire a simptomelor după tratamentul cu acetil leucină.

Pacientul 2

5 Pacientul din acest studiu de caz a fost o femeie de 32 de ani care a fost diagnosticată cu boala Tay-Sachs genetică și care a prezentat ataxia poziției și pasului, tulburare a mișcărilor fine, parapareză a extremităților inferioare, și atrofie musculară. În particular, plimbatul nu a fost posibil fără suport, și pacientul a suferit de disfagie și tulburare de vorbire, tulburare de mișcare a ochilor și tulburare ușoară a funcției cognitive. Primele simptome au fost observate la vârsta de 7 ani.

10 Înainte de începerea tratamentului, examinarea pacientului a indicat un scor al scării de evaluare și notare a ataxiei (SARA) de 10,5/40. Adițional, rezultatele de la analiza indicelui funcțional al ataxiei spino-cerebeloase a pacientului (SCAFI) au fost:

Testul plimbării de 8 metri mediu (8MW): 12,5 s

MW testul tablei găurite cu 9 găuri dominant (9HPTD) (dreapta): 21,5 s

15 MW testul tablei găurite cu 9 găuri non dominant (9HPTND): 35,5 s

MW Testul cuvântului PATA: 18

Evaluarea cognitivă Montreal (MoCA): 21/30

Videoul pacientului a fost a fost de asemenea înregistrat pentru comparație ulterioară.

20 În ziua examinării, pacientul a început terapia cu acetil-leucină într-o doză de 3 g pe zi pentru prima săptămână, urmată de o doză de 5 g pe zi pentru a doua săptămână și cele următoare.

După o lună, pacientul a fost re-examinat, în timp ce continua tratamentul și a prezentat enunțare crescută, stabilitate posturală îmbunătățită, și funcție cognitivă îmbunătățită. Poziția și pasul au fost posibile fără sprijin. Scorul SARA al pacientului și rezultatele de la analiza SCAFI a pacientului sunt prezentate mai jos, comparativ cu nivelul de referință.

25 **Tabelul 2.** Parametrii de evaluare a pacientului.

	Nivelul de referință	După o lună cu acetil-DL-leucină
SARA	10,5/40	5/40
8MWT	12,5 sec	9,55 sec
9HPTD	21,5 sec	34,97 sec
9HPTND	35,5 sec	39,34 sec
PATA	18	17
MoCA	21/30	25/30

Pacientul 3

30 Pacientul în acest studiu de caz a fost un copil de sex masculin de 8 ani, care a fost diagnosticat cu boala Tay-Sachs genetică și care a avut crampe epileptice (tonico-clonice, aproximativ 10 secunde, autolimitative) aproape în fiecare zi înainte de a adormi, tulburare de mișcare a ochilor, anartrie, probleme distincte ale funcției cognitive și concentrării (examinarea neurologică nu a fost posibilă), nu a fost capabil să stea în picioare sau să meargă singur, și a fost foarte limitat în activitățile zilnice (mâncat, spălat sau îmbrăcat singur nu au fost posibile). Primele simptome au fost observate la vârsta de 9 luni.

35 Înainte de începerea tratamentului, examinarea pacientului a indicat un scor al scării de evaluare și notare a ataxiei (SARA) de 36/40, un scor mRDS de 18/24, o scară vizuală EQ-5D-5L de 50, și o 8MWT de 18,1 (doar cu sprijin puternic).

Pacientul a început terapia cu acetil-leucină într-o doză de 1,5 g pe zi pentru prima săptămână, urmată de o doză de 3 g pe zi pentru a doua săptămână și cele următoare.

După o lună, pacientul a fost re-examinat în timp ce continua tratamentul și a prezentat capacități motorii fine crescute (a fost capabil să apuce lucruri mici), motivație crescută (a încercat mai des să meargă singur), stabilitate posturală îmbunătățită, pasul și poziția, și a putut vorbi cuvinte unice. SARA, mRDS, scara vizuală EQ-5D-5L ale pacientului, și scorurile 8MWT sunt prezentate mai jos, comparativ cu nivelul de referință.

Tabelul 3. Parametrii de evaluare a pacientului.

	Nivelul de referință	După o lună pe acetil- DL-leucină
SARA	36/40	33/40
mRDS	18/24	16/24
Scara vizuală EQ-5D-5L	50	60
8MWT	18,1 (doar cu sprijin puternic)	11.75 (cu sprijin al unui braț)

Exemplul 6

Pacientul în acest studiu de caz a fost un copil de sex masculin de 13 ani, care a fost diagnosticat genetic cu GM1 gangliozidoză și care nu a fost capabil să stea în picioare sau să meargă singur, a fost foarte limitat ca activități zilnice (mâncat, spălat, îmbrăcat singur nu au fost posibile), și a avut tulburare de mișcare a ochilor, anartria, și probleme distincte ale funcției cognitive și concentrației (examinarea neurologică nu a fost posibilă). Primele simptome au fost observate la vârsta de 2 ani.

Înainte de începerea tratamentului, examinarea pacientului a indicat un scor al scării de evaluare și notare a ataxiei (SARA) de 35/40, un scop mRDS de 15, și o scară vizuală EQ-5D-5L de 50.

Pacientul a început terapia cu acetil-leucină într-o doză de 1,5 g pe zi pentru prima săptămână, urmată de o doză de 3 g pe zi pentru a doua săptămână și cele următoare.

După o lună, pacientul a fost re-examinat în timp ce continua tratamentul și a prezentat o stare în general stabilă, pas crescut (mai fluent), și poziția stabilă în poziția naturală. Scorurile SARA, mRDS, și scara vizuală EQ-5D-5L ale pacientului sunt prezentate mai jos, comparativ cu nivelul de referință.

Tabelul 4. Parametrii de evaluare a pacientului.

	Nivelul de referință	După o lună cu acetil-DL-leucină
SARA	35/40	35/40
mRDS	15	16
Scara vizuală EQ-5D-5L	50	60

Exemplul 7

Severitatea NPC a pacientului poate fi cuantificată prin atribuirea unui scor al severității clinice (CSS) care evaluează variații parametri ai bolii și dă fiecărui parametru un scor din 5 (scor mai mare=severitate mai mare). *Vezi Yanjanin et al., "Linear Clinical Progression, Independent of Age of Onset, in Niemann-Pick Disease, tip C," Am J Med Genet Part B 153B:132-140.* La un pacient netratat, se poate prezice în mod tipic modul în care CSS se va schimba în timp la un individ, deoarece progresul bolii pare a fi linear. De exemplu, dacă pacientul A se mișcă de la un CSS de 8 la un CSS de 12 între luna 0 și luna 12, se poate prezice că până în luna 36, pacientul va avea un CSS de 20. Scorul incrementului severității anual (ASIS) cuantifică rata anuală de schimbare a CSS, calculată prin împărțirea CSS al unui pacient la vârsta pacientului. De exemplu, dacă pacientul B netratat a avut un CSS de 8 la doi ani, ASIS al pacientului este 4. În fiecare an, pacientul ar fi de așteptat să progreseze cu 4 puncte CSS, astfel încât la vârsta de 4 ani, CSS-ul pacientului ar fi 16. Dacă intervenția terapeutică a încetinit sau a oprit progresul bolii, ne-am aștepta ca pacientul să aibă un scor ASIS mai mic după o astfel de terapie decât la nivelul de referință.

Zece pacienți cu NPC au primit acetil-leucină la 4,5 g/zi, pe durate lungi. A fost determinat CSS la nivelul de referință, și la variate momente de timp, pentru mișcarea ochilor, ambulație, vorbire, înghițire, capacității motorii fine, cogniție, memorie și crize. Un CSS global a fost calculat la nivelul de referință și la fiecare asemenea moment de timp, prin adăugarea valorilor CSS pentru fiecare parametru (mișcarea ochilor, ambulație, etc.). Numărul de zile post-inițiere a terapiei la care CSS a fost evaluat a fost diferit pentru fiecare pacient, așa cum se arată în Tabelul 5.

Tabelul 5. Zile post-inițierea administrării acetil-leucinei la care CSS a fost evaluat.

Pacientul I.D	Nivelul de referință (zile)	Momentul de timp 2 (zile)	Momentul de timp 3 (zile)	Momentul de timp 4 (zile)
1	0	126	231	
2	0	119	200	297
3	0	91	240	
4	0	107	196	
5	0	78	238	414
6	0	184	238	414
7	0	81	165	
8	0	90	217	
9	0	400	644	
10	0	83		

- 5 Tabelele 6-14 de mai jos arată fiecare CSS pentru global, mișcarea ochilor, ambulație, vorbire, înghițire, capacități motorii fine, cogniție, memorie și crize, respectiv.
Tabelul 6. CSS global.

Scorul severității clinice (CSS)				
Pacientul I.D	Nivelul de referință	Momentul de timp 2	Momentul de timp 3	Momentul de timp 4
1	11	11	10	
2	33	33	33	33
3	13	12	11	
4	13	13	10	
5	12	12	12	12
6	21	23	21	21
7	19	19	19	
8	13	12	11	
9	22	22	21	
10	14	11		

Tabelul 7. CSS pentru mișcarea ochilor

Scorul severității clinice (CSS)				
ID pacient	Nivelul de referință	Momentul de timp 2	Momentul de timp 3	Momentul de timp 4
1	3	3	3	
2	3	3	3	3
3	3	3	3	
4	2	2	2	
5	3	3	3	3

Scorul severității clinice (CSS)							
ID pacient	Nivelul de referință	de	Momentul de timp 2	de	Momentul de timp 3	de	Momentul de timp 4
6	3		3		3		3
7	3		3		3		
8	3		3		2		
9	3		3		3		
10	3		3				

Tabelul 8. CSS ambulație

Scorul severității clinice (CSS)							
ID pacient	Nivelul de referință	de	Momentul de timp 2	de	Momentul de timp 3	de	Momentul de timp 4
1	2		2		1		
2	5		5		5		5
3	1		1		1		
4	2		2		1		
5	1		1		1		1
6	2		4		2		2
7	2		2		2		
8	1		1		1		
9	2		2		2		
10	2		2				

Tabelul 9. CSS vorbire

Scorul severității clinice (CSS)							
ID pacient	Nivelul de referință	de	Momentul de timp 2	de	Momentul de timp 3	de	Momentul de timp 4
1	1		1		1		
2	2		2		2		2
3	1		1		1		
4	2		2		1		
5	1		1		1		1
6	2		2		2		2
7	1		1		1		
8	1		1		1		
9	2		2		2		
10	1		1				

Tabelul 10. CSS înghițire

Scorul severității clinice (CSS)						
ID pacient	Nivelul de referință	de	Momentul de timp 2	de	Momentul de timp 3	Momentul de timp 4
1	0		0		0	
2	4		4		4	4
3	2		2		2	
4	2		2		2	
5	2		2		2	2
6	3		3		3	3
7	3		3		3	
8	2		2		2	
9	3		3		3	
10	2		2			

Tabelul 11. CSS capacitățile motorii

Scorul severității clinice (CSS)						
ID pacient	Nivelul de referință	de	Momentul de timp 2	de	Momentul de timp 3	Momentul de timp 4
1	1		1		1	
2	5		5		5	5
3	2		1		1	
4	1		1		1	
5	1		1		1	1
6	4		4		4	4
7	2		2		2	
8	2		1		1	
9	4		4		4	
10	1		1			

5 Tabelul 12. CSS cogniție.

Scorul severității clinice (CSS)						
ID pacient	Nivelul de referință	de	Momentul de timp 2	de	Momentul de timp 3	Momentul de timp 4
1	3		3		3	
2	5		5		5	5
3	3		3		3	
4	3		3		3	
5	3		3		3	3

Scorul severității clinice (CSS)							
ID pacient	Nivelul referință	de	Momentul de timp 2	de	Momentul de timp 3	de	Momentul de timp 4
6	4		4		4		4
7	4		4		4		
8	3		3		3		
9	4		4		4		
10	3		2				

Tabelul 13. CSS memorie.

Scorul severității clinice (CSS)							
ID pacient	Nivelul referință	de	Momentul de timp 2	de	Momentul de timp 3	de	Momentul de timp 4
1	1		1		1		
2	4		4		4		4
3	1		1		0		
4	1		1		0		
5	1		1		1		1
6	3		3		3		3
7	4		4		4		
8	1		1		1		
9	4		4		3		
10	2		0				

Tabelul 14. CSS crize.

Scorul severității clinice (CSS)							
ID pacient	Nivelul referință	de	Momentul de timp 2	de	Momentul de timp 3	de	Momentul de timp 4
1	0		0		0		
2	5		5		5		5
3	0		0		0		
4	0		0		0		
5	0		0		0		0
6	0		0		0		0
7	0		0		0		
8	0		0		0		
9	0		0		0		
10	0		0				

with ASIS la nivelul de referință și la fiecare moment de timp a fost calculat utilizând CSS –ul fiecărui pacient, și vârstă la momentul evaluării. ASIS global pentru fiecare pacient la fiecare moment de timp este prezentat mai jos în Tabelul 15.

5 **Tabelul 15. ASIS global.**

Scorurile incrementale ale severității anuale (ASIS)			
Nivelul de referință	Momentul de timp 2	Momentul de timp 3	Momentul de timp 4
0,381371618	0,376864272	0,339262493	
1,94125463	1,904748736	1.880675612	1.852636028
0,65	0,592617631	0,53250497	
0,481909063	0.476731928	0,363469002	
0.433188377	0.429874461	0.423232908	0.416160273
0,561964246	0,607297766	0,552333117	0,545420607
0,536675431	0,533334614	0,529913714	
0.486750384	0.445200609	0.402903129	
0.738624874	0.71243018	0,665646967	
0,595597228	0.406038403		

10 După cum se arată în Tabelul 6 și Figura 9A, nici unul dintre cei 10 pacienți nu a prezentat o creștere globală a CSS în cursul experimentului. Pacientul 6 a prezentat un CSS crescut între nivelul de referință și momentul de timp 2, dar s-a reîntors la nivelul de referință până la momentul de timp 3 și a rămas acolo la momentul de timp 4. Patru din 10 pacienți (Pacienții 2, 5, 6, și 7) au avut CSS constant în cursul experimentului, indicând faptul că boala nu a progresat la acești indivizi. Șase din zece pacienți (Pacienții 1, 3, 4, 8, 9, și 10) au prezentat o reducere a CSS în cursul experimentului, indicând faptul că boala nu a progresat și de fapt a devenit mai puțin severă. Îmbunătățiri au fost văzute la diferite subscoruri: Pacientul 1: ambulație; Pacientul 3: capacități motorii fine; Pacientul 4: ambulație și vorbire; Pacientul 8: mișcarea ochilor și capacități motorii fine; Pacientul 9: memorie; Pacientul 10: cogniție. Datele prezentate în Figurile 10A-10J arată subscorurile CSS pentru fiecare pacient, respectiv, sub formă de grafice de bare.

15 După cum se arată în Tabelul 15 și Figura 9B, toți 10 pacienți au prezentat o reducere a ASIS în timpul tratamentului în raport cu ASIS de la nivelul de referință. La pacienții 2, 5, 6, și 7, CSS a rămas același, în timp ce vârsta a crescut, având ca rezulta o mică reducere a ASIS. La pacienții 1, 3, 4, 8, 9, și 10, reducerea ASIS a fost mai mare, datorită scăderii CSS în timp ce vârsta a crescut.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- JAN LUKAS ET AL: "Enzyme Enhancers for the Treatment of Fabry and Pompe Disease", MOLECULAR THERAPY, vol. 23, no. 3, 1 March 2015 (2015-03-01), pages 456-464, XP55418262, US ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2014.224
- WO-A1-2006/097527
- WO-A1-2011/151685
- FR-A1- 2 905 600

(57) Revendicări:

1. Acetil-leucină, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, pentru utilizare în tratarea unei tulburări de depozitare lizozomală (LSD) sau a unuia sau mai multor simptome asociate cu o LSD la un subiect care are nevoie de aceasta, în care LSD nu este Niemann-Pick de tip C.

2. Acetil-leucină, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, în care LSD este aleasă dintre boala de depozitare a glicogenului, mucopolizaharidoze, mucolipidoze, oligozaharidoze, lipidoze, sfingolipidoze, și boli de transport lizozomal.

3. Acetil-leucină, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, în care LSD este aleasă dintre un defect al hidrolazei lizozomale primare, un defect de prelucrare post-translațională a enzimelor lizozomale, un defect al traficului pentru enzimele lizozomale, un defect al protecției enzimelor lizozomale, un defect al proteinelor lizozomale neenzimatiche solubile, un defect al proteinelor (neenzimatiche) transmembranare, și un defect neclasificat.

4. Acetil-leucină, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, în care LSD este aleasă dintre boala Tay-Sachs, varianta AB a bolii Tay-Sachs, boala Standhoff, boala Niemann-Pick de tip A, boala Niemann-Pick de tip B, boala Fabry, lipofuscinoze ceroide neuronale, boala Krabbe, boala Farber, boala Gaucher, leucodistrofia metacromatică, deficiența de sulfatază multiplă, mucolipidoza II, mucolipidoza III, MPS III, MPS VII, gangliozidoza GM1, și aspartilglucozaminuria.

5. Acetil-leucină, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, pentru a întârzia debutul unei LSD sau a unuia sau mai multor simptome ale unei LSD care ar fi altfel așteptate să se manifeste în conformitate cu progresul tipic al bolii.

6. Acetil-leucină, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, pentru a inversa progresul unei LSD sau al unuia sau mai multor simptome asociate cu o LSD în timp, în care utilizarea cuprinde administrarea unei cantități terapeutice eficiente de acetil-leucină la un subiect care are nevoie de aceasta pentru o durată aleasă dintre cel puțin aproximativ 3 luni, cel puțin aproximativ 6 luni, cel puțin aproximativ 1 an, cel puțin aproximativ 2 ani, și cel puțin aproximativ 5 ani.

7. Acetil-leucină, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, pentru a îmbunătăți, la un subiect care are nevoie de aceasta, un marker biochimic al unei LSD în timp, în care utilizarea cuprinde administrarea unei cantități terapeutice eficiente de acetil-leucină la un subiect care are nevoie de aceasta pentru o durată aleasă dintre cel puțin aproximativ 3 luni, cel puțin aproximativ 6 luni, cel puțin aproximativ 1 an, cel puțin aproximativ 2 ani, și cel puțin aproximativ 5 ani.

8. Acetil-leucină, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 7, în care markerul biochimic este volumul lizozomal crescut.

9. Acetil-leucină, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, pentru utilizare în conformitate cu oricare dintre revendicările 1-8, în care utilizarea cuprinde inițierea administrării unei cantități terapeutice eficiente de acetil-leucină la subiectul care are nevoie de aceasta atunci când subiectul este asimptomatic.

10. Acetil-leucină, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, pentru utilizare într-o metodă în conformitate cu revendicarea 9, în care administrarea inițială are loc după ce subiectul a fost găsit a avea un marker genetic și/sau biochimic al LSD.

11. Acetil-leucină, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, pentru utilizare în conformitate cu oricare dintre revendicările 1-5, în care metoda cuprinde administrarea unei cantități terapeutice eficiente de acetil-leucină la un subiect care are nevoie de aceasta pentru o durată aleasă dintre cel puțin aproximativ 3 luni, cel puțin aproximativ 6 luni, cel puțin aproximativ 1 an, cel puțin aproximativ 2 ani, și cel puțin aproximativ 5 ani.

12. Acetil-leucină, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, pentru utilizare în conformitate cu oricare dintre revendicările 1-11, în care acetil-leucina este acetil-DL-leucină.

13. Acetil-leucină, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, pentru utilizare în conformitate cu oricare dintre revendicările 1-11, în care acetil-leucina are un exces enantiomeric al enantiomerului L sau al enantiomerului D.

14. Acetil-leucină, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, pentru utilizare în conformitate cu oricare dintre revendicările 1-11, în care acetil-leucina este sub forma unui singur enantiomer, fie enantiomerul L, fie enantiomerul D.

15. Acetil-leucină, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, pentru utilizare în conformitate cu oricare dintre revendicările 1-11, în care metoda cuprinde administrarea acetil-leucinei la subiectul care are nevoie de aceasta într-o cantitate terapeutică eficientă de, de la aproximativ 1 g la aproximativ 15 g pe zi, de la aproximativ 1 g la aproximativ 10 g pe zi, de la aproximativ 1,5 g la aproximativ 7 g pe zi, de la aproximativ 4 g la aproximativ 6 g pe zi, sau de la aproximativ 4 g la aproximativ 5 g pe zi.

16. Acetil-leucină, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, pentru a reduce severitatea unei LSD sau reducerea severității sau eliminarea unuia sau mai multor simptome existente asociate cu o LSD la un subiect care are nevoie de aceasta.

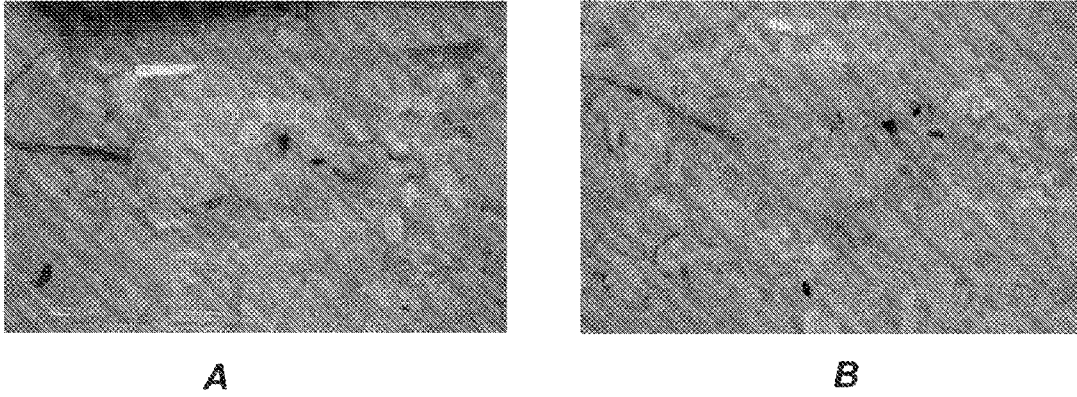


Fig. 1

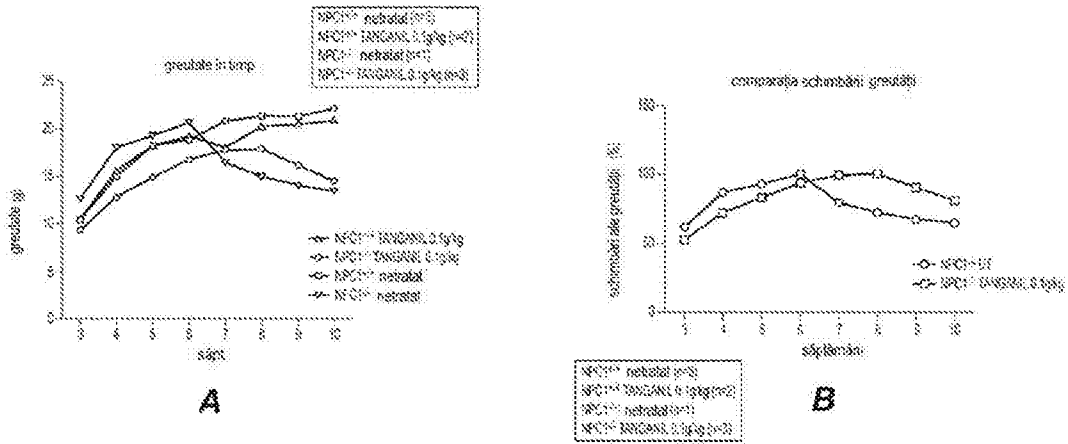


Fig. 2

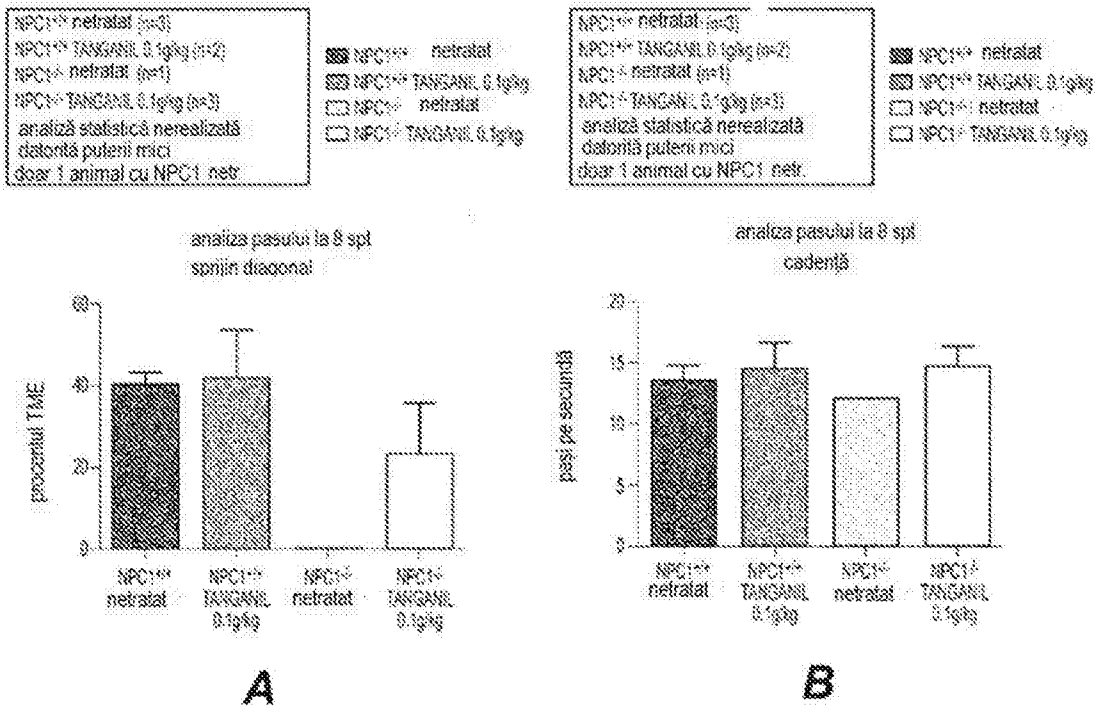


Fig. 3

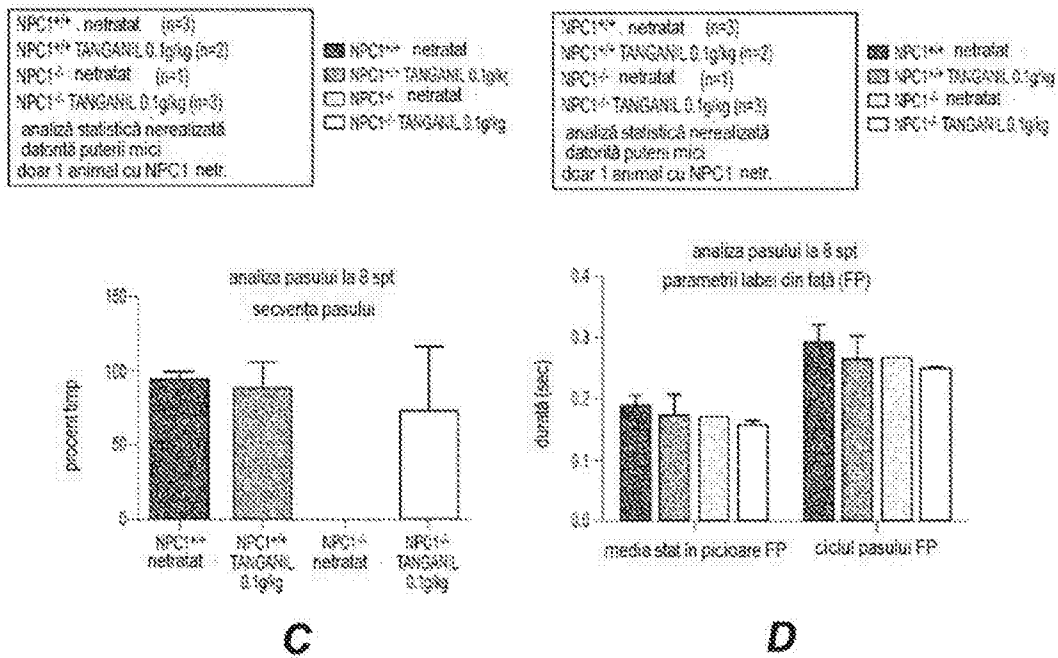


Fig. 3 (continuare)

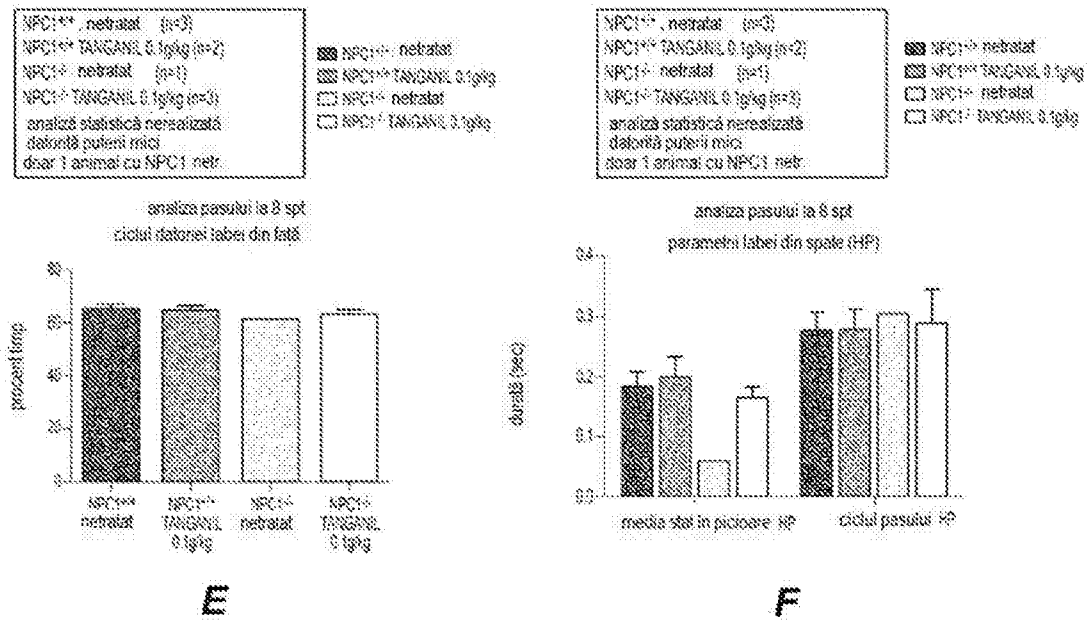


Fig. 3 (continuare)

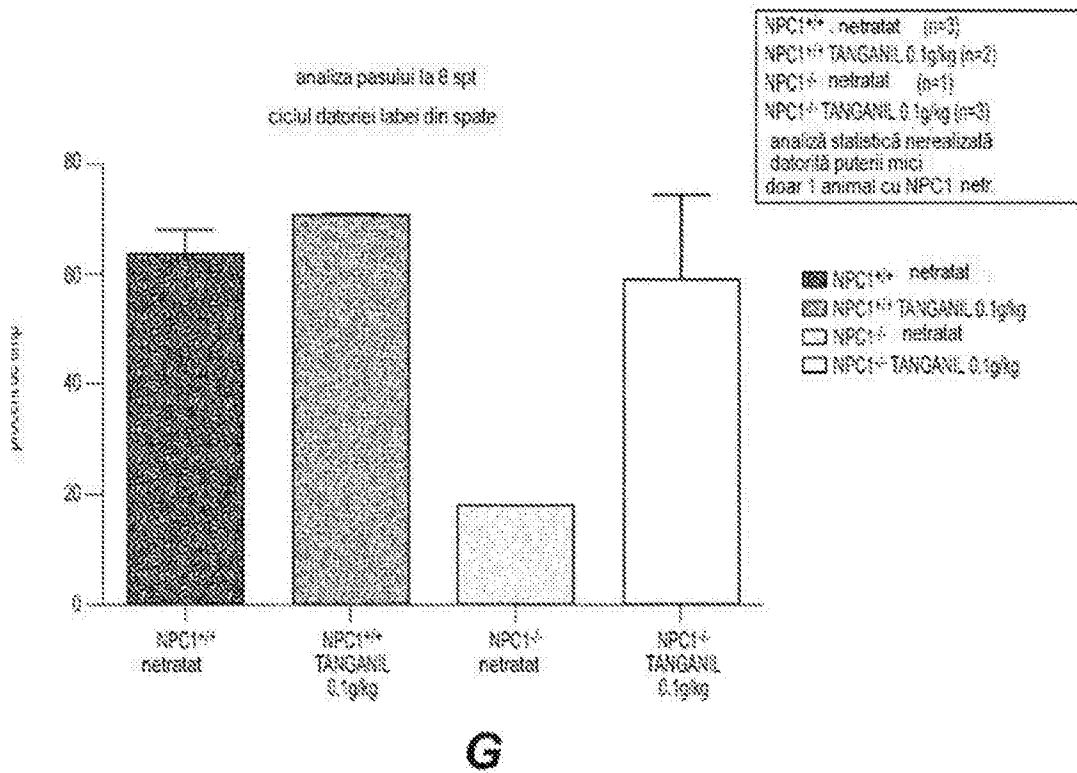


Fig. 3 (continuare)

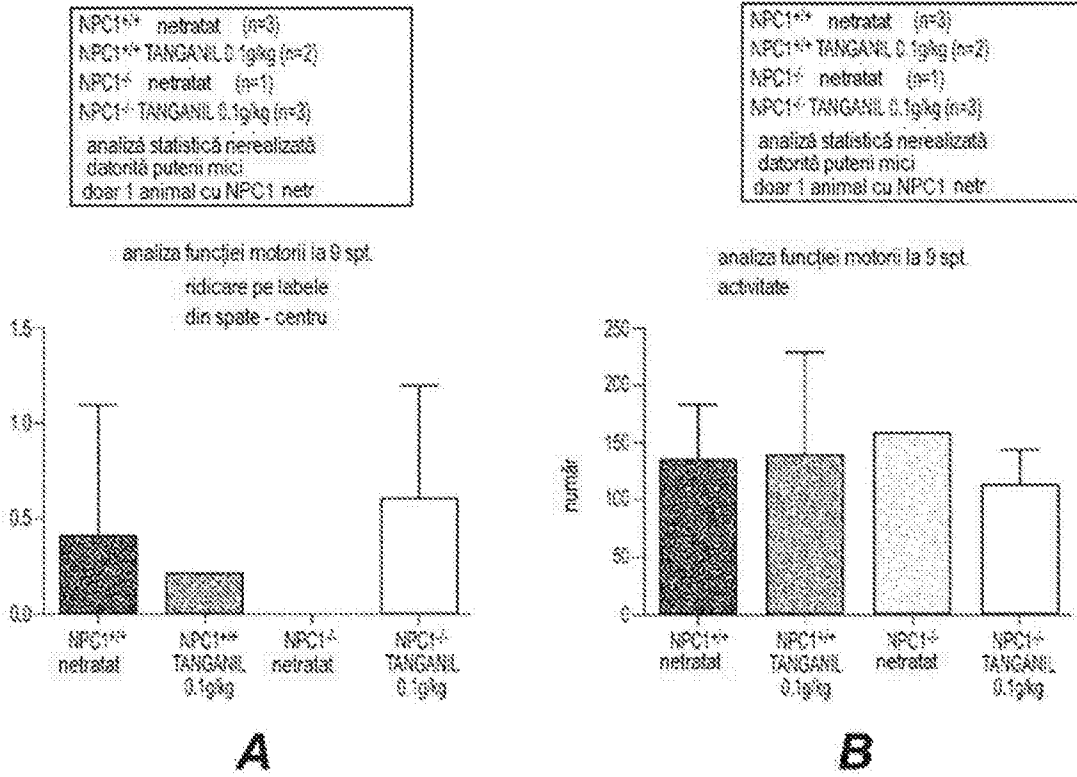


Fig. 4

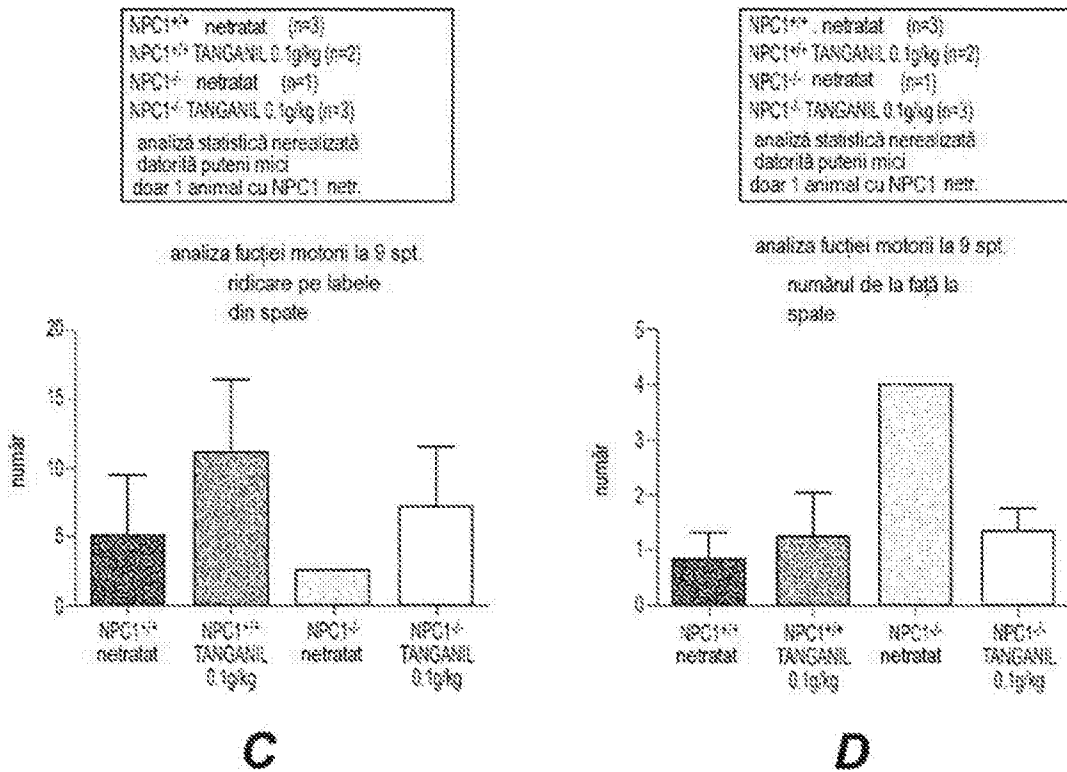


Fig. 4 (continuare)

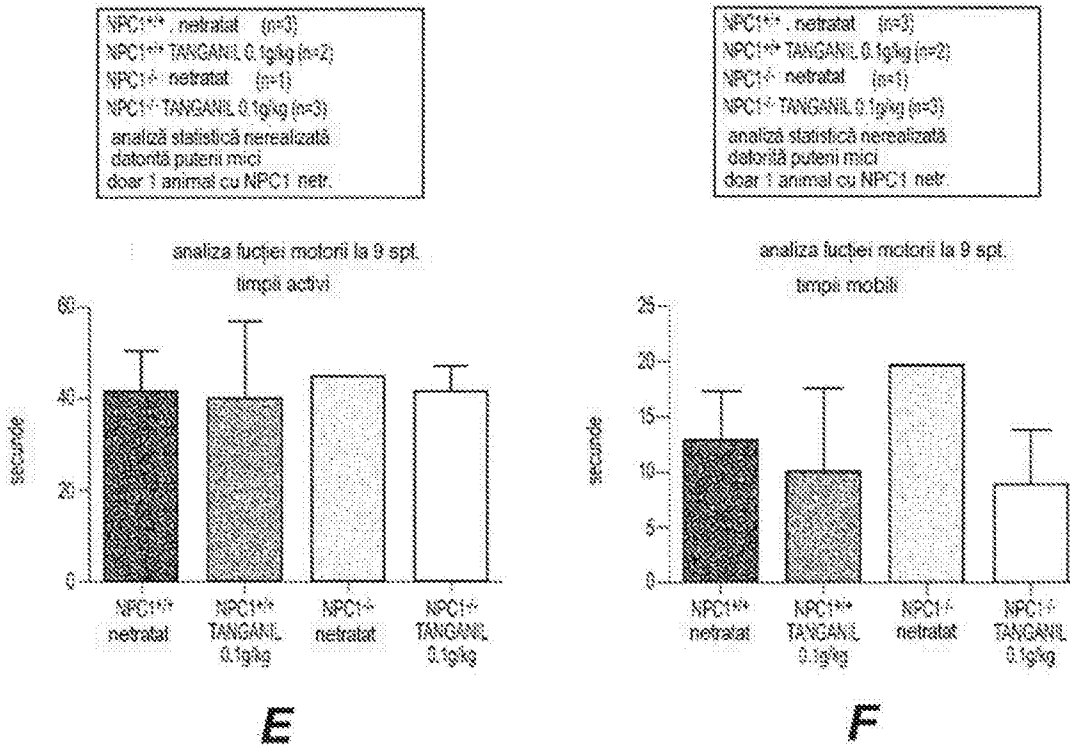


Fig. 4 (continuare)

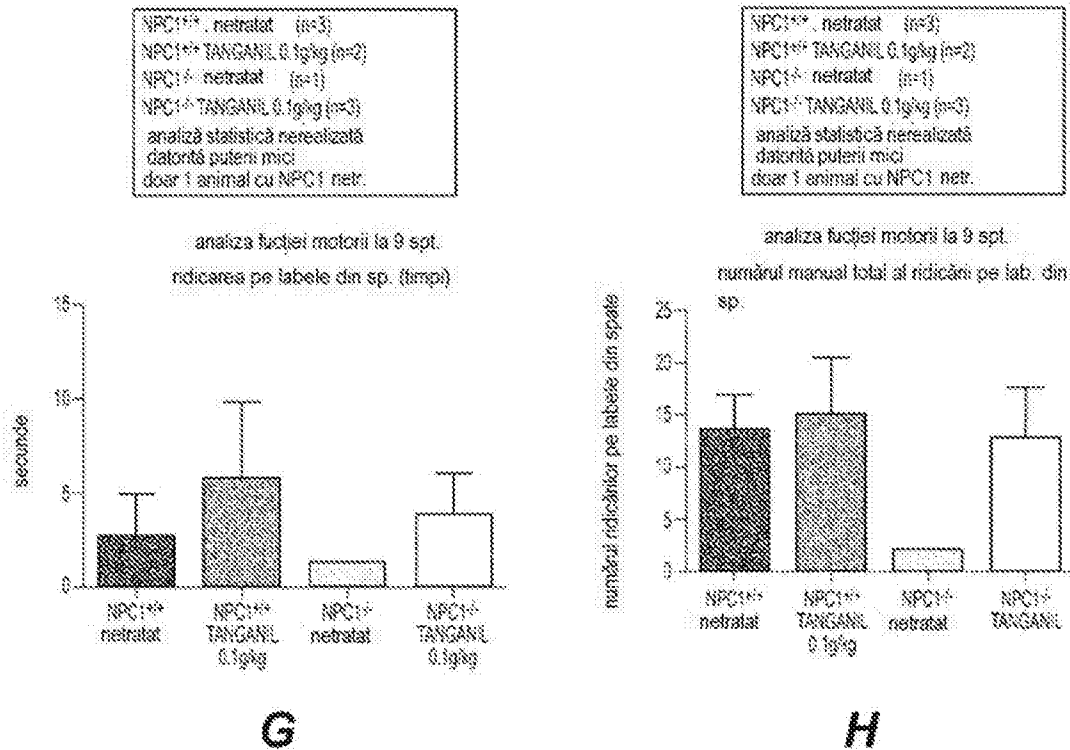


Fig. 4 (continuare)

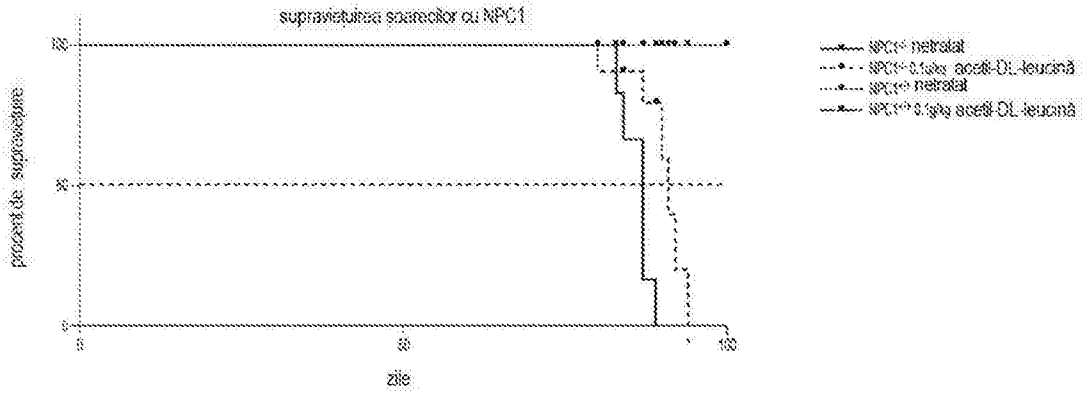


Fig. 5

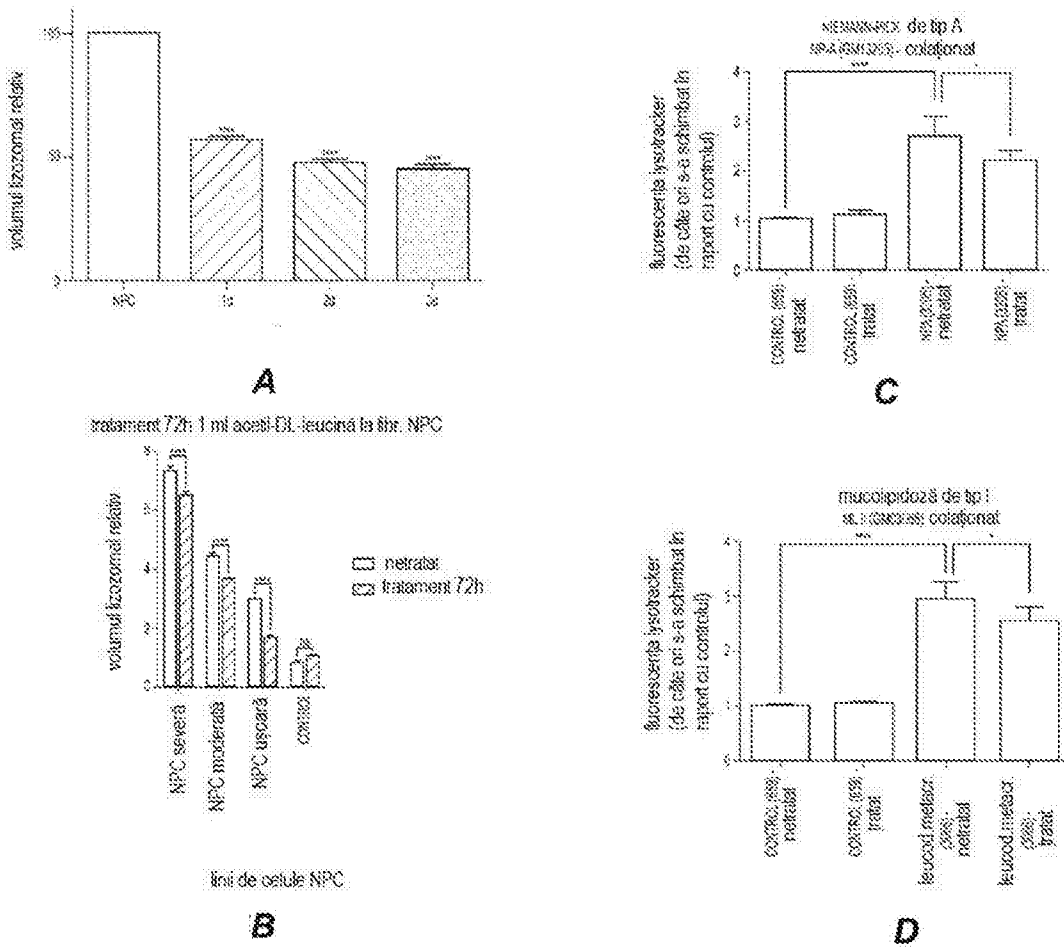


Fig. 6

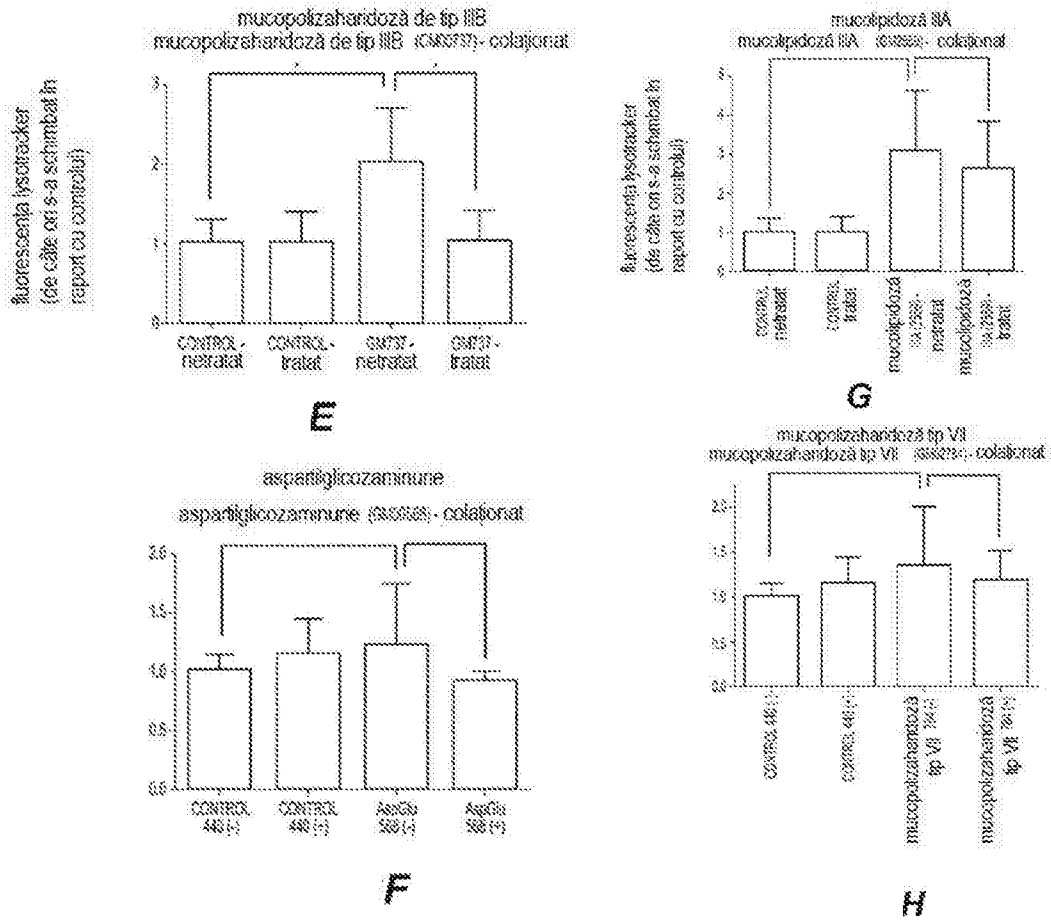


Fig. 6 (continuare)

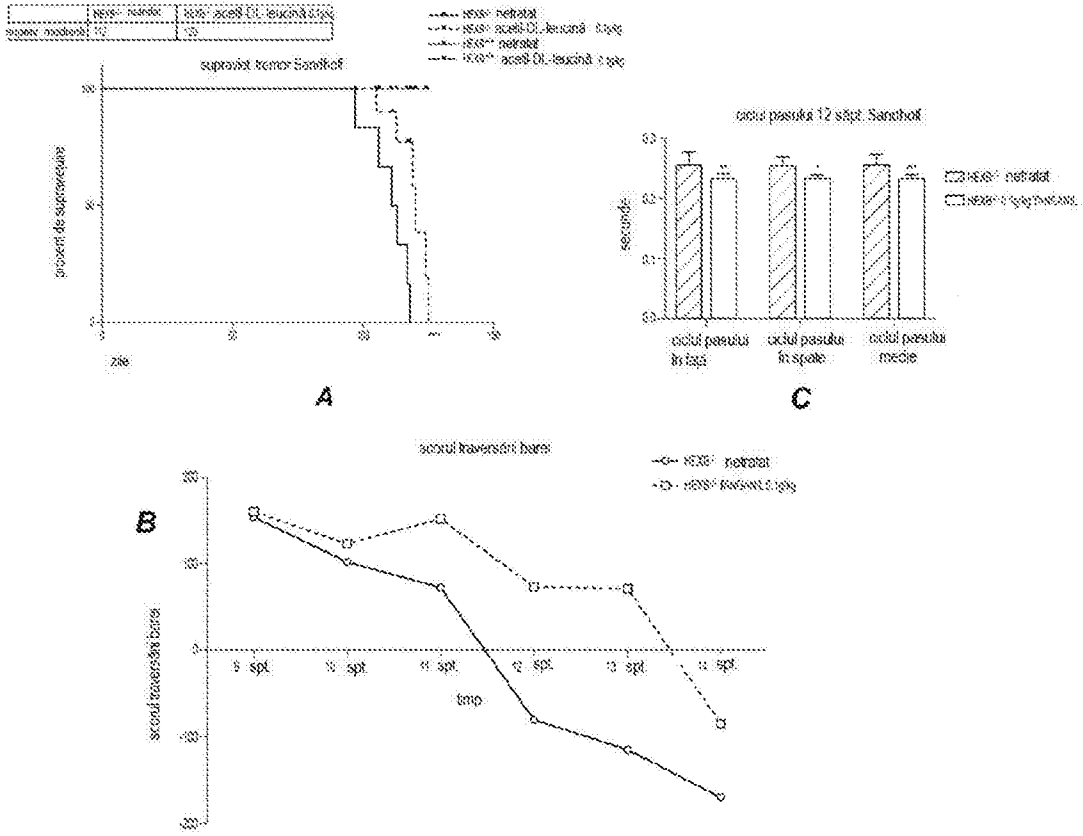


Fig. 7

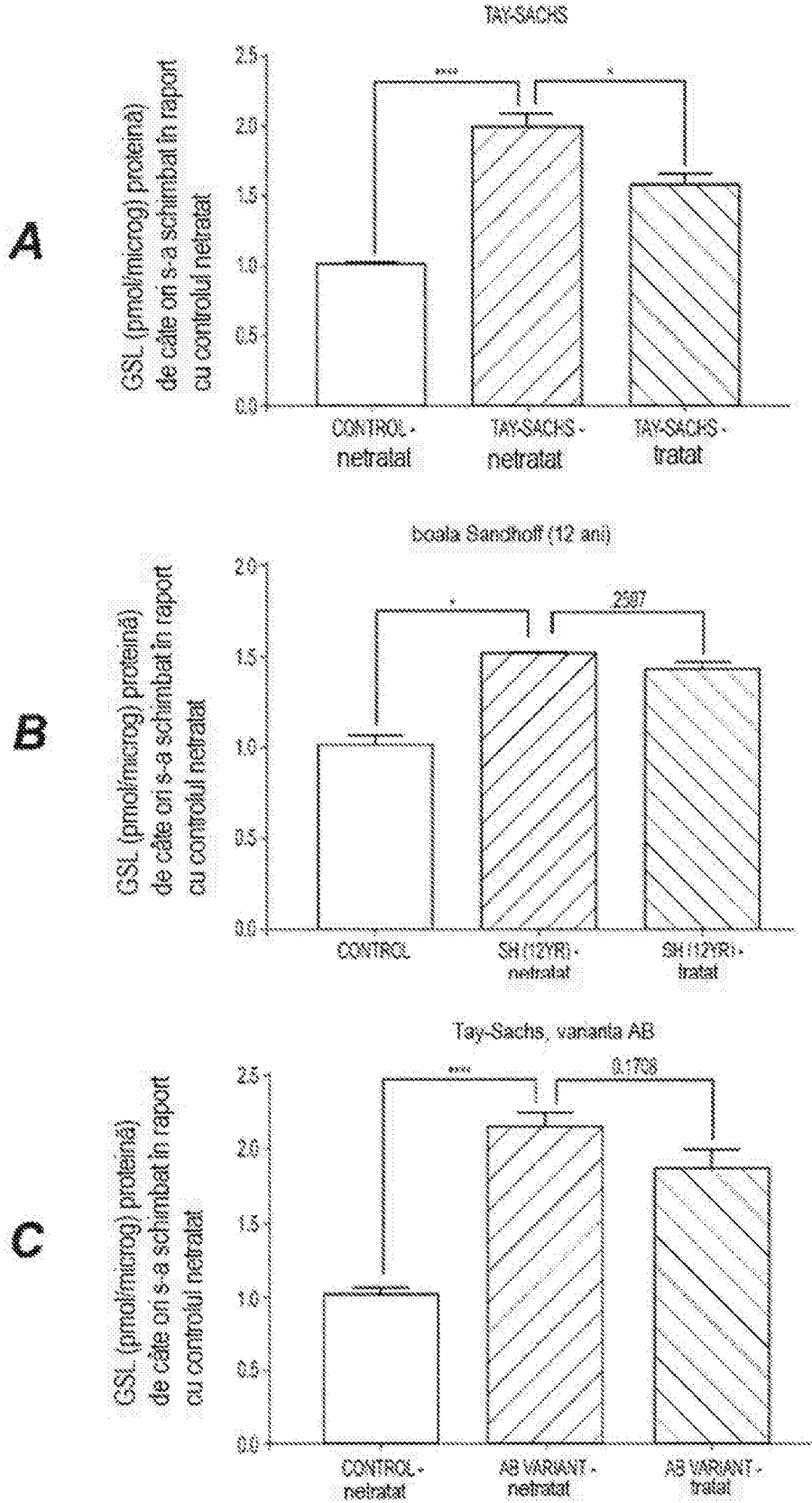


Fig. 8

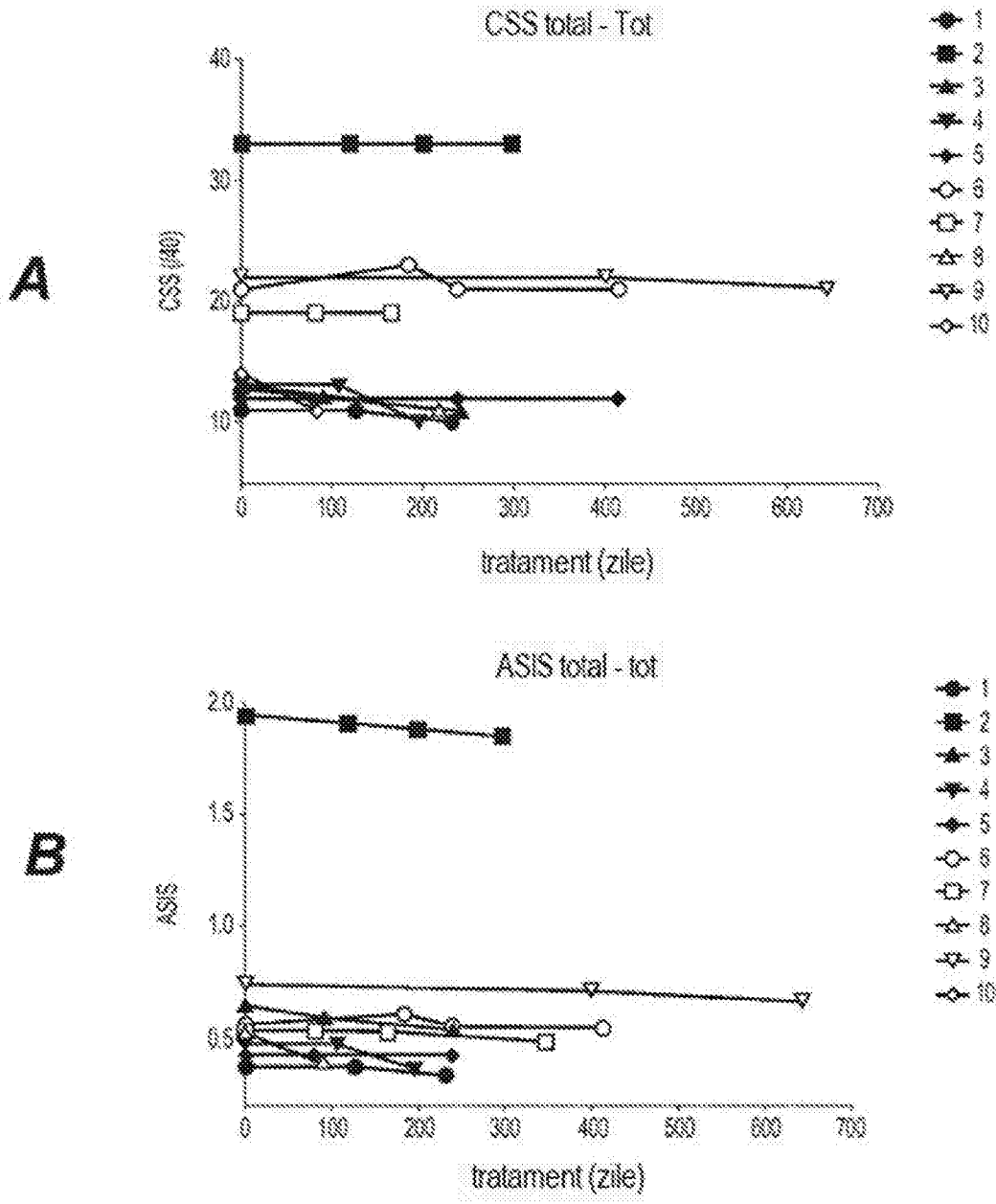


Fig. 9

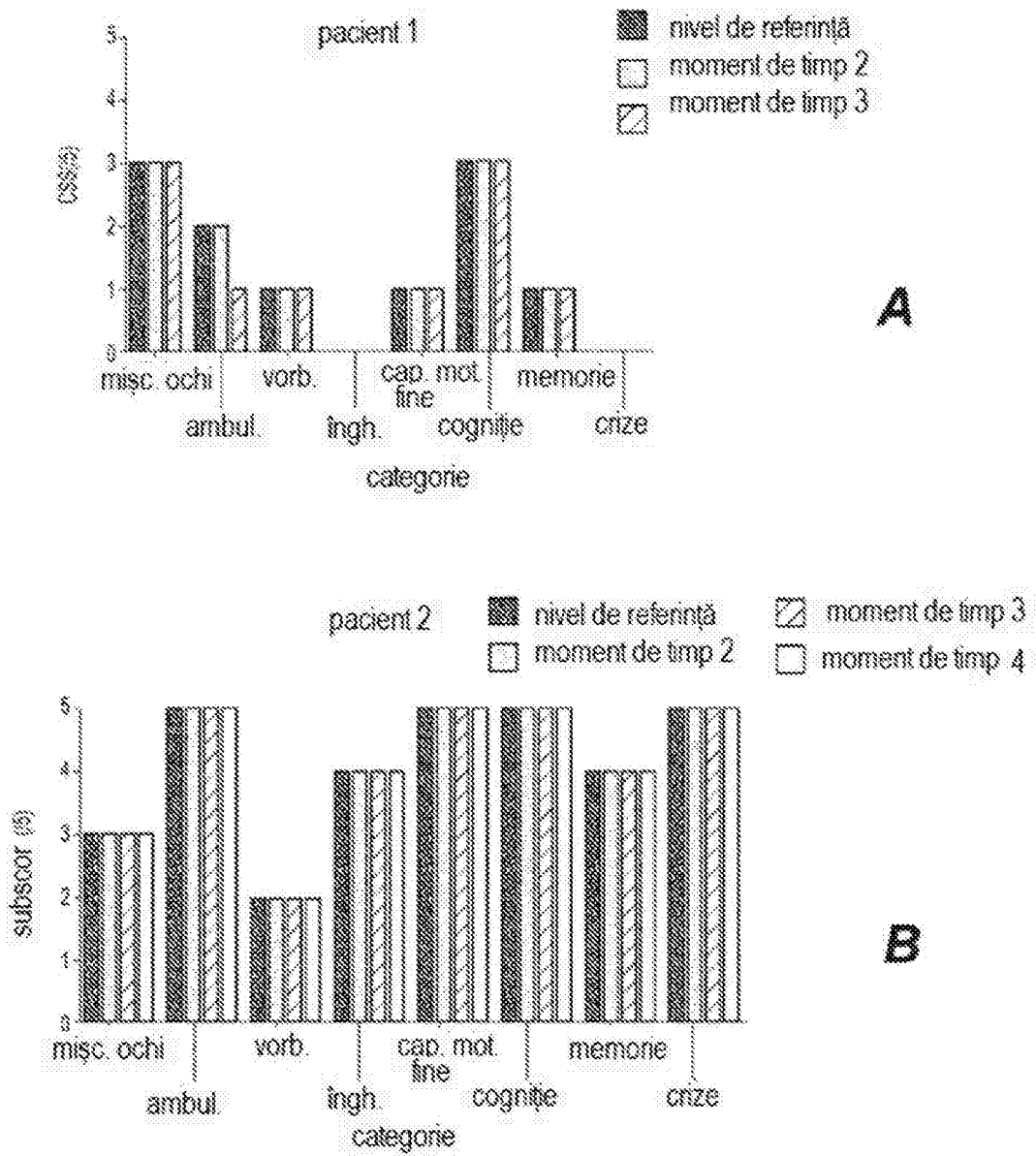


Fig. 10

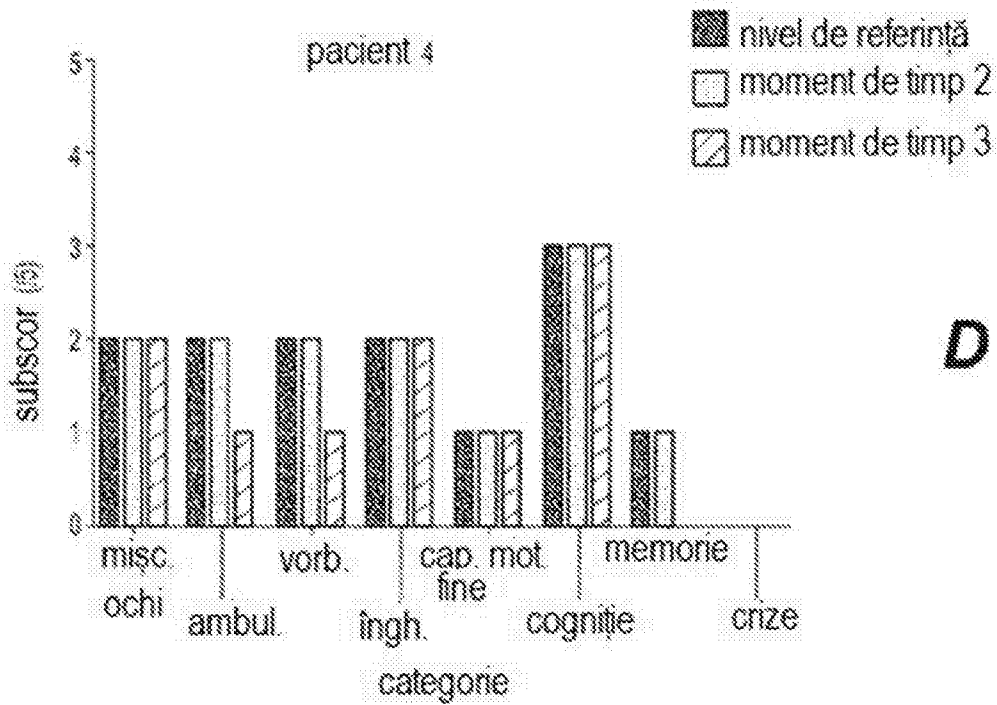
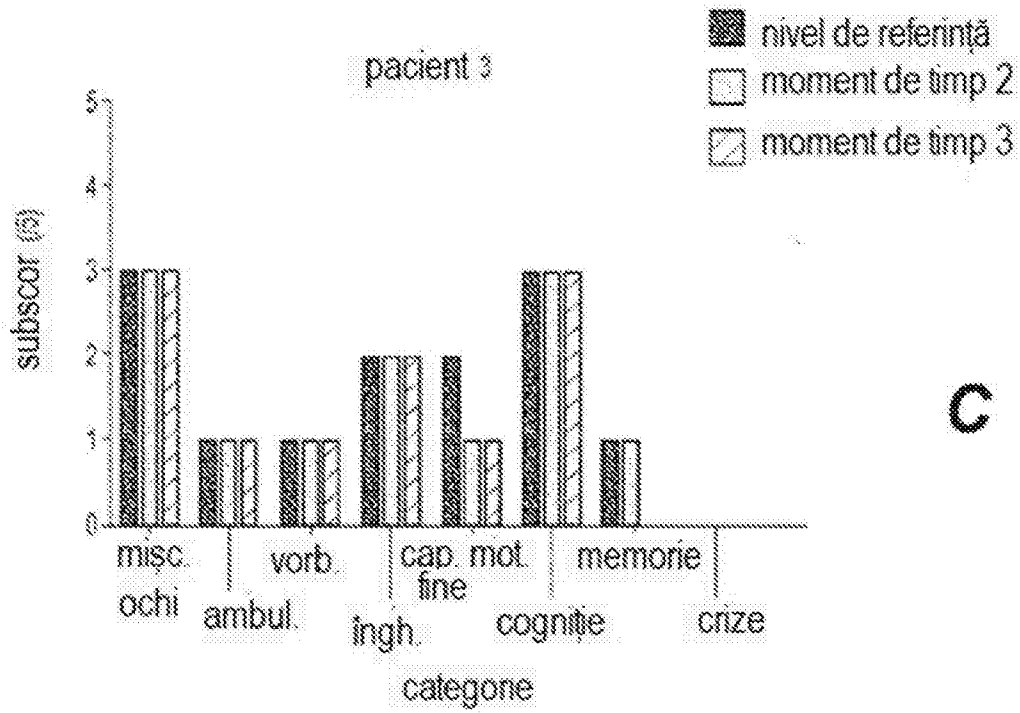


Fig. 10 (continuare)

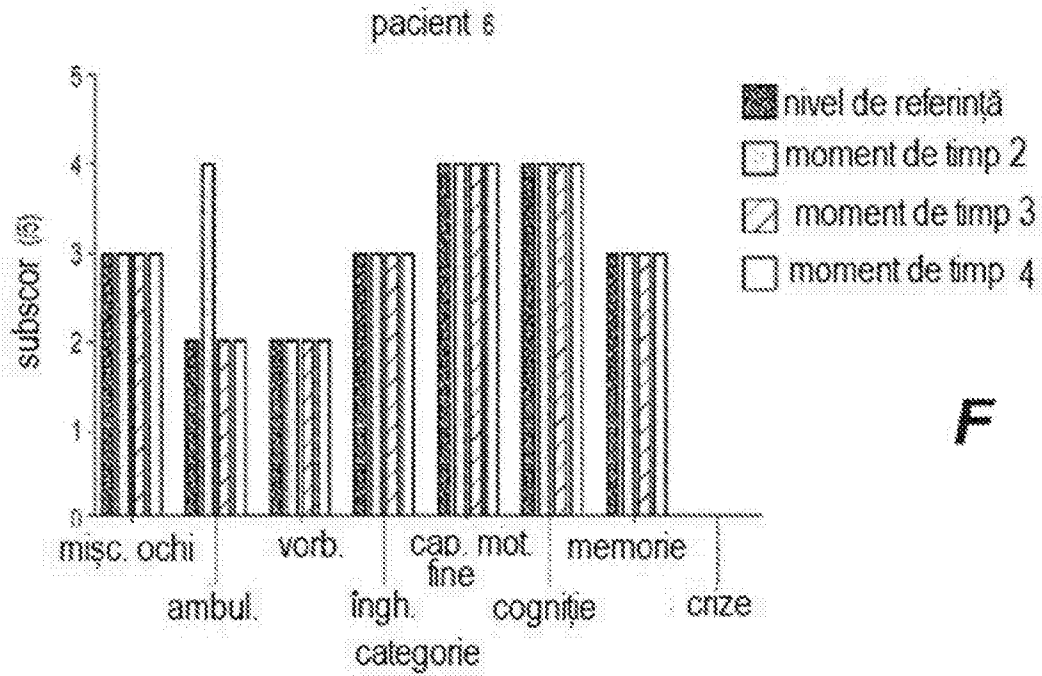
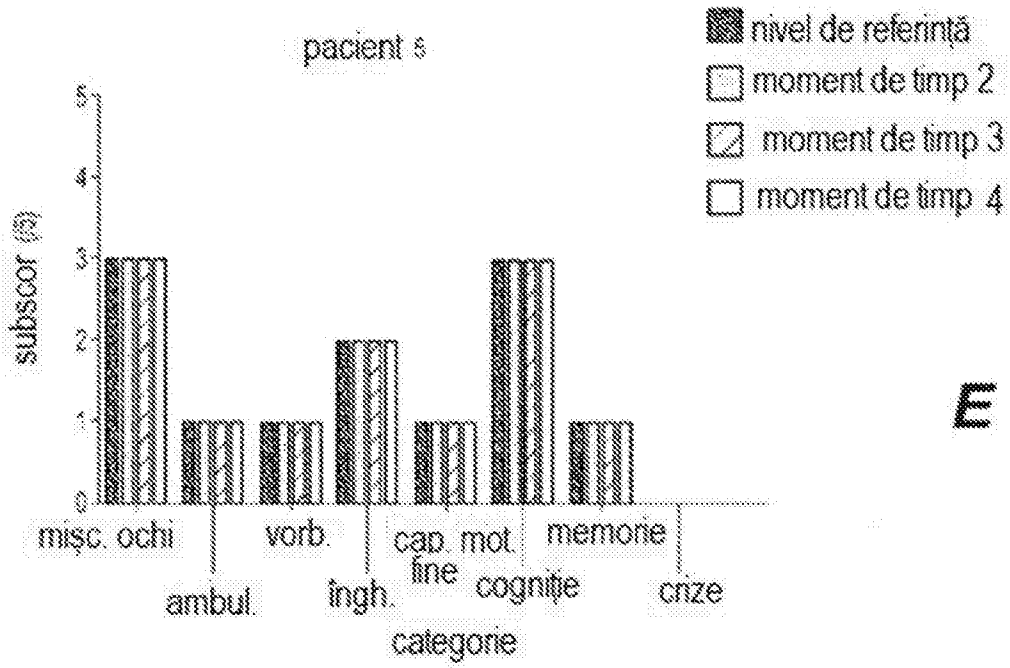
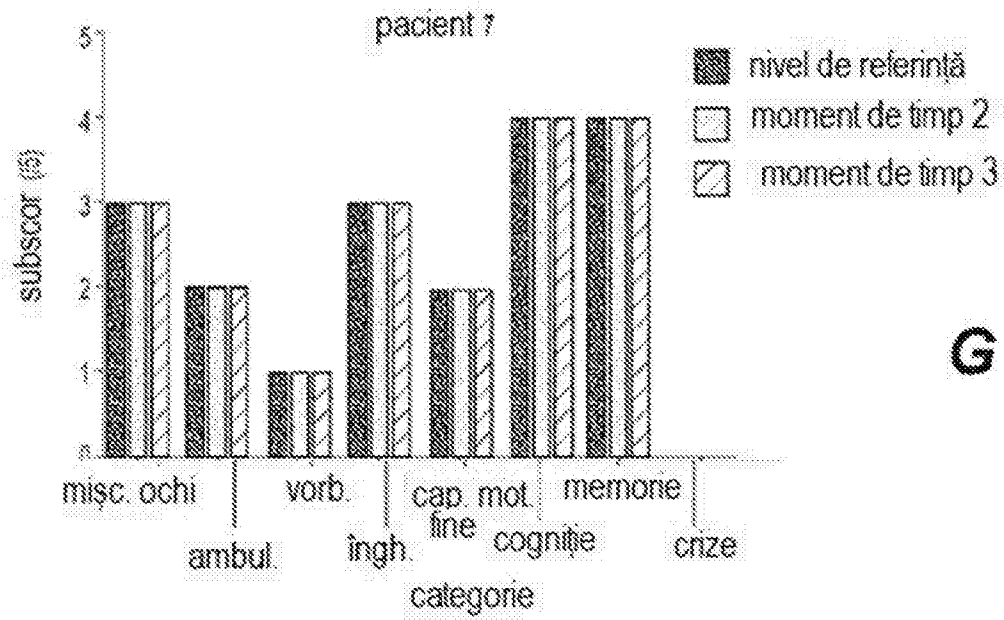
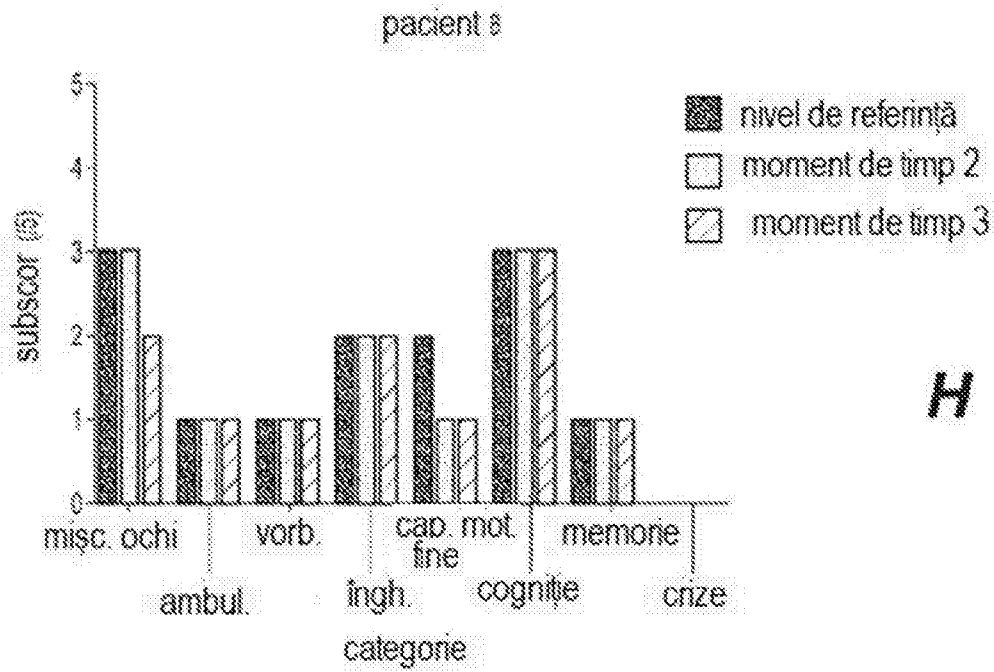


Fig. 10 (continuare)



G



H

Fig. 10 (continuare)

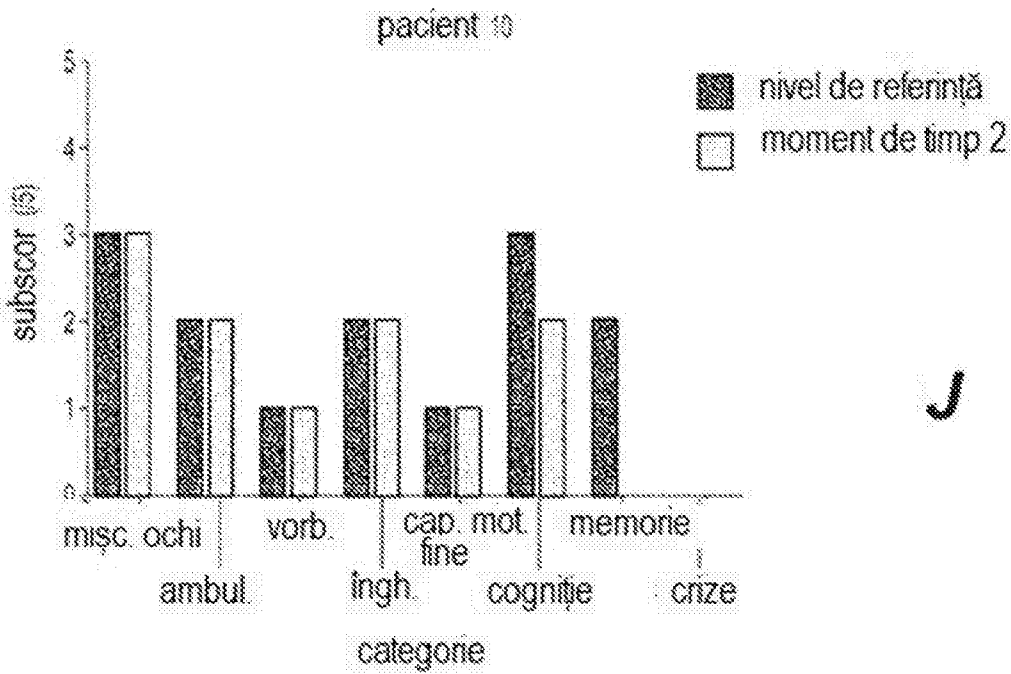
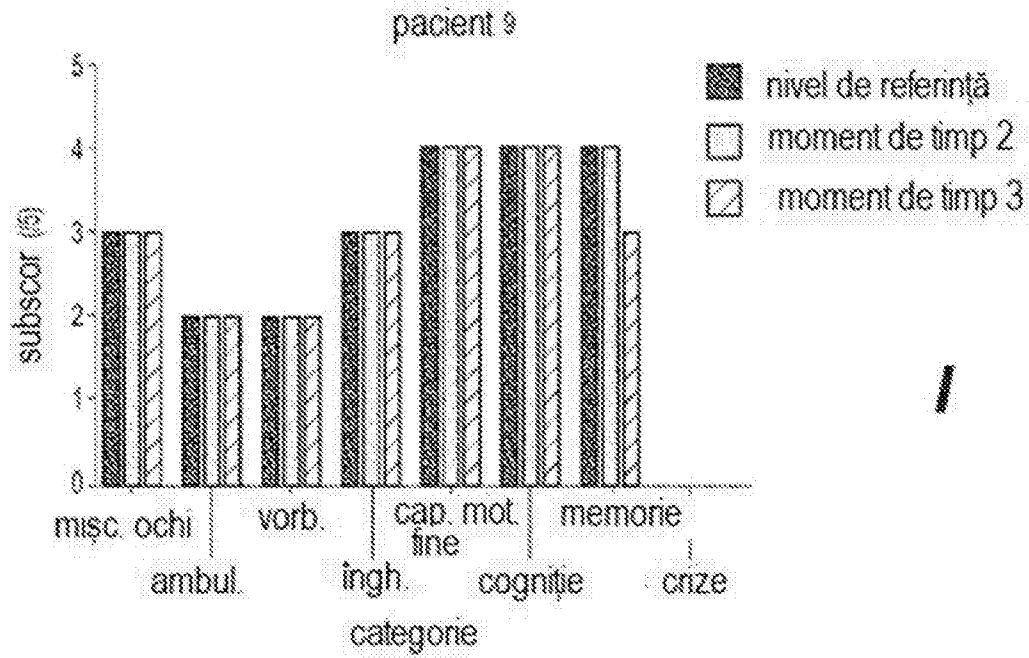


Fig. 10 (continuare)