

Хорея Гентингтона (HD) є летальним генетичним захворюванням, що спричинюється мутаціями гена білка Гентингтона у людській хромосомі 4. Для лікування HD може застосовуватись жирна кислота, ейкозапентенова кислота (ЕРА), у будь-якій відповідній фармацевтичній формі (як обговорюється у заявці на європатент №1148873).

Цей винахід має відношення до лікування HD і ґрунтується на встановленні того факту, що терапевтичний ефект ЕРА спостерігається, зокрема, у пацієнтів, що мають конкретну генетичну форму HD.

Цей винахід пропонує спосіб ідентифікації пацієнтів із HD або індивідів із ризиком розвитку HD, які, конкретно, мають найбільшу ймовірність реагування на лікування ЕРА у будь-якій придатній формі і включає стадію здійснення тесту для визначення кількості повторів CAG у гені білка Гентингтона та ідентифікації суб'єктів з 45 або меншою кількістю повторів.

Якщо суб'єкт має менше за 36 повторів, це свідчить про те, що це є нормальний індивід. За варіантом тесту, якому віддають перевагу, до суб'єктів, що відбираються, належать суб'єкти з 44 або меншою кількістю повторів CAG або такі, що мають від 36 до 44 повторів CAG.

Тест може здійснюватись на зразку, що відбирається у суб'єкта виключно для аналітичних цілей і суб'єкту не повертається. Діагностична стадія буде здійснюватись *in vitro*.

Цей винахід додатково пропонує спосіб лікування HD і спосіб запобігання розвитку симптомів у індивідів із ризиком розвитку HD, що включає стадію визначення кількості повторів CAG у гені білка Гентингтона у суб'єкта і, у разі, якщо ця кількість становить 45 або менше, введення суб'єктові ЕРА у будь-якій біодоступній формі. За варіантом тесту, якому віддають перевагу, до суб'єктів, що відбираються для введення ЕРА, належать суб'єкти з 44 або меншою кількістю повторів CAG або такі, що мають від 36 до 44 повторів CAG.

ЕРА, яку застосовують у способах за цим винаходом, за варіантом, якому віддають перевагу, являє собою етил-ЕРА.

У пацієнтів із кількістю повторів CAG у межах 46 або більше не спостерігається абсолютно ніякої різниці у разі лікування шляхом введення плацебо та ЕРА. У протилежність до цього, і неочікувано, пацієнти, що страждають на HD і мають кількість повторів CAG у межах 45 або менше, демонструють значне поліпшення у разі введення ЕРА.

Незважаючи на те, що усі пацієнти, які страждають на HD, мають генетичне відхилення у тому самому гені, не в усіх пацієнтів воно є однаковим. Нормальний ген білка Гентингтона містить послідовність повторів CAG, що кодує поліглутамінову послідовність у самому гені. Навіть у нормальних індивідів поліглутамінова послідовність має різну довжину, однак доти, доки вона містить менше за 36 повторів CAG і, таким чином, менше за 36 глутамінів у поліглутаміновій послідовності, індивід буде нормальним. Однак, коли послідовність містить 36 або більше повторів CAG і, відповідно, глутамінових послідовностей, розвинеться HD. Пацієнти, що страждають на HD, можуть мати десь від 36 до більше ніж 100 повторів CAG.

HD, як правило, розпочинається з порушень рухів, які, зокрема, вражають обличчя, голову та шию і кінцівки. Ці порушення прогресують і часто супрооджуються психічними відхиленнями та порушенням пізнавальної здатності, що веде до слабоумства. Відхилення початково спричинюються пошкодженням білком Гентингтона нейронів смугастого тіла, однак пізніше до цього процесу можуть залучатись широкі ділянки головного мозку. Зрештою, пацієнти стають прикутими до ліжка і повністю нездатними доглядати за собою. Вони, як правило, вмирають через 10-25 років після початку захворювання.

Кількість повторів CAG має сильний вплив на вік початку цього захворювання. Пацієнти з кількістю повторів лише дещо більшою за 35, можуть не хворіти до 50- або 60-річного віку чи навіть пізніше. Пацієнти з кількістю повторів, що перевищує 60, можуть захворіти у підлітковому віці або навіть у дитинстві. Більшість пацієнтів, однак, є схильною до захворювання у віці від 30 років до 50 років. Після того як хвороба розпочалась, у пацієнтів із більшою кількістю повторів CAG спостерігається схильність до більш швидкого її прогресування, хоча цей ефект є слабким, порівняно із сильним впливом на вік початку.

Кількість повторів CAG може визначатись за допомогою діагностичних тестів, основу яких становить полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР). Ці тести забезпечують точне діагностування HD, і можуть, звичайно, застосовуватись для перевірки передсимптоматичних пацієнтів. Однак відносно невелика кількість передсимптоматичних індивідів із ризиком того, що вони є носіями гена HD і, таким чином, із неминучим розвитком захворювання з часом, піклується про те, щоб піддатись тестуванню. Велика кількість людей, які мають симптоми HD, також не тестується. Головним доказом непотрібності тестування є відсутність доступних методів лікування HD, а, звідси, безкорисність точного знання який ген є присутнім і якого сорту цей ген є.

Результати клінічного випробування етилового складного ефіру ейкозапентеноату (етил-ЕРА) при HD надали вагомі докази на користь ЕРА при HD, а також, повністю несподівано, на значення генетичного тестування з метою визначення кількості повторів CAG.

135 пацієнтів із генетично підтвердженою HD прийняли участь у однорічному випробуванні. Вони були довільно розподілені на групи, що одержували або етил-ЕРА (2г/добу), або плацебо, що мало ідентичний зовнішній вигляд. Їхній стан оцінювали на початку випробування, через шість місяців і через 12 місяців за підшкалою загальної оцінки рухової діяльності (TMS) уніфікованої шкали оцінки хореї Гентингтона (UHDRS). UHDRS є стандартною шкалою оцінки, що застосовується для контролювання розвитку HD. TMS є складовою UHDRS, що змінюється найбільш достовірно, швидко і постійно, і є, таким чином, прийнятною для контролювання кінцевих результатів клінічних випробувань.

На кінець одного року зміну TMS порівнювали у групі, що одержувала плацебо, і у групі, що одержувала етил-ЕРА. Взагалі, група, що одержувала етил-ЕРА, мала кращі кінцеві результати аніж група, що одержувала плацебо, але вони не були статистично значущими. Однак після того, як пацієнти були стратифіковані, виходячи з кількості повторів CAG, була встановлена різка перевага етил-ЕРА. Пацієнти, які мали кількість повторів CAG, що становила 46 або більше, не демонстрували жодної різниці між плацебо та етил-ЕРА. У протилежність до цього, пацієнти, що мали кількість повторів CAG нижчу за 45, демонстрували значну перевагу від етил-ЕРА. Погіршення у пацієнтів із кількістю повторів CAG 45 або менше, що одержували плацебо, становило у середньому 5,3%. У протилежність до цього у такої самої групи пацієнтів, що

одержували етил-ЕРА, поліпшення впродовж року становило 19,3%. Ця різниця була статистично високозначущою як за результатами аналізу коваріації, так і за критерієм хі-квадрат. Особливо вражаючим є той факт, що стан значної більшості пацієнтів, які одержували етил-ЕРА, дійсно поліпшився. Найбільше, на що можна було раніше сподіватись у разі нейродегенеративних захворювань типу HD, було уповільнення погіршення, аніж будь-яке реальне поліпшення. Оскільки впродовж року стан пацієнтів у групі, що одержувала етил-ЕРА, порівняно зі станом пацієнтів у групі, що одержувала плацебо, поліпшився більше ніж у три з половиною рази, це означає, що після одного року пацієнти, що одержували ЕРА і плацебо, виявились відокремленими більше ніж чотирма з половиною роками прогресування захворювання. Іншими словами, пацієнти, яких піддавали лікуванню, одержали щонайменше чотири з половиною роки корисного життя. У протилежність до цього, у пацієнтів, які мали 46 або більше повторів CAG, не спостерігалось жодної різниці у разі одержання етил-ЕРА та плацебо.

Перевагу віддають тому, щоб природа лікування ЕРА за способами лікування за цим винаходом і способів уповільнення або запобігання початку хореї Гентингтона відповідали обговореній у заявці на європатент №1148873.

Перевагу віддають застосуванню чистої або майже чистої ЕРА та похідних ЕРА. Докозагексенова кислота (DHA) і споріднені жирні кислоти можуть не тільки не бути ефективними, але можуть фактично знизити ефективність ЕРА та її похідних.

Препарати, яким віддають перевагу, містять ЕРА у відповідно засвоюваній формі, де з усіх жирних кислот, присутніх у згаданому препараті, щонайменше 90%, а за варіантом, якому віддають перевагу, щонайменше 95%, має форму ЕРА, і де менше за 5%, а за варіантом, якому віддають перевагу, менше за 3%, має форму докозагексенової кислоти.

За варіантом, якому віддають перевагу, препарати, серед інших присутніх жирних кислот, включають менше за 5%, а за варіантом, якому віддають перевагу, менше за 3% арахідонової кислоти (AA) та докозапентенової кислоти (DPA, n-3) (кожної окремо). Те саме за варіантом, якому віддають перевагу, відноситься до будь-яких інших жирних кислот, що можуть конкурувати з ЕРА.

Перевагу віддають тому, що сукупний вміст DHA, AA і/або DPA (n-3) становить менше за 10% від загального вмісту присутніх жирних кислот, а за варіантом, якому віддають перевагу, менше за 5%.

ЕРА може бути у форму етил-ЕРА, літій-ЕРА, моно-, ди- або тригліцериду ЕРА або будь-якого іншого складного ефіру, або солі ЕРА, або у формі вільної кислоти ЕРА ЕРА може бути також у формі 2-заміщеної похідної або іншої похідної, що уповільнює швидкість її окиснення, але жодною значною мірою не змінює її біологічного впливу на психічні розлади або розлади функціонування головного мозку (Н. Уїлламсен (N. Willumsen) та інші, *Biochimica Biophysica Acta*, 1998, 1369:193-203).

ЕРА може поєднуватись із лікарським засобом, дія якого спрямовується, головним чином, на метаболізм або рецептори нейромедіаторів. Придатними лікарськими засобами для одночасного введення з препаратами ЕРА є клозапін та будь-який інший лікарський засіб із класу типових або атипових нейролептиків, у тому числі хлорпромазин, галоперидол, рисперидон, оланзапін, сертиндол, ципразидон, цотетін або амисульпірид. Разом із лікарськими формами ЕРА можуть бути введені стандартні протишизофренічні лікарські засоби, антидепресанти, транквілізатори та протиепілептичні лікарські засоби, які застосовують для полегшення деяких симптомів хореї Гентингтона.

Як приклад лікування хореї Гентингтона, взятий із заявки на європатент №1148873, рандомізоване випробування 96% чистої етил-ЕРА здійснили на сімох пацієнтах із тяжкою втратою працездатності, що знаходились на кінцевих стадіях хореї Гентингтона. Усі потребували цілодобового догляду, мали тяжкі порушення рухів, були дратівливими і страждали на часткове слабоумство. Вони були довільно поділені подвійним сліпим способом на групи, що впродовж 6 місяців одержували етил-ЕРА (2г/добу) або плацебо (2г/добу). Впродовж 6 місяців у чотирьох пацієнтів спостерігали прогресуюче погіршення, у той час як у трьох пацієнтів хід хвороби змінився на зворотний, і вони демонстрували поліпшення зі зменшенням порушення рухів, зменшенням емоційної лабільності та дратівливості, поліпшенням пам'яті та пізнавальної здатності. Коли кодування було розкрито, виявилось, що усі чотири пацієнти з погіршенням приймали плацебо, у той час як усі три пацієнти з поліпшенням приймали етил-ЕРА. У чотирьох пацієнтів (два на етил-ЕРА і два на плацебо) дегенерацію мозкової тканини оцінювали на початку та на кінці дослідження за допомогою ЯМР-томографії. ЯМР-томографія надає можливість точного визначення розміру бічних шлуночків і заповнених рідиною порожнин у півкулях великого мозку. В міру прогресування хореї Гентингтона бічні шлуночки збільшуються, що вказує на втрату мозкової тканини. У двох пацієнтів на плацебо впродовж 6 місяців шлуночки збільшувались, як очікувалось. У двох пацієнтів на етил-ЕРА ЯМР-томографія показала зменшення розміру бічних шлуночків, що вказувало на фактичне спрямування втрати мозкової тканини у зворотному напрямку.

Ці вражаючі результати у пацієнтів на останній стадії хвороби, яка викликається патологічним накопиченням білка, що вважалась раніше невиліковною, демонструють значення етил-ЕРА при лікуванні нейродегенеративних розладів.

Цей винахід пропонує значне досягнення щодо визначення ймовірності того, які пацієнти будуть реагувати на таке лікування, шляхом аналізу гена білка Гентингтона. Цей винахід надає перевагу, яка полягає у можливості ідентифікування пацієнтів із ризиком розвитку захворювання і введення цим пацієнтам ЕРА для запобігання або уповільнення розвитку симптомів захворювання.

Усі лікарські форми ЕРА, у вигляді 90%, або за варіантом, якому віддають перевагу, 95% чи чистіших форм, можуть вводиться пероральним шляхом за допомогою систем доставки, відомих фахівцям у цій галузі, у тому числі за допомогою м'яких або твердих желатинових капсул; мікрокапсул у порошковій, таблетованій або капсульованій формі; таблеток для твердої сполуки, літій-ЕРА; або емульсій, виготовлених із відповідними природними або синтетичними емульгаторами, у тому числі фосфоліпідами або галактоліпідами. Згадані сполуки можуть вводиться також парентеральним шляхом, безпосередньо або з різними маслами, емульсіями або дисперсіями внутрішньовенним, внутрішньоочеревинним, внутрішньом'язовим або підшкірним шляхами.

До обсягу цього винаходу входить місцеве застосування за допомогою пластирів або вагінальних чи ректальних лікарських форм.

У разі поєднання з лікарським засобом, що застосовується для полегшення симптомів хореї Гентингтона, сполука ЕРА і інший лікарський засіб можуть вводитись окремо, кожен у вигляді своєї власної лікарської форми. Вони можуть пакуватись окремо або представлятись у тому самому спільному пакунку. За альтернативним варіантом, із застосуванням методів, добре відомих фахівцям у цій галузі, ЕРА і інший лікарський засіб можуть входити до складу однієї лікарської форми, завдяки чому добова доза ЕРА 0,1-10г/добу, а за варіантом, якому віддають перевагу, 0,5-5г/добу, може надаватись із нормальною добою дозою іншого лікарського засобу.

У разі самостійного надання, корисна добова доза ЕРА може становити 0,05-50г/добу, за варіантом, якому віддають перевагу, 0,1-10г/добу і за варіантом, якому віддають найбільшу перевагу, 0,5-5г/добу.

Зразкові лікарські форми

У кожному з наведених нижче прикладів рівень чистоти продукту становить щонайменше 90%, за варіантом, якому віддають перевагу, 95% або більше. Це дуже важливо, оскільки інші жирні кислоти будуть конкурувати з ЕРА за ділянки зв'язування і зменшувати її ефективність. Зокрема, жирні кислоти, наприклад, ДНА, АА, ДРА (n-3), кожна окремо, будуть присутніми у концентраціях менше за 5%, за варіантом, якому віддають перевагу, менше за 3%. Загальна сумарна кількість таких конкурентних сполук повинна бути меншою за 10%, за варіантом, якому віддають перевагу, меншою за 5%. Цей ступінь чистоти є також цінним із точки зору зведення до мінімуму обсягу матеріалу, який повинен споживатись кожного дня, що є головним фактором у забезпеченні піддатливості психіатричних хворих, де відсутність піддатливості лікуванню становить серйозну проблему.

1. Капсули, виготовлені з твердого або м'якого желатину, що містять 250мг, 500мг або 1000мг етил-ЕРА, тригліцериду ЕРА або іншої придатної форми ЕРА.

2. Таблетки, що містять 250мг, 500мг або 1000мг літій-ЕРА або тверді желатинові капсули, що містять такі самі кількості.

3. Емульсії, розчини або дисперсії, які містять літій-ЕРА, етил-ЕРА, тригліцерид ЕРА або іншу придатну форму ЕРА, у смачній рідкій формі для перорального введення.

4. Супозиторії або песарії, які містять від 100мг до 5г однієї зі сполук ЕРА.

5. Внутрішньовенні розчини або емульсії, що містять від 10мг/мл до 500мг/мл однієї зі сполук ЕРА.

6-10. Як приклади 1-5, однак, із застосуванням 2-заміщених похідних ЕРА.

11-20. Як приклади 1-10, але у яких до складу лікарської форми сполуки ЕРА входить звичайна доза будь-якого іншого лікарського препарату, що застосовується для лікування симптомів хореї Гентингтона.

Якщо суб'єкт має менше за 36 повторів, це свідчить про те, що це є нормальний індивід. За варіантом тесту, якому віддають перевагу, до суб'єктів, що відбираються, належать суб'єкти з 44 або меншою кількістю повторів CAG або такі, що мають від 36 до 44 повторів CAG.