

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **046505**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2024.03.21**

(51) Int. Cl. *A61P 25/14* (2006.01)  
*A61K 31/506* (2006.01)

(21) Номер заявки  
**202192928**

(22) Дата подачи заявки  
**2020.04.24**

---

(54) **ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИСКИНЕЗИИ**

---

(31) **16/395,531**

(56) WO-A1-2013156035  
US-A1-20060193900  
JP-A-11228414

(32) **2019.04.26**

(33) **US**

(43) **2022.02.07**

(86) **РСТ/JP2020/017652**

(87) **WO 2020/218487 2020.10.29**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**СУМИТОМО ФАРМА КО., ЛТД. (JP)**

(72) Изобретатель:  
**Курита Мицумаса, Икеда Юки,  
Накато Мицухиро (JP)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к терапевтическому лекарственному средству, которое можно использовать для лечения леводопа-индуцированной дискинезии при болезни Паркинсона. В частности, настоящее изобретение относится к композиции и способу лечения, улучшения, подавления прогрессирования или предотвращения двигательных осложнений, связанных с терапией леводопа при болезни Паркинсона, особенно леводопа-индуцированной дискинезией (PD-LID), включающим тандоспирон, или его фармацевтически приемлемую соль, или пролекарство, где тандоспирон, или его фармацевтически приемлемую соль, или пролекарство вводят парентерально.

**046505**

**B1**

**046505**  
**B1**

### **Область техники**

Настоящее изобретение относится к составу для лечения леводопа-индуцированной дискинезии при болезни Паркинсона путем парентерального введения (например, трансдермального введения), где состав содержит тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, которые можно использовать в качестве активного ингредиента для медицинского препарата.

### **Предпосылки изобретения**

Болезнь Паркинсона представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с основным симптомом нарушения экстрапирамидной функции. Патологически наблюдается потеря дофаминергических нейронов и отложение альфа-синуклеина в компактной части черной субстанции. Клинически проявляются различные двигательные симптомы, такие как акинезия, тремор, ригидность и потеря постуральных рефлексов.

Терапией болезни Паркинсона является, по сути, лекарственная терапия, предназначенная для дополнения внутримозгового допамина. Лекарственное средство, содержащее леводопу (L-допа), которая является предшественником дофамина, используется в качестве лекарственного средства первой линии для начальной терапии болезни Паркинсона. Однако двигательные осложнения, такие как леводопа-индуцированная дискинезия при болезни Паркинсона (далее также именуемая "PD-LID"), проявляются почти у всех пациентов, проходящих терапию леводопой, с прогрессированием патологических состояний.

Частота развития PD-LID через 5 лет после начальной терапии леводопой составляет от 30 до 50%. Частота увеличивается по мере прогрессирования патологического состояния и достигает от 50 до 100% через 10 лет после начальной терапии. Дискинезия пиковых доз известна как типичный симптом PD-LID, который представляет собой непроизвольное движение лица, языка, шеи, конечностей, туловища или тому подобное, когда концентрация леводопы в крови является высокой.

Патентная литература 1 (японская выложенная публикация № 11-228414) содержит описание трансдермально абсорбируемых тандоспироновых агентов.

### **Список цитированной литературы**

Патентная литература

[PTL 1]

Японская выложенная публикация № 11-228414.

### **Сущность изобретения**

Решение задачи

В результате тщательных исследований авторы изобретения обнаружили, что может быть предложена полезная технология для лечения, улучшения, подавления прогрессирования или предотвращения с высоким эффектом регрессирования леводопа-индуцированной дискинезии при болезни Паркинсона (PD-LID) или тому подобное по сравнению с пероральным введением, парентеральным введением (например, трансдермальным введением, внутрикожным введением, подкожным введением, внутримышечным введением или тому подобное) тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства. В настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции для трансдермального введения для регрессирования PD-LID, содержащие тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство, и способы лечения, улучшения, подавления прогрессирования и предотвращения двигательных осложнений при болезни Паркинсона путем парентерального введения, которые включают тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство.

В частности, настоящее изобретение включает следующее.

(Пункт 1)

Композиция для лечения, улучшения, подавления прогрессирования или предотвращения двигательных осложнений, связанных с терапией леводопой при болезни Паркинсона, содержащая тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят парентерально.

(Пункт 2)

Композиция по любому из предшествующих пунктов, где парентеральное введение выбрано из трансдермального введения, внутрикожного введения, подкожного введения, внутримышечного введения и их комбинации.

(Пункт 3)

Композиция по любому из предшествующих пунктов, где парентеральное введение имеет долгосрочную эффективность или является длительным введением.

(Пункт 4)

Композиция по любому из предшествующих пунктов, где парентеральное введение включает трансдермальное введение.

(Пункт 5)

Композиция по любому из предшествующих пунктов, где двигательные осложнения включают леводопа-индуцированную дискинезию (PD-LID).

(Пункт 6)

Композиция для лечения, улучшения или предотвращения двигательных осложнений, связанных с

терапией леводопой при болезни Паркинсона, содержащая тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, где леводопа-индуцированная дискинезия (PD-LID) регрессирует, не вызывая симптомов отскока, и где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят трансдермально.

(Пункт 7)

Композиция по любому из предшествующих пунктов, где леводопа-индуцированная дискинезия (PD-LID) включает дискинезию на пике дозы, двухфазную дискинезию и их комбинацию.

(Пункт 8)

Композиция по любому из предшествующих пунктов, где лечение, улучшение, подавление прогрессирования или предотвращение двигательных осложнений включает улучшение, подавление прогрессирования или профилактику симптомов леводопа-индуцированной дискинезии (PD-LID), сокращение периода проявления леводопа-индуцированной дискинезии (PD-LID) или их комбинацию.

(Пункт 9)

Композиция для достижения улучшения, подавления прогрессирования или предотвращения симптомов леводопа-индуцированной дискинезии (PD-LID), сокращения периода проявления леводопа-индуцированной дискинезии (PD-LID) или их комбинации, содержащая тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят парентерально.

(Пункт 10)

Композиция по любому из предшествующих пунктов, где улучшение симптома леводопа-индуцированной дискинезии (PD-LID) представляет собой клинически значимое улучшение или большее.

(Пункт 11)

Композиция по любому из предшествующих пунктов, где улучшение симптома леводопа-индуцированной дискинезии (PD-LID) находится на уровне, достаточном для достижения клинического эффекта.

(Пункт 12)

Композиция по любому из предшествующих пунктов, где композиция представляет собой состав для трансдермального введения.

(Пункт 13)

Композиция по любому из предшествующих пунктов, где композиция представляет собой адгезивный состав.

(Пункт 14)

Композиция по любому из предшествующих пунктов, где состав для трансдермального введения представляет собой ленту/пластырь.

(Пункт 15)

Композиция по любому из предшествующих пунктов, где доза тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства составляет от 0,1 до 100 мг в день в виде свободной формы тандоспирона.

(Пункт 16)

Композиция по любому из предшествующих пунктов, где степень проникновения лекарственного средства тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства составляет от 0,1 до 20 мг в день в виде свободной формы тандоспирона.

(Пункт 17)

Композиция по любому из предшествующих пунктов, где композиция представляет собой состав для трансдермального введения и общая площадь нанесения дозы составляет от 1 до 100 см<sup>2</sup>.

(Пункт 18)

Композиция по любому из предшествующих пунктов, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят таким образом, чтобы концентрация тандоспирона в крови (плазме) человека в день составляла от 0,05 до 20 нг/мл в течение 12 ч или дольше.

(Пункт 19)

Композиция по любому из предшествующих пунктов, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят таким образом, чтобы концентрация тандоспирона в крови (плазме) человека составляла от 0,05 до 20 нг/мл в течение от 8 до 16 ч после введения тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

(Пункт 20)

Композиция по любому из предшествующих пунктов, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство являются добавкой к леводопе.

(Пункт 21)

Композиция по любому из предшествующих пунктов, которая используется с леводопой в виде комбинации с фиксированной дозой или одновременно в виде отдельных составов.

(Пункт 22)

Медицинский препарат для лечения или профилактики болезни Паркинсона без сопутствования

или путем минимизации PD-LID, содержащий комбинацию тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и (1) леводопу или (2) леводопу и ингибитор метаболизирующего фермента леводопы, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят парентерально.

(Пункт 23)

Медицинский препарат для лечения или профилактики болезни Паркинсона без сопутствования или путем минимизации PD-LID, содержащий тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят в комбинации с (1) леводопой или (2) леводопой и ингибитором метаболизирующего фермента леводопы, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят парентерально.

(Пункт 24)

Медицинский препарат для лечения или профилактики болезни Паркинсона без сопутствования или путем минимизации PD-LID, содержащий (1) леводопу или (2) леводопу и ингибитор метаболизирующего фермента леводопы, где (1) леводопу или (2) леводопу и ингибитор метаболизирующего фермента леводопы вводят в сочетании с тандоспироном или его фармацевтически приемлемой солью или пролекарством, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят парентерально.

(Пункт 25)

Композиция для улучшения качества ответа на терапию леводопой пациента с болезнью Паркинсона с дискинезией при обострении, содержащая тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят парентерально.

(Пункт 26)

Медицинский препарат или композиция по любому из предшествующих пунктов, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство представляет собой свободную форму тандоспирона.

(Пункт 1A)

Способ лечения, улучшения или предотвращения двигательных осложнений, связанных с терапией леводопой при болезни Паркинсона, включающий парентеральное введение субъекту эффективного количества тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

(Пункт 2A)

Способ по любому из предшествующих пунктов, где парентеральное введение выбрано из трансдермального введения, внутрикожного введения, подкожного введения, внутримышечного введения и их комбинации.

(Пункт 3A)

Способ по любому из предшествующих пунктов, где парентеральное введение имеет долгосрочную эффективность или является длительным введением.

(Пункт 4A)

Способ по любому из предшествующих пунктов, где парентеральное введение включает трансдермальное введение.

(Пункт 5A)

Способ по любому из предшествующих пунктов, где двигательные осложнения включают леводопа-индуцированную дискинезию (PD-LID).

(Пункт 6A)

Способ лечения, улучшения или предотвращения двигательных осложнений, связанных с терапией леводопой при болезни Паркинсона, включающий трансдермальное введение субъекту эффективного количества тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, так чтобы леводопа-индуцированная дискинезия (PD-LID) регрессировала без симптомов отскока.

(Пункт 7A)

Способ по любому из предшествующих пунктов, где леводопа-индуцированная дискинезия (PD-LID) включает дискинезию на пике дозы, двухфазную дискинезию и их комбинацию.

(Пункт 8A)

Способ по любому из предшествующих пунктов, где лечение, улучшение, подавление прогрессирования или предотвращение двигательных осложнений включает улучшение, подавление прогрессирования или профилактику симптомов леводопа-индуцированной дискинезии (PD-LID), сокращение периода проявления леводопа-индуцированной дискинезии (PD-LID) или их комбинацию.

(Пункт 9A)

Способ достижения улучшения, подавления прогрессирования или предотвращения симптомов леводопа-индуцированной дискинезии (PD-LID), сокращения периода проявления леводопа-индуцированной дискинезии (PD-LID) или их комбинации, включающий парентеральное введение субъекту эффективного количества тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

(Пункт 10А)

Способ по любому из предшествующих пунктов, где улучшение симптома леводопа-индуцированной дискинезии (PD-LID) представляет собой клинически значимое улучшение или большее.

(Пункт 11А)

Способ по любому из предшествующих пунктов, где улучшение симптома леводопа-индуцированной дискинезии (PD-LID) находится на достаточном уровне для достижения клинического эффекта.

(Пункт 12А)

Способ по любому из предшествующих пунктов, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство представлены в виде состава для трансдермального введения.

(Пункт 13А)

Способ по любому из предшествующих пунктов, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство представлены в виде адгезивного состава.

(Пункт 14А)

Способ по любому из предшествующих пунктов, где состав для трансдермального введения представляет собой ленту/пластырь.

(Пункт 15А)

Способ по любому из предшествующих пунктов, где доза тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства составляет от 0,1 до 100 мг в день в виде свободной формы тандоспирона.

(Пункт 16А)

Способ по любому из предшествующих пунктов, где степень проникновения лекарственного средства тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства составляет от 0,1 до 20 мг в день в виде свободной формы тандоспирона.

(Пункт 17А)

Способ по любому из предшествующих пунктов, где введение достигается с помощью состава для трансдермального введения и общая площадь нанесения дозы составляет от 1 до 100 см<sup>2</sup>.

(Пункт 18А)

Способ по любому из предшествующих пунктов, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят таким образом, чтобы концентрация тандоспирона в крови (плазме) человека в день составляла от 0,05 до 20 нг/мл в течение 12 ч или дольше.

(Пункт 19А)

Способ по любому из предшествующих пунктов, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят таким образом, чтобы концентрация тандоспирона в крови (плазме) человека составляла от 0,05 до 20 нг/мл в течение от 8 до 16 ч после введения тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

(Пункт 20А)

Способ по любому из предшествующих пунктов, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство являются добавкой к леводопе.

(Пункт 21А)

Способ по любому из предшествующих пунктов, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство применяют с леводопой в виде комбинации с фиксированной дозой или одновременно в виде отдельных составов.

(Пункт 22А)

Способ лечения или профилактики болезни Паркинсона без сопутствования или путем минимизации PD-LID у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества комбинации эффективного количества тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и (1) эффективного количества леводопы или (2) леводопы и ингибитора метаболизирующего фермента леводопы, где эффективное количество тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства вводят парентерально.

(Пункт 23А)

Способ по любому из предшествующих пунктов, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство и (1) или (2) вводят одновременно или в разное время.

(Пункт 24А)

Композиция для улучшения качества ответа на терапию леводопой пациента с болезнью Паркинсона с дискинезией при обострении, содержащая тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, где эффективное количество тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства вводят парентерально.

(Пункт 25А)

Способ по любому из предшествующих пунктов, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой свободную форму тандоспирона.

(Пункт 1В)

Применение тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства при изготовлении медицинского препарата для лечения, улучшения или предотвращения двигательных осложнений, связанных с терапией леводопой при болезни Паркинсона, где медицинский препарат вводят парентерально.

(Пункт 2В)

Применение по любому из предшествующих пунктов, где парентеральное введение выбрано из трансдермального введения, внутривенного введения, подкожного введения, внутримышечного введения и их комбинации.

(Пункт 3В)

Применение по любому из предшествующих пунктов, где парентеральное введение имеет долгосрочную эффективность или является длительным введением.

(Пункт 4В)

Применение по любому из предшествующих пунктов, где парентеральное введение включает трансдермальное введение.

(Пункт 5В)

Применение по любому из предшествующих пунктов, где двигательные осложнения включают леводопа-индуцированную дискинезию (PD-LID).

(Пункт 6В)

Применение при изготовлении медицинского препарата, содержащего тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, для лечения, улучшения или предотвращения двигательных осложнений, связанных с терапией леводопой при болезни Паркинсона, где леводопа-индуцированная дискинезия (PD-LID) регрессирует, не вызывая симптомов отскока, и где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят трансдермально.

(Пункт 7В)

Применение по любому из предшествующих пунктов, где леводопа-индуцированная дискинезия (PD-LID) включает дискинезию на пике дозы, двухфазную дискинезию и их комбинацию.

(Пункт 8В)

Применение по любому из предшествующих пунктов, где лечение, улучшение, подавление прогрессирования или предотвращение двигательных осложнений включает улучшение, подавление прогрессирования или профилактику симптомов леводопа-индуцированной дискинезии (PD-LID), сокращение периода проявления леводопа-индуцированной дискинезии (PD-LID) или их комбинацию.

(Пункт 9В)

Применение при изготовлении медицинского препарата, содержащего тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, для достижения улучшения, подавления прогрессирования или профилактики симптомов леводопа-индуцированной дискинезии (PD-LID), сокращения периода проявления леводопа-индуцированной дискинезии (PD-LID) или их комбинацию, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят парентерально.

(Пункт 10В)

Применение по любому из предшествующих пунктов, где улучшение симптома леводопа-индуцированной дискинезии (PD-LID), представляет собой клинически значимое улучшение или большее.

(Пункт 11В)

Применение по любому из предшествующих пунктов, где улучшение симптома леводопа-индуцированной дискинезии (PD-LID), находится на достаточном уровне для достижения клинического эффекта.

(Пункт 12В)

Применение по любому из предшествующих пунктов, где медицинский препарат представляет собой состав для трансдермального введения.

(Пункт 13В)

Применение по любому из предшествующих пунктов, где медицинский препарат представляет собой адгезивный состав.

(Пункт 14В)

Применение по любому из предшествующих пунктов, где состав для трансдермального введения представляет собой ленту/пластырь.

(Пункт 15В)

Применение по любому из предшествующих пунктов, где доза тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства составляет от 0,1 до 100 мг в день в виде свободной формы тандоспирона.

(Пункт 16В)

Применение по любому из предшествующих пунктов, где степень проникновения лекарственного средства тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства составляет от 0,1 до 20 мг в день в виде свободной формы тандоспирона.

(Пункт 17В)

Применение по любому из предшествующих пунктов, где медицинский препарат представляет собой состав для трансдермального введения и общая площадь нанесения дозы составляет от 1 до 100 см<sup>2</sup>.

(Пункт 18В)

Применение по любому из предшествующих пунктов, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят таким образом, чтобы концентрация тандоспирона в крови (плазме) человека в день составляла от 0,05 до 20 нг/мл в течение 12 ч или дольше.

(Пункт 19В)

Применение по любому из предшествующих пунктов, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят таким образом, чтобы концентрация тандоспирона в крови (плазме) человека составляла от 0,05 до 20 нг/мл в течение от 8 до 16 ч после введения тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

(Пункт 20В)

Применение по любому из предшествующих пунктов, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство являются добавкой к леводопе.

(Пункт 21В)

Применение по любому из предшествующих пунктов, где медицинский препарат применяют с леводопой в виде комбинации с фиксированной дозой или одновременно в виде отдельных составов.

(Пункт 22В)

Применение при изготовлении медицинского препарата для лечения или профилактики болезни Паркинсона без сопутствования или путем минимизации PD-LID, где медицинский препарат содержит комбинацию тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и (1) леводопу или (2) леводопу и ингибитор метаболизирующего фермента леводопы, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят парентерально.

(Пункт 23В)

Применение при изготовлении медицинского препарата для лечения или профилактики болезни Паркинсона без сопутствования или путем минимизации PD-LID, где медицинский препарат содержит тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят в комбинации с (1) леводопой или (2) леводопой и ингибитором метаболизирующего фермента леводопы, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят парентерально.

(Пункт 24В)

Применение при изготовлении медицинского препарата для лечения или профилактики болезни Паркинсона без сопутствования или путем минимизации PD-LID, где медицинский препарат содержит (1) леводопу или (2) леводопу и ингибитор метаболизирующего фермента леводопы, где (1) леводопу или (2) леводопу и ингибитор метаболизирующего фермента леводопы вводят в сочетании с тандоспироном или его фармацевтически приемлемой солью или пролекарством, и где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят парентерально.

(Пункт 25В)

Применение при изготовлении медицинского препарата, содержащего тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, для улучшения качества ответа на терапию леводопой пациента с болезнью Паркинсона с дискинезией, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят парентерально.

(Пункт 26В)

Применение по любому из предшествующих пунктов, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой свободную форму тандоспирона.

(Пункт 1С)

Тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство для лечения, улучшения или предотвращения двигательных осложнений, связанных с терапией леводопой при болезни Паркинсона, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят парентерально.

(Пункт 2С)

Тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство по любому из предшествующих пунктов, где парентеральное введение выбрано из трансдермального введения, внутрикожного введения, подкожного введения, внутримышечного введения и их комбинации.

(Пункт 3С)

Тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство по любому из предшествующих пунктов, где парентеральное введение имеет долгосрочную эффективность или является длительным введением.

(Пункт 4С)

Тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство по любому из предшествующих пунктов, где парентеральное введение включает трансдермальное введение.

(Пункт 5С)

Тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство по любому из предшествующих пунктов, где двигательные осложнения включают леводопа-индуцированную дискинезию (PD-LID).

(Пункт 6С)

Тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство для лечения, улучшения или предотвращения двигательных осложнений, связанных с терапией леводопой при болезни Паркинсона, где леводопа-индуцированная дискинезия (PD-LID) регрессирует, не вызывая симптомов отскока, и где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят трансдермально.

(Пункт 7С)

Тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство по любому из предшествующих пунктов, где леводопа-индуцированная дискинезия (PD-LID) включает дискинезию на пике дозы, двухфазную дискинезию и их комбинацию.

(Пункт 8С)

Тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство по любому из предшествующих пунктов, где лечение, улучшение, подавление прогрессирования или предотвращение двигательных осложнений включает улучшение, подавление прогрессирования или профилактику симптомов леводопа-индуцированной дискинезии (PD-LID), сокращение периода проявления леводопа-индуцированной дискинезии (PD-LID) или их комбинацию.

(Пункт 9С)

Тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство для достижения улучшения, подавления прогрессирования или профилактики симптомов леводопа-индуцированной дискинезии (PD-LID), сокращения периода проявления леводопа-индуцированной дискинезии (PD-LID) или их комбинации, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят парентерально.

(Пункт 10С)

Тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство по любому из предшествующих пунктов, где улучшение симптома леводопа-индуцированной дискинезии (PD-LID), представляет собой клинически значимое улучшение или большее.

(Пункт 11С)

Тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство по любому из предшествующих пунктов, где улучшение симптома леводопа-индуцированной дискинезии (PD-LID), находится на достаточном уровне для достижения клинического эффекта.

(Пункт 12С)

Тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство по любому из предшествующих пунктов в виде состава для трансдермального введения.

(Пункт 13С)

Тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство по любому из предшествующих пунктов в виде адгезивного состава.

(Пункт 14С)

Тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство по любому из предшествующих пунктов, где состав для трансдермального введения представляет собой ленту/пластырь.

(Пункт 15С)

Тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство по любому из предшествующих пунктов, где доза тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства составляет от 0,1 до 100 мг в день в виде свободной формы тандоспирона.

(Пункт 16С)

Тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство по любому из предшествующих пунктов, где степень проникновения лекарственного средства для тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства составляет от 0,1 до 20 мг в день в виде свободной формы тандоспирона.

(Пункт 17С)

Тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство по любому из предшествующих пунктов, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство представляет собой состав для трансдермального введения и общая площадь нанесения дозы составляет от 1 до 100 см<sup>2</sup>.

(Пункт 18С)

Тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство по любому из предшествующих пунктов, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят таким образом, чтобы концентрация тандоспирона в крови (плазме) человека в день составляла от 0,05 до 20 нг/мл в течение 12 ч или дольше.

(Пункт 19С)

Тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство по любому из предшествующих пунктов, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят таким образом, чтобы концентрация тандоспирона в крови (плазме) человека составляла от 0,05 до 20 нг/мл в течение от 8 до 16 ч после введения тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

(Пункт 20С)

Тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство по любому из предшествующих пунктов, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство являются добавкой к леводопе.

(Пункт 21С)

Тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство по любому из предшествующих пунктов, которая используется с леводопой в виде комбинации с фиксированной дозой или одновременно в виде отдельных составов.

(Пункт 22С)

Комбинация тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и (1) леводопы или (2) леводопы и ингибитора метаболизирующего фермента леводопы для лечения или профилактики болезни Паркинсона без сопутствования или путем минимизации PD-LID, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят парентерально.

(Пункт 23С)

Тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство для лечения или профилактики болезни Паркинсона без сопутствования или путем минимизации PD-LID, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят в комбинации с (1) леводопой или (2) леводопой и ингибитором метаболизирующего фермента леводопы, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят парентерально.

(Пункт 24С)

Комбинация (1) леводопы или (2) леводопы и ингибитора метаболизирующего фермента леводопы для лечения или профилактики болезни Паркинсона без сопутствования или путем минимизации PD-LID, где комбинацию (1) леводопы или (2) леводопы и ингибитора метаболизирующего фермента леводопы вводят в сочетании с тандоспироном или его фармацевтически приемлемой солью или пролекарством, и где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят парентерально.

(Пункт 25С)

Тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство для улучшения качества ответа на терапию леводопой пациента с болезнью Паркинсона с дискинезией, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство вводят парентерально.

(Пункт 26С)

Тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство по любому из предшествующих пунктов, которые являются свободной формой.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к адгезивному составу (также называемому трансдермальным пластырем/клейкой лентой). Когда применяют клейкую ленту по изобретению, симптомы дискинезии, связанные с терапией леводопой при болезни Паркинсона, могут быть более предпочтительно предотвращены или улучшены. Терапия болезни Паркинсона, при которой разовая доза и/или суточная доза леводопы увеличивается по сравнению с предшествующей терапией с использованием клейкой ленты по изобретению, без обострения дискинезии, может проводиться в реальных клинических условиях, когда клейкая лента по изобретению более предпочтительно применяется для предотвращения или улучшения симптомов дискинезии, связанных с терапией леводопой при болезни Паркинсона.

Текущая терапия представляет собой попытки лечить пациентов с болезнью Паркинсона небольшими и частыми дозами леводопы для предотвращения проявления дискинезии (Parkinsonbyo Shinryo Gaidorain 2018 bajon [Parkinson's Disease Diagnosis and Treatment Guidelines 2018 version] (Third edition, Q&A for Parkinson's disease diagnosis, Chapter III, Therapy for motor symptoms)).

Проявление дискинезии может быть подавлено, и композиция, содержащая леводопу, может быть скорректирована до оптимальной дозы путем введения парентерально вводимой композиции тандоспирона, предлагаемой в изобретении. Другими словами, более предпочтительная терапия симптомов болезни Паркинсона возможна без обострения симптомов дискинезии, даже если однократная доза леводопы увеличивается для уменьшения количества доз или ежедневная доза леводопы увеличивается для пациентов с болезнью Паркинсона с дискинезией или риском ее проявления.

Тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство и терапевтический способ по настоящему изобретению позволяют проводить терапию или профилактику для уменьшения вызванных леводопой двигательных осложнений или леводопа-индуцированной дискинезии, включая обычную суточную дозу для терапии леводопой, указанную в работе Parkinsonbyo Shinryo Gaidorain 2018 bajon [Parkinson's Disease Diagnosis and Treatment Guidelines 2018 version], опубликованной Японским

обществом неврологов, или в соответствующем руководстве в США или Европе.

Кроме того, более предпочтительный эффект уменьшения леводопа-индуцированной дискинезии (PD-LID) или подобного может быть обеспечен по сравнению с пероральным введением путем введения парентерально вводимой композиции тандоспирона, представленной в изобретении.

Авторы изобретения впервые обнаружили, что пероральное введение тандоспирона с ожиданием эффекта уменьшения дискинезии вместо этого приводит к временному обострению дискинезии. Другими словами, изобретатели обнаружили, что пероральное введение тандоспирона не является предпочтительным в качестве терапевтического лекарственного средства для улучшения дискинезии, поскольку пероральное введение включает "симптом отскока" дискинезии. Как используется в настоящем документе, термин "симптом отскока" представляет собой симптом, описанный ниже. Поскольку пероральное введение тандоспирона приводит к "симптому отскока", увеличение дозы лекарственного средства, содержащего леводопу, является нежелательным.

Авторы изобретения обнаружили, что парентеральная композиция тандоспирона по изобретению может улучшить дискинезию без "симптома отскока". Оценка дискинезии может быть измерена как "оценка AIMs" (AIMs представляет собой аббревиатуру от выражения "ненормальные произвольные движения") способом, описанным ниже.

Следовательно, настоящее изобретение может быть реализовано на практике в виде следующих конкретных вариантов осуществления.

(1) Способ предотвращения или лечения болезни Паркинсона, способ регрессии дискинезии или способ предотвращения или лечения болезни Паркинсона с регрессией дискинезии, включающий:

(A) парентеральное введение тандоспирона; и

(B) введение увеличенной дозы леводопы по сравнению с обычной дозировкой.

(2) Способ предотвращения или лечения болезни Паркинсона, способ регрессии дискинезии или способ предотвращения или лечения болезни Паркинсона с регрессией дискинезии, включающий:

(A) парентеральное введение тандоспирона; и

(B) увеличение дозировки леводопы до уровня, превышающего обычную разовую дозу, для корректировки количества суточных доз.

(3) Способ предотвращения или лечения болезни Паркинсона, способ регрессии дискинезии или способ предотвращения или лечения болезни Паркинсона с регрессией дискинезии у пациента с дискинезией или с риском ее проявления, включающий:

(A) парентеральное введение тандоспирона; и

(B) введение леводопы в постоянной или увеличенной дозировке.

(4) Способ предотвращения или лечения болезни Паркинсона, способ регрессии дискинезии или способ предотвращения или лечения болезни Паркинсона с регрессией дискинезии у пациента с дискинезией или с риском ее проявления, включающий:

(A) добавление парентерального введения тандоспирона к традиционной терапии леводопой; и

(B) увеличение дозы леводопы до такой степени, чтобы дискинезия не усугублялась, и одновременное использование парентерального введения тандоспирона.

(5) Способ предотвращения или лечения болезни Паркинсона, способ регрессии дискинезии или способ предотвращения или лечения болезни Паркинсона с регрессией дискинезии, включающий:

(A) поддержание концентрации тандоспирона в плазме от 0,05 до 20 нг/мл; и

(B) введение леводопы.

(6) Способ предотвращения или лечения болезни Паркинсона, способ регрессии дискинезии или способ предотвращения или лечения болезни Паркинсона с регрессией дискинезии у пациента с дискинезией или с риском ее проявления, включающий:

(A) поддержание концентрации тандоспирона в плазме от 0,05 до 20 нг/мл; и

(B) введение леводопы.

В основе изобретения лежит следующее.

\*Поскольку у леводопы короткий период полувыведения и непродолжительное действие, леводопа обычно вводится несколько раз в день. Между тем, концентрация тандоспирона в крови сохраняется в течение 24 ч, когда тандоспирон по настоящему изобретению вводят в виде клейкой ленты, то есть наносят один лист в день. По этой причине в составах для трансдермального введения леводопы вводят при воздействии тандоспирона, независимо от того, в какое время вводится леводопа. С другой стороны, если таблетку Седиел и леводопу вводят (перорально) в одно и то же время три раза в день, леводопу будут вводить при снижении концентрации тандоспирона в крови. Другими словами, особенность заключается в отличии от перорального агента. Кроме того, предпочтительно, чтобы концентрация тандоспирона в крови поддерживалась после введения леводопы.

В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения может быть использовано для различных направлений применения (показаний). Например, таких показаний, как уменьшение дискинезии, лечение дискинезии (непроизвольные движения) у пациентов с болезнью Паркинсона, получающих терапию леводопой, с другими лекарствами, которые усиливают действие дофамина в головном мозге, или без них, может быть добавлено предупреждение о применении или этикетка (вкладыш в упаковку).

Настоящее изобретение предназначено для того, чтобы один или несколько из вышеупомянутых признаков могли быть предоставлены не только как явно описанные комбинации, но так же как другие комбинации. Дополнительные варианты осуществления и преимущества настоящего изобретения будут признаны специалистами в данной области техники при прочтении и понимании следующего подробного описания, если это необходимо.

Как используется в настоящем документе, двигательные осложнения и дискинезия относятся к симптомам, связанным с терапией леводопой при болезни Паркинсона, и исключают симптомы, происходящие от других заболеваний, а также симптомы, связанные с терапией с использованием соединения, отличного от леводопы, если специально не указано иное.

#### Положительные эффекты изобретения

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может рассматриваться как терапевтическое лекарственное средство, регрессирующее лекарственное средство, лекарственное средство, подавляющее прогрессирование, или профилактическое лекарственное средство для вызванных леводопой двигательных осложнений при болезни Паркинсона (например, леводопа-индуцированной дискинезии (PD-LID) или тому подобное). В частности, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может рассматриваться как терапевтическое лекарственное средство, регрессирующее лекарственное средство, лекарственное средство, подавляющее прогрессирование, или профилактическое лекарственное средство для лечения PD-LID без симптома отскока.

#### Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлена диаграмма, показывающая изменения концентрации в плазме, когда клейкую ленту с тандоспироном применяли на обычной крысе. В частности, изменения концентраций тандоспирона в плазме, полученные при применении клейкой ленты с тандоспироном на обычной крысе ( $9 \text{ см}^2$ :  $31 \pm 2 \text{ см}^2/\text{кг}$ ) показаны в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение. Ось x показывает время от нанесения, а ось y указывает концентрацию тандоспирона в плазме.

На фиг. 2 представлена диаграмма, показывающая результаты оценки симптомов дискинезии, когда клейкую ленту с тандоспироном применяли на крысиной модели PD-LID в условиях введения 1. В частности, клейкую ленту с тандоспироном применяли трансдермально на крысиной модели PD-LID, а леводопу вводили через 4 ч для оценки симптомов, подобных дискинезии. Результаты указаны в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение. \*\* означает  $p < 0,01$ , что означает значительную разницу по сравнению с группой, в которой применяли клейкую ленту с плацебо (критерий суммы рангов Вилкоксона). На фигуре график А показывает изменения оценки AIMs с течением времени после введения леводопы. График В показывает общую оценку AIMs за 180 мин. График С показывает общую оценку AIMs за 100-180 мин.

На фиг. 3 представлена диаграмма, показывающая результаты оценки симптомов дискинезии, когда клейкую ленту с тандоспироном применяли на крысиной модели PD-LID в условиях введения 2. В частности, клейкую ленту с тандоспироном применяли трансдермально на крысиной модели PD-LID, у которой был удален роговой слой на месте нанесения клейкой ленты, а через 4 ч вводили леводопу для оценки симптомов, подобных дискинезии. Результаты указаны в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение. \*\* означает  $p < 0,01$ , что означает значительную разницу по сравнению с группой, в которой применяли ленту с плацебо (критерий суммы рангов Вилкоксона). На фигуре график А показывает изменения оценки AIMs с течением времени после введения леводопы. График В показывает общую оценку AIMs за 180 мин. График С показывает общую оценку AIMs за 100-180 мин.

На фиг. 4 представлена диаграмма, показывающая результаты оценки симптомов дискинезии при непрерывном подкожном введении тандоспирона на крысиной модели PD-LID. В частности, тандоспирон вводили подкожно и продолжительно на крысиной модели PD-LID, а леводопу вводили через 4 ч для оценки симптомов, подобных дискинезии. Результаты указаны в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение. \* обозначает  $p < 0,05$ , что означает значительную разницу по сравнению с группой введения растворителя (тест Steel). На фигуре график А показывает изменения балла AIMs с течением времени после введения леводопы. График В показывает общую оценку AIMs за 180 мин. График С показывает общую оценку AIMs за 100-180 мин.

На фиг. 5 представлена диаграмма, показывающая результаты долгосрочной оценки симптомов, подобных дискинезии, при непрерывной подкожной инфузии цитрата тандоспирона на крысиной модели PD-LID. В частности, цитрат тандоспирона вводили подкожно и продолжительно на крысиной модели PD-LID, и симптомы, подобные дискинезии, оценивали в день начала введения и на 13 день введения. Общий балл AIMs за 180 минут указывается в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение. \*\* обозначает  $p < 0,01$ , что означает, что существует значительная разница по сравнению с группой введения растворителя (критерий суммы рангов Вилкоксона). На фигуре график А показывает результаты в день 0 имплантации насоса. График В показывает результаты на 13-й день имплантации насоса.

На фиг. 6 представлена диаграмма, показывающая влияние непрерывной подкожной инфузии цитрата тандоспирона крысам, обработанным 6-гидроксидофамином с одной стороны мозга, на развитие дискинезии. В частности, леводопу вводили повторно, а цитрат тандоспирона вводили подкожно и про-

должительно крысам, обработанным у одной стороне мозга 6-гидроксидофамином, для оценки влияния на леводопу, повторное введение вызвало проявление симптомов, подобных дискинезии. Результаты указаны в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение. \* обозначает  $p < 0,05$ , а \*\* обозначает  $p < 0,01$ , что означает, что существует значительная разница по сравнению с группой введения растворителя (тест Steel). На фигуре график А показывает результаты повторного введения леводопы с течением времени, а график В показывает результаты на следующий день после завершения введения цитрата тандоспирона (день 16).

На фиг. 7 представлена диаграмма, показывающая результаты оценки симптомов, подобных дискинезии, когда цитрат тандоспирона вводили перорально на крысиной модели PD-LID. В частности, цитрат тандоспирона (10 мг/кг, 30 мг/кг в виде концентрации цитрата) вводили перорально на крысиной модели PD-LID, а леводопу вводили через 5 мин для оценки симптомов, подобных дискинезии. Результаты указаны в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение. \* означает  $p < 0,05$ , что означает значительную разницу по сравнению с группой введения растворителя (тест Steel). На фигуре график А показывает изменения балла АИМс с течением времени после введения леводопы. График В показывает общую оценку АИМс за 180 мин. График С показывает общую оценку АИМс за 100-180 мин.

На фиг. 8 показаны результаты оценки симптомов, подобных дискинезии, при пероральном введении цитрата тандоспирона на крысиной модели PD-LID. В частности, цитрат тандоспирона (30 мг/кг, 100 мг/кг в виде концентрации цитрата) вводили перорально на крысиной модели PD-LID, а леводопу вводили через 5 мин для оценки симптомов, подобных дискинезии. Результаты указаны в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение. На фигуре график А показывает изменения балла АИМс с течением времени после введения леводопы. График В показывает общую оценку АИМс за 180 мин. График С показывает общую оценку АИМс за 100-180 мин.

На фиг. 9 представлена диаграмма, показывающая картины дифракции рентгеновских лучей на порошке свободной формы тандоспирона, цитрата тандоспирона (гидрата) и цитрата тандоспирона (ангидрата).

На фиг. 10 показаны результаты оценки симптомов, подобных дискинезии, при подкожном введении 1-PP дигидрохлорида на крысиных моделях PD-LID. В частности, 1-PP дигидрохлорид (10 мг/кг, 30 мг/кг) вводили подкожно на крысиных моделях PD-LID, а леводопу вводили через 5 мин для оценки симптомов, подобных дискинезии. Результаты указаны в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение. На фигуре график А показывает изменения балла АИМс с течением времени после введения леводопы. График В показывает общую оценку АИМс за 180 мин. График С показывает общую оценку АИМс за 100-180 мин.

#### Описание вариантов осуществления

Настоящее изобретение поясняется ниже, иллюстрируя его лучшие режимы. На протяжении всего описания выражение в единственном числе следует понимать как охватывающее его понятие во множественном числе, если специально не указано иное. Таким образом, указание параметров в единственном числе также следует понимать как охватывающие их концепцию во множественном числе, если специально не указано иное. Кроме того, используемые в настоящем документе термины следует понимать в том значении, которое обычно используется в данной области техники, если специально не указано иное. Следовательно, если не указано иное, все термины и научно-технические термины, которые используются в настоящем документе, имеют те же значения, какие являются общепризнанными в понимании специалистов в данной области, к которой относится настоящее изобретение. В случае противоречия преобладающую силу имеет настоящее описание (включая определения).

Определения и т.д.

Определения и/или базовая технология терминов, которые главным образом используются в настоящем документе, описаны ниже по мере необходимости.

Как используется в настоящем документе, термин "тандоспирон" [химическое название: (1R,2S,3R,4S)-N-[4-{4-(пиримидин-2-ил)пиперадин-1-ил}бутил]-2,3-бицикло[2.2.1]гептандикарбоксимид] имеет следующую структуру.

[Хим. 1]



Таблетка Седиел, содержащая соль тандоспирона лимонной кислоты в качестве активного ингредиента, используется для терапии в качестве серотонинергического анксиолитического лекарственного средства (например, вкладыш в упаковке или этикетка Седиел, пересмотренный в апреле 2016 г., 14-е издание, Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.; см. выложенную японскую публикацию № 58-126865). Тандоспирон благотворно влияет на память при хронической шизофрении. В частности, известно, что когнитивную дисфункцию можно улучшить путем введения тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли при продолжении поддерживающей терапии с использованием типичного нейролепти-

ка, такого как галоперидол (см. выложенную японскую публикацию № 2002-20291).

В качестве активного ингредиента, используемого в фармацевтической композиции по изобретению, предпочтительным является тандоспирон (свободная форма), но таким же образом можно использовать фармацевтически приемлемую соль тандоспирона или пролекарство тандоспирона. Фармацевтически приемлемые соли и пролекарства тандоспирона включают соли неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, сульфат и фосфат, и соли органических кислот, такие как ацетат, бутират, тартрат, цитрат, малеат и фумарат.

Пролекарства тандоспирона относятся к любому компоненту, который имеет структуру, отличную от тандоспирона, но для проявления эффективности может быть преобразован в тандоспирон или активный ингредиент на его основе путем метаболизма после введения.

Пролекарства тандоспирона относятся к соединениям, которые преобразуются в тандоспирон при взаимодействии с ферментом или тому подобное в физиологических условиях в организме, то есть к соединениям, которые преобразуются в тандоспирон в результате ферментативного окисления, восстановления, гидролиза или тому подобное. Пролекарства тандоспирона также могут быть соединениями, которые преобразуются в тандоспирон в физиологических условиях, таких как описанные в "Iyakuhiin no Kaihatsu" [Drug Development], Hirokawa-Shoten Ltd., 1990, Vol. 7, Molecular Design, pp. 163 to 198.

Тандоспирон по изобретению или его соль или пролекарство (далее также называемые тандоспиронами) обладают превосходным действием активации рецептора серотонина 5-HT<sub>1A</sub>.

Тандоспирон по изобретению имеет низкую токсичность и безопасен.

Лекарственное средство с активным ингредиентом "тандоспирон цитрат" клинически применяется в качестве перорального средства в качестве терапевтического средства при (1) депрессии или панике при неврозах и (2) для лечения физических симптомов и депрессии, тревоги, беспокойства или нарушения сна при психосоматическом заболевании. Тандоспирон является высокоселективным по отношению к рецепторам серотонина 1A (далее также называемыми "рецепторами 5-HT<sub>1A</sub>"), но имеет низкое сродство к рецепторам дофамина 2 (также называемыми "рецепторами D<sub>2</sub>") при оценке связывания рецептора *in vitro* с различными рецепторами нейромедиаторов. По этой причине считается, что тандоспирон активирует рецептор 5-HT<sub>1A</sub> и избирательно воздействует на серотониновые нервы, оказывая влияние на невроз или тому подобное.

Как используется в настоящем документе, термин "леводопа" (в широком смысле) включает леводопу в узком определении (L-3,4-дигидроксифенилаланин (по номенклатуре IUPAC (S)-2-амино-3-(3,4-дигидроксифенил)пропановая кислота); также называемую L-допа), а также любые другие лекарственные средства, обладающие такой же эффективностью, как L-3,4-дигидроксифенилаланин. Примеры таких других лекарственных средств включают, но не ограничиваются ими, сложные эфиры L-3,4-дигидроксифенилаланина и его соли. Примеры сложных эфиров L-3,4-дигидроксифенилаланина включают этиловый эфир леводопы (LDEE; этил(2S)-2-амино-3-(3,4-дигидроксифенил)пропаноат), пропиловый эфир леводопы; пропиловый эфир леводопы (пропил(2S)-2-амино-3-(3,4-дигидроксифенил)пропаноат), метиловый эфир леводопы (метил(2S)-2-амино-3-(3,4-дигидроксифенил)пропаноат) и тому подобное. Сложный эфир L-3,4-дигидроксифенилаланина может быть, например, солью, включающей гидратированную соль. Соль сложного эфира леводопы может включать, но без ограничения, одну из следующих: октаноат, мирилат, сукцинат, дигидрат сукцината, фумарат, дигидрат фумарата, мезилат, тартрат и гидрохлорид. Примеры сукцинатдегидрата или сукцината сложного эфира L-3,4-дигидроксифенилаланина включают сукцинат этилового эфира леводопы (LDEE-S) и дигидрат этилового эфира леводопы (LDEE-S-дигидрат или LDEE-S(d)).

Как используется в настоящем документе, термин "ингибитор метаболизирующего фермента леводопы" относится к любому лекарственному средству, обладающему эффектом ингибирования метаболизма леводопы в широком смысле для усиления ее действия. Его примеры включают ингибиторы допадекарбоксилазы (DCI), которые предотвращают преобразование леводопы в дофамин в кишечнике, печени или кровеносных сосудах (их примеры включают карбидопу, α-метилдопу, бенсеразид (Ro4-4602), α-дифторметил-ДОФА (DFMD), их соли и тому подобное), ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (COMT-I), которые аналогичным образом предотвращают разложение леводопы перед попаданием в мозг (их примеры включают энтакапон), ингибиторы моноаминоксидазы (MAO-I), которые предотвращают разложение дофамина в головном мозге (его примеры включают селегилин) и тому подобное.

Заболевание/расстройство.

Как используется в настоящем документе, термин "двигательные осложнения" относится к любому двигательному симптому, который является проблемой, нуждающейся в лечении, обнаруживаемой у пациентов с запущенной болезнью Паркинсона. Его примеры включают дискинезию (леводопа-индуцированную дискинезию (PD-LID)), которая представляет собой непроизвольное движение, связанное с терапией леводопой, и тому подобное считается, что двигательные осложнения основаны на чрезмерном действии леводопы, но их механизм не обязательно выяснен.

Как используется в настоящем документе, термин "леводопа-индуцированная дискинезия, <непроизвольное движение> (PD-LID)" относится к непроизвольному движению руки, ноги или тела, непред-

намеренно неправильному, которое вызвано передозировкой леводопы. Известно, что дискинезия легко проявляется, если большое количество леводопы постоянно дозируется больше, чем необходимо, начиная с начальной фазы заболевания, и ее очень трудно контролировать, когда она проявляется, даже если дозировка леводопы впоследствии будет увеличена или уменьшена до различных уровней. Дискинезия пиковых доз известна как типичный симптом PD-LID. Симптом проявляется на лице, языке, шее, конечностях, туловище и тому подобное, когда концентрация леводопы в крови высока.

Непроизвольное движение (дискинезия) относится к части тела, которая движется непроизвольно или не останавливается, прикусывание губ, затруднение речи, неспособность оставаться на месте или затруднение движений рукой или ногой, как предполагалось, и является двигательным расстройством, при котором наблюдаются непроизвольные движения конечностями и/или ртом, или лицом, и/или осью тела. Дискинезия, наблюдаемая у пациентов с PD, проходящих терапию леводопой, известна как леводопа-индуцированная дискинезия (LID), которая встречается более чем у половины пациентов с PD, получавших терапию леводопой в течение последних 5-10 лет. Процент (%) пациентов, страдающих LID, увеличивается с течением времени (для обзора см., например, Encarnacion and Hauser, (2008), "Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: etiology, impact on quality of life, and treatments", *Eur Neurol*, 60(2), pages 57 to 66).

Дискинезия на пике дозы представляет собой непроизвольные движения, вызванные чрезмерным приемом противопаркинсонических лекарственных средств. Дифазная дискинезия представляет собой дискинезию, проявляющуюся в двух фазах: в начале и ближе к концу действия противопаркинсонического лекарственного средства.

Как используется в настоящем документе, "фармацевтически приемлемая соль" включает соли кислоты и/или основания, образованные с неорганической и/или органической кислотой и основанием. Их примеры включают соли присоединения кислот и соли присоединения оснований. Примеры кислотных аддитивных солей включают соли неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, сульфат, гидройодид, нитрат и фосфат, и соли органических кислот, такие как цитрат, оксалат, фталат, фумарат, малеат, сукцинат, малат, ацетат, формиат, пропионат, бензоат, трифторацетат, метансульфонат, бензолсульфонат, *p*-толуолсульфонат и камфорсульфонат. Примеры солей присоединения оснований включают соли неорганических оснований, такие как соль натрия, соль калия, соль кальция, соль магния, соль бария и соль алюминия, и соли органических оснований, таких как триметиламин, триэтиламин, пиридин, пиколин, 2,6-лутидин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин [трис(гидроксиметил)метиламин], трет-бутиламин, циклогексиламин, дициклогексиламин и *N,N*-дибензилэтиламин. Кроме того, примеры "фармацевтически приемлемой соли" включают аминокислотные соли основной или кислой аминокислоты, такой как аргинин, лизин, орнитин, аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, Berge et al. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в работе *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66: 1-19.

Тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство или медицинский препарат по изобретению может содержать носитель, если это необходимо. Как используется в настоящем документе, термин "носитель" относится к фармацевтически приемлемому веществу, композиции или наполнителю, такому как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, добавка, растворитель, основной агент или агент, способствующий проникновению через кожу, который связан с или позволяет транспорт или перенос целевого фармацевтического соединения из органа/ткани тела или его части в другие орган/ткань тела или его часть. "Фармацевтически приемлемый" означает совместимость с другими сырьевыми веществами в составе и безвредность для субъекта.

Заболевания, которые поддаются лечению в соответствии с настоящим изобретением, включают любые двигательные осложнения при болезни Паркинсона, вызванные леводопой.

В конкретном варианте осуществления пациент, который поддается лечению в соответствии с настоящим изобретением, включает пациентов с болезнью Паркинсона, у которых имеется или есть возможность проявления двигательных осложнений, вызванных леводопой. Двигательные осложнения, вызванные леводопой, включают леводопа-индуцированную дискинезию.

Эффект регрессии в отношении леводопа-индуцированной дискинезии при болезни Паркинсона в настоящем изобретении может быть клинически подтвержден с использованием дневника пациента или шкалы клинической оценки, такой как унифицированная шкала оценки дискинезии (UDysRS), шкала оценки клинической дискинезии (CDRS) или шкала аномальных непроизвольных движений (AIMs). Эффект регрессии дискинезии также может быть подтвержден с помощью оценки аномального непроизвольного двигательного поведения, подобного дискинезии, на доклинической модели PD-LID на крысиной модели. С помощью этого подхода можно измерить регрессию, подавление прогрессирования или предотвращение симптомов леводопа-индуцированной дискинезии (PD-LID), а также сокращение периода проявления леводопа-индуцированной дискинезии (PD-LID).

Настоящее изобретение может подтвердить, усугубляется ли симптом PD-LID, по значительному ухудшению шкалы клинической оценки дискинезии, такой как UDysRS, CDRS или AIMs, по сравнению с предшествующей терапией тандоспироном. Это также может быть подтверждено тем, наблюдается ли

явное обострение симптомов, связанных с дискинезией, из дневника пациента. Сопровождается ли симптом леводопа-индуцированной дискинезии, болью, может быть подтверждено в настоящем документе с помощью клинических записей, таких как дневник пациента.

В настоящем изобретении "симптом отскока" леводопа-индуцированной дискинезии (PD-LID) относится к феномену, при котором показатель дискинезии скорее временно усугубляется терапевтическим лекарственным средством для регрессии дискинезии. "Симптом отскока" представляет собой явление с более выраженным обострением при дискинезии, чем в случае без терапии с использованием терапевтического лекарственного средства, регрессирующего дискинезию, после пикового периода (например, 1 ч) противопаркинсонического действия леводопы во время терапии с использованием лекарства, регрессирующего дискинезию. Ожидается, что симптом проявится через 1-6 ч после приема леводопы.

В настоящем изобретении регрессию леводопа-индуцированной дискинезии (PD-LID) без симптома отскока означает, что общая оценка дискинезии улучшается без обострения дискинезии, даже временно, по сравнению со случаем без терапии лекарственным средством, регрессирующим дискинезию, после введения леводопы. "Без обострения дискинезии" относится к состоянию с дискинезией (оценка AIMs 2 или выше в системе оценки AIMs доклинической модели PD-LID на крысах) и без значительного ухудшения оценки дискинезии по сравнению со случаем без терапии с использованием лекарственного средства, регрессирующего дискинезию.

Симптом отскока леводопа-индуцированной дискинезии (PD-LID) может быть оценен с помощью явных симптомов дискинезии (оценка AIMs 2 или выше), наблюдаемых через 120-140 мин после введения леводопы, общего балла AIMs через 100-180 мин или как индикатор в системе оценки AIMs доклинической модели крыс PD-LID. Регрессию дискинезии можно оценить по общему баллу AIMs через 180 мин после введения леводопы. В этой системе оценки AIMs модели крыс PD-LID, оценка AIMs 2 или выше диагностируется как дискинезия, а большее число означает более тяжелую дискинезию. Оценка AIMs менее 2 означает отсутствие дискинезии.

Авторы изобретения обнаружили, что пероральное введение тандоспирона приводит к симптому рецидива, поэтому он не подходит для терапии PD-LID. Между тем, изобретатели обнаружили, что парентеральное введение тандоспирона, как в настоящем изобретении, улучшает леводопа-индуцированную дискинезию (PD-LID) без симптома отскока. Терапевтический режим предпочтительно представляет собой длительное парентеральное введение тандоспирона или парентеральное введение состава с замедленным высвобождением и, более предпочтительно, трансдермальное введение тандоспирона.

Как используется в настоящем документе, термин "добавка" относится к лекарственному средству, отличному от лекарственного средства с основным действием. Если леводопа является основным агентом, тандоспирон и тому подобное является добавкой в настоящем изобретении.

Суточная доза основного агента леводопы, указанная в настоящем документе, является нормальной дозой для терапии леводопой, указанной в работе Pakinsonbyo Shinryo Gaidorain 2018 bajon [Parkinson's Disease Diagnosis and Treatment Guidelines 2018 version] или в соответствующем руководстве в США или Европе. Обычно нормальная суточная доза леводопы составляет от 50 до 1200 мг/день и, предпочтительно, от 100 до 600 мг/день при одновременном применении или в качестве комбинированного средства с периферическим ингибитором допа декарбоксилазы (DCI). Например, SINEMET (зарегистрированная торговая марка) (комбинированная таблетка карбидопа-леводопы) (новое лекарственное средство (NDA) #017555), одобренный FDA, предоставляется как комбинированная таблетка с соотношением 1:4 (25 мг карбидопа-100 мг леводопы) и 1 комбинированная таблетка с соотношением 1:10 (10 мг карбидопы-100 мг леводопы или 25 мг карбидопы-250 мг леводопы). Суточная поддерживающая доза SINEMET (зарегистрированная торговая марка) вводится таким образом, чтобы карбидопа составляла от 70 до 100 мг. SINEMET (зарегистрированная торговая марка) вводится в максимальной суточной дозе до 200 мг в виде карбидопы.

Тандоспирон, его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство, или терапевтический способ, описанные в настоящем документе, могут дать возможность уменьшить двигательные осложнения, связанные с введением нормальной дозы при терапии леводопой или предотвратить двигательные осложнения.

Дозировка леводопы может быть соответствующим образом скорректирована путем введения тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства по изобретению. Дозировка может быть увеличена в пределах разовой и суточной дозировок, указанных, например, в работе Pakinsonbyo Shinryo Gaidorain 2018 bajon [Parkinson's Disease Diagnosis and Treatment Guidelines 2018 version], опубликованной Японским обществом неврологов, или в соответствующих рекомендациях в США или Европе.

Как используется в настоящем документе, термин "имеет долгосрочную эффективность" может быть определен специалистами в данной области путем использования известных результатов в данной области техники при рассмотрении приведенных в настоящем документе описаний. В частности, долгосрочная эффективность может быть определена как поддержание концентрации лекарственного средства в крови в течение продолжительного периода времени и проявление эффекта продленной биологической

полужизни. Примеры композиций, обладающих долгосрочной эффективностью, включают различные составы для трансдермального введения, описанные ниже, различные инъекционные агенты с замедленным высвобождением, описанные ниже, различные имплантированные агенты, описанные ниже, и тому подобное. Как используется в настоящем документе, термин "длительно вводимый" относится к продолжительному введению активного ингредиента в настоящем изобретении извне внутрь тела, что может быть достигнуто посредством трансдермальной абсорбции, инъекции, инфузии и тому подобное при выборе парентерального пути введения, описанного ниже.

Как используется в настоящем документе, термин "клинически значимый период" может быть определен специалистами в данной области путем использования известных результатов в данной области при рассмотрении приведенных в настоящем документе описаний. В частности, если проявляется значительный эффект, такой как предупреждение, лечение или облегчение двигательных осложнений, являющихся целью настоящего изобретения, период времени может быть определен как клинически значимый период. Что касается "клинически значимого улучшения", как используется в настоящем документе, если проявляется значительный эффект, такой как предупреждение, излечение или облегчение двигательных осложнений, являющихся целью настоящего изобретения, состояние может быть аналогичным образом определено как клинически значимое улучшение. Подход к измерению такого периода или улучшения может быть соответствующим образом выбран специалистом в данной области. Например, можно рассмотреть любой описанный в настоящем документе метод. Однако способ этим не ограничивается. Например, также можно использовать работу Pakinsonbyo Shinryo Gaidorain 2018 bajon [Parkinson's Disease Diagnosis and Treatment Guidelines 2018 version], опубликованную Японским обществом неврологов. Альтернативно, сообщается, что индекс клинической оценки дискинезии (MDS UDysRS, часть III) составляет 2,32 балла (Parkinsonism Relat Disord 21: 1349, 2015). Метод может быть соответствующим образом определен путем рассмотрения (1) сравнения с плацебо, (2) до и после терапии для каждого пациента или тому подобное.

Как используется в настоящем документе, термины "достаточный период для достижения клинического эффекта" и "достаточный уровень для достижения клинического эффекта" также могут быть определены специалистами в данной области техники с использованием известных результатов в данной области при рассмотрении приведенных в настоящем документе описаний. В частности, если можно измерить период или уровень, при котором может быть достигнут клинический эффект, такой как предупреждение, терапия или облегчение двигательных осложнений, на которые нацелено настоящее изобретение, период или уровень можно оценить как период, достаточный для достижения клинического эффекта. Подход к определению такого периода или уровня может быть соответствующим образом выбран специалистом в данной области. Например, можно рассмотреть любой описанный в настоящем документе метод. Однако способ этим не ограничивается. Например, также можно использовать работу Pakinsonbyo Shinryo Gaidorain 2018 bajon [Parkinson's Disease Diagnosis and Treatment Guidelines 2018 version], опубликованную Японским обществом неврологов, или соответствующим руководством в США или Европе.

Как используется в настоящем документе, выражение "нет" "обострения симптома леводопаминдуцированной дискинезии (PD-LID) у пациента с болезнью Паркинсона" означает, что уже развившийся симптом дискинезии не усугубляется до клинически значимой степени или существенно не обостряется, период проявления дискинезии не является продолжительным, симптом не обостряется значительно, даже временно, как в случае повторного симптома дискинезии, или дискинезия не возникает вновь. Симптом дискинезии может быть подтвержден, например, путем определения с использованием UPDRS, UDysRS, CDRS, AIMS или тому подобное, или клинической записи, такой как дневник пациента.

Как используется в настоящем документе, термин "обострение качества ответа на терапию леводопой у пациента с болезнью Паркинсона" относится к любому снижению реакции пациента на терапию леводопой. Такое обострение качества ответа можно оценить по симптому дискинезии или тому подобному. "Регрессия" "обострения качества ответа на терапию леводопой у пациента с болезнью Паркинсона" относится к улучшению степени симптома дискинезии при терапии леводопой у каждого пациента. Регрессия может быть подтверждена определением с использованием UPDRS, UDysRS, CDRS, AIMS или тому подобное, или клинической записи, такой как дневник пациента.

Как используется в настоящем документе, термин "парентеральное введение" относится к лекарственной форме для любого пути, который не является пероральным введением. Предпочтительно использовать любой режим введения тандоспирона в режиме и на уровне, которые эффективны для вызванных леводопой двигательных осложнений при болезни Паркинсона. Примеры средств парентерального введения включают введение посредством трансдермальной абсорбции или трансмукозальной абсорбции, а также инъекции, инфузии и их комбинации. Например, введение посредством трансдермальной абсорбции или трансмукозальной абсорбции оказывает эффект за счет контакта лекарственного средства, вводимого через кожу, такого как пастообразный агент, адгезивный состав или спрей, на кожу или слизистую оболочку, так что лекарственное средство в составе мигрирует в организм через кожу или слизистую оболочку. Примеры введения посредством инъекции или инфузии включают внутривенное, внутрисуставное, подкожное, внутримышечное и энтеральное введение (кишечная инфузия), которое также

можно осуществлять в виде болюса и/или продолжительной инфузии. Для инъекции или инфузии можно использовать суспензию, жидкий агент, эмульсию или имплантированный агент в масляной или водной среде, содержащий другое вещество композиции, такое как суспендирующий агент, стабилизатор и/или диспергатор. Энтеральное введение (кишечная инфузия) может обеспечить длительную доставку лекарственного средства в проксимальный отдел тонкой кишки с использованием трубки или портативного инфузионного насоса путем трансдермальной эндоскопической гастростомии. В предпочтительном варианте осуществления парентеральное введение можно проводить в форме длительного введения. Такое длительное введение можно осуществлять с помощью трансдермального пластыря/клеякой ленты или подобного, инъекции, инфузии или подобного.

В настоящем изобретении тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, предпочтительно, вводят способом, который может поддерживать концентрацию лекарственного средства в крови в течение длительного периода времени, и, более предпочтительно, вводят способом, который может подавлять образование метаболитов. Примеры способов введения включают трансдермальное введение и инъекции, такие как подкожное, внутрикожное и внутримышечное введение. Инъекция, такая как подкожное, внутрикожное и внутримышечное введение, предпочтительно является методом введения, который поддерживает концентрацию в крови. В частности, трансдермальное введение является наиболее предпочтительным, поскольку это метод введения, который имеет низкую степень инвазивности и не требует посещения больницы.

В настоящем изобретении лечение, улучшение, подавление прогрессирования или предотвращение двигательных осложнений, связанных с терапией леводопой при болезни Паркинсона, путем парентерального введения, включая тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, является предпочтительным по сравнению с терапией с использованием активного ингредиента, отличного от настоящего изобретения, или терапевтических методов и композиций, отличных от описанных в настоящем документе изобретений, с точки зрения отсутствия неблагоприятного воздействия в процессе действия леводопы (время включения), отсутствия неблагоприятного воздействия на симптомы паркинсонизма (может быть оценено с помощью UPDRS или тому подобное), отсутствия ослабления эффекта по изобретению при повторном введении, способность уменьшать количество доз лекарственных средств леводопы в день за счет увеличения лекарственного средства леводопы до оптимальной дозы без обострения двигательных осложнений и тому подобное.

"Состав для трансдермального введения" относится к пастообразному агенту, адгезивному составу или спрею (аэрозолю). Конкретные примеры адгезивных составов включают клейкие ленты (трансдермальный пластырь), припарки, пластырь и тому подобное, и примеры пастообразных агентов включают мазь, крем, лосьон, линимент, жидкий агент, гель и тому подобное. Лекарственное средство для трансдермального введения, предпочтительно, представляет собой адгезивный состав и, более предпочтительно, пластырь (трансдермальный пластырь). Поскольку "клеякая лента" является синонимом "пластыря" в настоящем изобретении, в настоящем документе они также обозначаются как "клеякая лента/пластырь".

Состав для трансдермального введения изготавливается известным способом с использованием фармацевтически приемлемой добавки. В одном варианте осуществления композиции для трансдермального введения, используемая в настоящем изобретении, имеет адгезивный слой, нанесенный на основу, и адгезивный слой может быть изготовлен путем включения термопластичного эластомера или тому подобного. "Термопластичный эластомер" представляет собой эластомер, который размягчается и проявляет текучесть при нагревании и проявляет термопластичность, возвращаясь к резиноподобному эластичному веществу при охлаждении. Примеры включают различные термопластичные эластомеры, такие как эластомеры на основе уретана, акрила, стирола и олефина.

В композиции по изобретению для трансдермального введения адгезивный слой может содержать нелетучее углеводородное масло. В качестве нелетучих углеводородных масел предпочтительными являются связанные насыщенные углеводороды из около 20-40 атомов углерода или связанные ненасыщенные углеводороды из около 20-40 атомов углерода. Примеры включают жидкий парафин, сквалан, сквалан, пристан и тому подобное. В частности, жидкий парафин более предпочтителен с точки зрения доступности. Жидкий парафин представляет собой смесь бесцветных жидких алканов без запаха из 20 или более атомов углерода. В настоящем изобретении можно, предпочтительно, использовать жидкий парафин, который соответствует спецификации, указанной в Фармакопее Японии, Фармакопее США или тому подобное. Предпочтительным является нелетучее углеводородное масло с высокой вязкостью. Использование жидкого парафина с высокой вязкостью особенно предпочтительно с точки зрения адгезии.

Адгезивный слой также может содержать при необходимости средство для повышения клейкости. Агент для повышения клейкости обычно представляет собой смолу, которая обычно используется в области адгезивных составов для придания коже липкости. Примеры включают смолу на основе канифоли, политерпеновую смолу, кумарон-инденовую смолу, смолу на нефтяной основе, терпен-фенольную смолу, алициклическую насыщенную углеводородную смолу и тому подобное. Из них можно выбрать и использовать одну или несколько из них.

Если предусматривается трансдермальное введение, это также можно осуществить путем нанесения мази на кожу.

Лекарственная форма для парентерального введения (например, трансдермального введения) тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, описанных в настоящем документе, кроме клейкой ленты/пластыря, может включать порошок, спрей, мазь, пасту, крем, лосьон, гель и жидкий раствор.

Мазь, паста, крем и гель могут содержать, помимо тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, описанных в настоящем документе, добавку, такую как животный и растительный жир, масло, воск, парафин, крахмал, трагакант, производное целлюлозы, полиэтиленгликоль, силикон, бентонит, кремниевая кислота, тальк или оксид цинка, или их смесь.

Порошок и спрей могут содержать, в дополнение к фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, добавку, такую как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикат кальция или порошок полиамида или их смесь. Спрей может дополнительно содержать обычный газ высокого давления, такой как хлорфторуглерод, или летучий незамещенный углеводород, такой как бутан или пропан.

В дополнение к мази, порошок, раствор и тому подобное также считаются входящими в объем настоящего описания, если они подходят для парентерального введения.

Композиция, подходящая для парентерального введения, может содержать по меньшей мере один вид фармацевтически приемлемого асептического изотонического водного или неводного раствора, дисперсии, суспензии, эмульсии, имплантированного агента или асептического порошка, которые непосредственно перед применением могут быть преобразованы в асептический раствор для инъекций или дисперсию.

Композиция, описанная в настоящем документе, может быть изготовлена в виде суппозитория для ректального или вагинального введения. Композиция может быть изготовлена путем смешивания одного или нескольких соединений согласно настоящему описанию с одной или несколькими подходящими не стимулирующими добавками или носителями, включая масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозитория, салицилат или тому подобное. Композиция является твердой при комнатной температуре, но жидкой при температуре тела. Таким образом, композиция плавится в прямой кишке или влагалищной полости с высвобождением соединения, описанного в настоящем описании. Фармацевтическая композиция, подходящая для вагинального введения, может включать пессарий, тампон, крем, гель, пасту, пену или состав в виде спрея, содержащий носитель, который, как известно, является подходящим согласно предшествующему уровню техники.

Как используется в настоящем документе, термин "дозировка лекарственного средства" означает количество лекарственного средства, содержащегося в композиции. Как используется в настоящем документе, термин "степень проникновения лекарственного средства" означает количество лекарственного средства, поступившего в организм. Если композиция представляет собой композицию для трансдермального введения, "степень проникновения лекарственного средства" представляет собой количество лекарственного средства, которое абсорбировалось кожей из композиции, применяемой для трансдермального введения, и представляет собой величину, рассчитываемую по следующему уравнению. "Количество остаточного лекарственного средства" представляет собой количество лекарственного средства, оставшееся в композиции для трансдермального введения, которое отслоилось после нанесения. Это количество может быть определено количественно способом, описанным в примерах (ссылочный пример изготовления), или подобным.

Величина проникновения лекарственного средства (мг/день)=дозировка лекарства (мг/день)-количество остаточного лекарственного средства (мг/день)

В настоящем изобретении дозировка лекарственного средства, степень проникновения лекарственного средства, количество остаточного лекарственного средства и концентрация тандоспирона в крови (плазме) являются количествами, пересчитанными на форму, свободную от тандоспирона, если специально не указано иное.

В настоящем изобретении дозировка или количество проникновения тандоспирона или его соли может быть соответствующим образом скорректировано в зависимости от типа соединения, симптома/возраста/веса тела/функции почек или печени пациента или тому подобного. Например, суточная доза лекарства составляет от 0,1 до 100 мг и, предпочтительно, от 0,2 до 50 мг или тому подобное. Примеры верхнего предела включают 100 мг, 80 мг, 50 мг, 30 мг, 15 мг и тому подобное. Примеры нижнего предела включают 0,1 мг, 0,2 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг и тому подобное. Примеры предпочтительного диапазона включают любую комбинацию этих верхних и нижних пределов. Суточная проницаемость лекарства может составлять от 0,1 до 20 мг, предпочтительно, от 0,2 до 10 мг. Примеры верхнего предела включают 20 мг, 10 мг, 8 мг, 7 мг, 5 мг, 3 мг и тому подобное. Примеры нижнего предела включают 0,1 мг, 0,2 мг, 1 мг, 1,5 мг и тому подобное. Примеры предпочтительного диапазона включают любую комбинацию этих верхних и нижних пределов. Частоту дозирования можно соответствующим образом отрегулировать в зависимости от свойства композиции. Если композиция представляет собой состав для трансдермального введения, частота составляет, например, от одного раза каждые 12 ч до одного раза каждые 7 дней. Также может быть выбрана любая периодичность между ними, например, один раз каждые 2 дня, один раз каждые 3 дня, один раз каждые 4 дня или тому подобное. Если композиция представляет собой

состав для инъекций, частота составляет, например, от одного раза в день до одного раза в 3 месяца. Между ними может быть выбрана любая частота, например, раз в неделю, раз в две недели, раз в 4 недели, раз в 3 месяца и тому подобное. Также возможно регулировать время дозирования в зависимости от симптома с помощью автоматического инжектора насосного типа для длительного введения в течение 24 ч или для введения только тогда, когда пациент бодрствует. Агент можно смешивать с составом, содержащим леводопу, и вводить его длительно.

В настоящем изобретении тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, предпочтительно, вводят так, чтобы концентрация тандоспирона в крови (плазме) человека составляла от 0,05 до 20 нг/мл в пересчете на свободную форму за период, в течение которого леводопа желательна является активной. В частности, в день период составляет 12 ч или дольше, предпочтительно 16 ч или дольше.

Примеры концентрации тандоспирона в крови (плазме) человека включают от 0,05 до 20 нг/мл и тому подобное в пересчете на свободную форму. Примеры верхнего предела включают 20 нг/мл, 15 нг/мл, 10 нг/мл, 8 нг/мл, 5 нг/мл и тому подобное. Примеры нижнего предела включают 0,05 нг/мл, 0,1 нг/мл, 0,2 нг/мл, 0,5 нг/мл, 1 нг/мл и тому подобное. Примеры предпочтительного диапазона включают любую комбинацию этих верхних и нижних пределов+

ов. Вышеупомянутая концентрация тандоспирона в крови (плазме) человека может быть достигнута при однократном введении или в качестве поддерживающей концентрации при повторном введении.

В настоящем изобретении примеры максимального значения (C<sub>max</sub>) концентрации тандоспирона в крови (плазме) человека включают от 0,1 до 20 нг/мл и тому подобное в пересчете на количество в свободной форме. Примеры верхнего предела включают 20 нг/мл, 15 нг/мл, 10 нг/мл, 8 нг/мл, 5 нг/мл и тому подобное. Примеры нижнего предела включают 0,1 нг/мл, 0,2 нг/мл, 0,5 нг/мл, 1 нг/мл и тому подобное. Примеры предпочтительного диапазона включают любую комбинацию этих верхних и нижних пределов.

В настоящем изобретении примеры площади под кривой зависимости концентрации тандоспирона от времени (AUC) в крови (плазме) человека включают от 3 до 700 нг\*ч/мл и тому подобное в пересчете на количество в свободной форме. Примеры верхнего предела включают 700 нг\*ч/мл, 600 нг\*ч/мл, 400 нг\*ч/мл, 300 нг\*ч/мл, 200 нг\*ч/мл и тому подобное. Примеры нижнего предела включают 3 нг\*ч/мл, 5 нг\*ч/мл, 10 нг\*ч/мл, 30 нг\*ч/мл и тому подобное. Примеры предпочтительного диапазона включают любую комбинацию этих верхних и нижних пределов.

В настоящем изобретении композиция, содержащая тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, представляет собой композицию, характеризующуюся введением таким образом, что концентрация тандоспирона в крови (плазме) человека составляет от 0,05 до 20 нг/мл в течение 8-16 ч после введения тандоспирон или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

В настоящем изобретении, если композиция, содержащая тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, представляет собой композицию для трансдермального введения, площадь ее применения обычно при необходимости может быть скорректирована, но общая площадь применения дозы, предпочтительно, составляет от 1 до 100 см<sup>2</sup>. Примеры верхнего предела включают 100 см<sup>2</sup>, 50 см<sup>2</sup>, 40 см<sup>2</sup>, 30 см<sup>2</sup>, 20 см<sup>2</sup> и тому подобное. Примеры нижнего предела включают 1 см<sup>2</sup>, 2 см<sup>2</sup>, 4 см<sup>2</sup>, 9 см<sup>2</sup> и тому подобное. Примеры предпочтительного диапазона включают любую комбинацию этих верхних и нижних пределов, которая позволяет достичь предпочтительного терапевтического эффекта.

Тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство по настоящему изобретению превышают нижнее предельное значение концентрации тандоспирона в крови (плазме) человека в течение 8 ч, предпочтительно, в пределах 6 ч и, более предпочтительно, в течение 4 ч после однократной дозы, и концентрация тандоспирона в крови (плазме) человека поддерживается в диапазоне между верхним и нижним пределом до 16 ч, предпочтительно, до 18 ч и, более предпочтительно, до 20 ч после однократной дозы.

В настоящем изобретении состав тандоспирона для трансдермального введения предоставляется для терапии болезни Паркинсона путем одновременного применения с составом, содержащим леводопу. Можно ожидать, что композиция для трансдермального введения тандоспирона по настоящему изобретению будет иметь предпочтительный эффект при введении композиции, содержащей леводопу, через 6 ч, предпочтительно, через 8 ч и, более предпочтительно, через 12 ч после применения композиции для трансдермального введения тандоспирона. Кроме того, стабильный терапевтический эффект достигается вне зависимости от времени введения состава, содержащего леводопу, путем многократного введения состава, вводимого трансдермально с тандоспироном, путем замены состава через каждые заданные промежутки времени.

Далее описывается способ изготовления композиции по изобретению для трансдермального введения, но настоящее изобретение этим не ограничивается.

Состав по изобретению для трансдермального введения может быть изготовлен общеизвестным способом. Клейкая лента по изобретению может быть изготовлена, например, согласно следующему примеру изготовления 1.

Пример изготовления 1.

Описан общий метод изготовления клейких лент (трансдермального пластыря).

Клейкая лента по изобретению может быть изготовлена обычным способом. Например, клейкая лента может быть изготовлена как описано в разделе, посвященном производству пластырей, в "Keihi Tekiyo Seizai Kaihatsu Manyuaru" [Development manual for transdermally applied formulation], под руководством Mitsuo Matsumoto (1985). Клейкая лента также может быть изготовлена, например, с помощью устройства, способа или тому подобного, описанных в работе "Development of Portable Equipment for Manufacturing Transdermal Patches (MEMBRANE), 32(2), 116-119 (2007)".

В частности, обычный способ изготовления клейкой ленты может применяться для образования адгезивного слоя при производстве клейкой ленты по настоящему изобретению. Типичным примером этого является способ нанесения покрытия из растворителя, но также можно использовать способ нанесения покрытия из горячего расплава, способ покрытия эмульсией отверждением электронным излучением или тому подобное.

Чтобы сформировать адгезивный слой с использованием метода покрытия из растворителя, тандоспирон, смесь, содержащую адгезив, усилитель проницаемости, отвердитель и другие компоненты состава смешивают с органическим растворителем для получения смеси адгезивного слоя, и смесь наносят на одну сторону подложки или съемной пленки и сушат, затем удаляют органический растворитель и наклеивают антиадгезионную пленку или подложку до или после сушки. Толщина адгезионного слоя клейкой ленты особо не ограничивается, но, предпочтительно, составляет от около 10 мкм до около 400 мкм, более предпочтительно, от около 20 мкм до около 200 мкм, еще более предпочтительно, от около 50 мкм до около 180 мкм и, особенно предпочтительно, от около 70 мкм до около 150 мкм.

Пример изготовления 2.

Приготовление других составов для парентерального введения.

Мазь можно изготовить общеизвестным способом. Масло-жировая мазь обычно может быть изготовлена путем нагревания и плавления масляно-жирового субстрата из углеводов или тому подобного, такого как масло и жир, воск или парафин, добавления активного ингредиента, перемешивания для растворения или диспергирования активного ингредиента и перемешивания и замешивания, пока вся смесь не станет однородной. Водорастворимая мазь обычно может быть изготовлена путем нагревания и плавления водорастворимого субстрата, такого как макрогол, добавления активного ингредиента, а также смешивания и замешивания до тех пор, пока вся смесь не станет гомогенной.

Мазь может быть изготовлена путем смешивания тандоспирона с высшими спиртами, такими как цетанол или стеариловый спирт, высшими жирными кислотами, такими как миристиновая кислота, лауриновая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, линолевая кислота или их сложный эфир, воском, таким как очищенный ланолин или спермацет, поверхностно-активным веществом, таким как сложный эфир сорбитана и жирной кислоты или сложный эфир сахарозы и жирной кислоты, и углеводами, такими как гидрофильный петролатум, жидкий парафин или пластибаза. Композиция такой мази включает, например, от 0,5 до 10% по массе тандоспирона, от 0,1 до 5% по массе высшего спирта, от 1 до 15% по массе высшей жирной кислоты или ее сложного эфира, от 1 до 10% по массе поверхностно-активного вещества, от 4 до 10% по массе воска и от 50 до 80% по массе углеводорода. Мазь может быть получена, например, способом изготовления, включающим добавление тандоспирона и вышеупомянутых дополнительных компонентов и смешивание ингредиентов при нагревании и поддержании температуры от 50 до 100°C, и как только все ингредиенты станут прозрачным растворенным раствором, гомогенное смешивание ингредиентов с помощью миксера-гомогенизатора, и затем перемешивание при охлаждении и остывания смеси.

Инъекционный агент или состав для подкожного, внутрикожного или внутримышечного введения может быть изготовлен общеизвестным способом. Такой инъекционный обычно может быть изготовлен следующим способом.

(i) Активный ингредиент заполняется непосредственно, или активный ингредиент с добавлением добавки растворяется, суспендируется или эмульгируется в воде для инъекций, другом водном или неводном растворе или подобном и гомогенизируется, и раствор заливается в контейнер для инъекций, герметически закрытый и стерилизованный.

(ii) Активный ингредиент заполняется напрямую, или активный ингредиент с добавлением добавки растворяется, суспендируется или эмульгируется в воде для инъекций, другом водном или неводном растворе или тому подобное и гомогенизируется, и раствор стерильно фильтруется или приготавливается и гомогенизируется в асептических условиях, а затем помещается в контейнер для инъекций и герметически закрывается.

Инъекционный агент также может быть изготовлен в виде лиофилизованного инъекционного агента или порошкового инъекционного агента для предотвращения разложения или инактивации активного ингредиента в растворе.

Лиофилизованный инъекционный агент обычно может быть изготовлен путем непосредственного заполнения активным ингредиентом или заполнения активным ингредиентом и добавкой, такой как эксципиент, которые растворяются в воде для инъекций и асептически фильтруются, контейнера для инъекционного агента с последующей лиофилизацией, или лиофилизацией ингредиента в специализированном контейнере с последующим непосредственным заполнением им контейнера.

Порошковый инъекционный агент обычно может быть изготовлен путем заполнения контейнера для инъекционного агента порошком, полученным фильтрацией на асептическом фильтре и последующей кристаллизацией, или порошком с добавлением стерилизованной добавки.

Например, раствор активного ингредиента получают растворением тандоспирона в воде, органическом растворителе или смеси воды и органического растворителя вместе с поверхностно-активным веществом. Полученный раствор можно профильтровать и стерилизовать с помощью стерилизационного фильтра для приготовления асептического раствора активного ингредиента. В этом отношении растворитель, используемый для растворения (вода, органический растворитель или смесь воды и органического растворителя), предпочтительно, представляет собой органический растворитель или смесь органического растворителя и воды, и, более предпочтительно, смесь органического растворителя и воды. Стерилизационный фильтр эффективен для фильтрации и стерилизации, а также для удаления посторонних предметов из сырья или экзогенных посторонних предметов, примешанных в процессе производства.

Примеры поверхностно-активных веществ включают полисорбат 80, полисорбат 20, полиоксиэтилен-гидрогенизированное касторовое масло 50, полиоксиэтилен-гидрированное касторовое масло 60, полоскамер 188, полиоксиэтилен-касторовое масло, хлорид бензалкония, лаурилсульфат натрия и тому подобное, и также можно использовать два или более из них. Поверхностно-активное вещество, предпочтительно, представляет собой полисорбат 80. Поверхностно-активное вещество, предпочтительно, используется в количестве от около 0,005% (мас./об.) до около 10% (мас./об.).

В качестве воды используется очищенная вода, вода того же или более высокого качества, чем очищенная вода, или вода для инъекций. Примеры органического растворителя включают спиртовые растворители (например, метанол, этанол и тому подобное), апротонные растворители (например, ацетон, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и тому подобное) и тому подобное, или можно использовать два или более растворителей. Органический растворитель, предпочтительно, представляет собой 1-пропанол, метанол, этанол, 2-пропанол, ацетон, диметилсульфоксид или N,N-диметилацетамид.

Инъекционный агент по изобретению можно вводить внутримышечно или подкожно после присоединения инъекционной иглы к предварительно заполненному шприцу, наполненному составом. Инъекционный агент также может быть введен путем аспирации состава из контейнера, такого как флакон, заполненный составом, в шприц для инъекций через инъекционную иглу и последующего введения состава внутримышечно или подкожно. Кроме того, состав может быть лиофилизированным составом, полученным путем наполнения состава в контейнер, такой как флакон, и лиофилизацией состава, или составом с порошком, полученным заполнением высушенных кристаллов порошка, полученных путем выделенного и затем сушкой кристаллов активного ингредиента в составе в контейнере, таком как флакон. Лиофилизованные составы и составы, наполненные порошком, можно вводить внутримышечно или подкожно после аспирации суспензии, полученной путем суспендирования состава в контейнере с суспензионным раствором в процессе использования из контейнера в шприц для инъекций через инъекционную иглу. Инъекционный агент по изобретению также можно вводить внутримышечно или подкожно после помещения контейнера, заполненного составом, на безыгольный шприц (шприц, допускающий введение без инъекционной иглы за счет использования давления, создаваемого газом, инициирующим агентом, пружиной или тому подобным, встроенным в устройство для инъекции и имеющим механизм для выпуска раствора лекарственного средства, заполненного в контейнере).

Пример изготовления инъекционного насоса для длительного введения.

Инъекционный агент по изобретению можно вводить длительно, используя коммерчески доступный инъекционный насос для длительного подкожного введения. Инъекционный насос для длительного подкожного введения представляет собой устройство для устойчивой подкожной инъекции лекарственного средства пациенту через инъекционную трубку, имеющее блок для хранения лекарственного средства и насос для длительной инъекции лекарственного средства. Такое устройство обычно имеет встроенные часы и программу, которая может изменять количество инъекции за определенный период времени. Единица хранения лекарственного средства представляет собой герметичный контейнер, заполненный лекарственным раствором, отрегулированным до концентрации лекарственного средства, необходимой для эффективности лекарственного средства, содержащий впускной и выпускной патрубок для лекарственного средства для подсоединения к насосу. Насос представляет собой насос, который может длительно инжектировать раствор лекарственного средства точно в минимальном количестве, который представляет собой устройство, которое позволяет инжектировать небольшое количество жидкости от примерно 0,1 мл/день до 10 мл/час. Емкость для хранения лекарств заполнена и сохраняет раствор тандоспирона с соблюдением правил асептики.

Средство для длительной инъекции представляет собой средство для инъекции, которое применяется подкожно, внутрикожно, внутримышечно или тому подобное для высвобождения активного ингредиента в течение длительного периода времени. Агент для длительной инъекции может быть изготовлен общеизвестным способом, обычно путем растворения или суспендирования активного ингредиента в растительном масле или подобном, или путем приготовления суспензии микросфер с использованием биоразлагаемых макромолекулярных соединений.

Импантированный агент представляет собой твердый или гелеобразный инъекционный агент,

применяемый с помощью инструмента для имплантации под кожу, в мышцу или тому подобное, или хирургическим путем, чтобы высвободить активный ингредиент в течение длительного периода времени. Имплантированный агент может быть изготовлен общеизвестным способом. Имплантированный агент обычно может быть получен с использованием биоразлагаемого макромолекулярного соединения для приготовления гранул, микросфер или гелеобразных составов.

Комбинированное лекарственное средство.

Состав по изобретению для трансдермального введения можно использовать одновременно с существующим терапевтическим агентом для лечения болезни Паркинсона, отличным от леводопы. Примеры такого существующего терапевтического лекарственного средства для лечения болезни Паркинсона включают, но не ограничиваются ими, агонисты дофамина (например, бромокриптин, перголид, талипексол, каберголин, прамипексол, ропинирол, ротиготин и тому подобное), ингибиторы моноаминоксидазы В (МАОВ) (например, селегилин, разагилин и сафинамид), ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (COMT) (например, энтакапон), амантадин, апоморфин, истрадефиллин, антихолинэргические лекарственные средства (например, бипериден, тригексифенил, профенидин и мазатикол), тиаприд, дроксидопа, карбидопа, зонисамид и тому подобные.

Настоящее изобретение более подробно описано со ссылочными примерами, примерами и тестовыми примерами, но настоящее изобретение ими не ограничивается. Названия соединений, используемые в следующих ссылочных примерах, примерах и тому подобное, не обязательно соответствуют номенклатуре IUPAC.

### Примеры

Примеры описаны ниже.

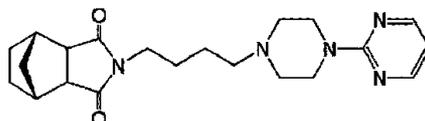
Хотя продукты, описанные в примерах, использовались в качестве конкретных реагентов, продукты могут быть заменены эквивалентными продуктами от других производителей (Sigma-Aldrich, Wako Pure Chemical, Nacalai Tesque, R&D Systems, USCN Life Science INC, или тому подобное).

Пример изготовления.

Ссылочный пример изготовления 1. Изготовление тандоспирона.

Тандоспирон ((1R,2S,3R,4S)-N-[4-[4-(пиримидин-2--ил)пиперадин-1-ил]бутил]-2,3-бицикло[2.2.1]гептандикарбоксимид) имеет химическую формулу, изображенную ниже. Способ его получения описан в японской выложенной публикации № 58-126865. Ее описание включено в настоящий документ в качестве ссылки.

[Хим. 2]



Ссылочный пример изготовления. Изготовление клейкой ленты с тандоспиронем.

Изготовление клейкой ленты с тандоспиронем.

Смешивали акриловый адгезив (MAS683, CosMED Pharmaceutical Co. Ltd., 35,6% по массе твердых веществ, 12,5068 г), этилацетат (1,5 мл) и полиоксиэтиленлауриловый эфир (0,2530 г). Готовили раствор тандоспирона (0,32512 г) в этилацетате (5,5 мл), добавляли к смеси адгезива и тщательно перемешивали. Полученную смесь выкладывали на подложку и сушили в течение суток при комнатной температуре. Затем к нему приклеивали антиадгезионную пленку для изготовления клейкой ленты с тандоспиронем.

Изготовление клейкой ленты с плацебо.

Смешивали акриловый адгезив (MAS683, CosMED Pharmaceutical Co. Ltd., 35,6% по массе твердых веществ, 18,6962 г), этилацетат (5,5 мл) и полиоксиэтиленлауриловый эфир (0,3520 г) и тщательно перемешивали. Полученную смесь выкладывали на подложку и сушили в течение суток при комнатной температуре. Затем к нему приклеивали антиадгезионную прокладку для изготовления клейкой ленты с плацебо.

В качестве подложки использовали 50,8 мкм ламинатной пленки из сополимера полиэтилентерефталата и/или этиленвинилацетата (Scotchpak #9732) от компании 3M Health Care Ltd. В качестве разделительной прокладки использовали Bynasheet 64S-018B от компании Fujimori Kogyo Co., Ltd.

Таблица 1

Содержание лекарственного средства в клейкой ленте с тандоспиронем

	Толщина (мкм)	Содержание тандоспирона (мг/см <sup>2</sup> )
Состав 1	99	0,6
Состав 2	94	0,6
Состав 3	114	0,7
Состав 4	105	0,7
Состав 5	150	1,0

Измерение количества лекарственного средства (дозировка лекарства) и остаточного количества лекарственного средства в клейкой ленте.

Хотя ниже описан пример условий измерения дозировки лекарственного средства и количества остаточного лекарственного средства, вместо него можно использовать другой метод измерения, проверенный на предмет возможности измерения дозировки лекарственного средства или количества остаточного лекарственного средства тандоспирона.

Пример условий измерения.

Приготовление стандартного раствора.

Готовят раствор тандоспирона (около 4, 20 или 100 мкг/мл).

Приготовление раствора состава.

(1) Клейкую ленту помещают в контейнер. Добавляют 10 мл ацетона и облучают ультразвуковой волной в течение 30 мин.

(2) 1 мл метанола добавляют к 1 мл экстракта (1) и перемешивают.

(3) Раствор фильтруют через фильтр (Millipore: Millex-FH (0,45 мкм, PTFE)).

Условия высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Колонка: YMC-Pack ODS-AM 250×4,6 мм (размер частиц: 5 мкм)

Термостат колоноки: 40°C.

Детектор: ультрафиолетовый абсорбционный спектрофотометр (длина волны измерения: 240 нм).

Скорость потока: 0,9 мл/мин.

Введенное количество: 10 мкл.

Подвижная фаза: смесь 10 мМ фосфатного буфера (pH 6,8)/ацетонитрила (35:65)).

Оценка концентрации в плазме.

1. Методика исследований.

1.1. Метод предварительной обработки.

50 мкл образца плазмы крысы фракционировали в полипропиленовые микропробирки. Добавляли 50 мкл метанола (50 мкл стандартного раствора для образца калибровочной кривой) и 200 мкл раствора внутреннего стандарта (раствор безафibrата в метаноле: 200 нмоль/л, 200 мкл метанола для холостого образца) и перемешивали миксером в течение около 10 с. Центрифугировали (4°C, 4500 об/мин, 10 мин), и затем супернатант подвергали вакуумной фильтрации с использованием фильтра (FastRemover MF 0,2 мкм). К 70 мкл полученного фильтрата добавляли 70 мкл водного раствора ацетата аммония с концентрацией 10 ммоль/л и перемешивали в течение около 10 секунд с помощью миксера с получением образца для измерения.

Концентрацию тандоспирона измеряли методом жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии.

1.2. Условия измерения.

Колонка: XSELECT CSH C18, 3,5 мкм, внутренний диаметр 100×3,0 мм.

Температура колонки: 50°C.

Подвижная фаза А: водный раствор ацетата аммония 10 ммоль/л.

Подвижная фаза В: метанол.

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Градиентные условия:

Таблица 2

Время (мин)	0	0,10	5,00	6,00	6,01	9,00
Подвижная фаза в (%)	15	15	95	95	15	15

Метод ионизации: ионизация электрораспылением.

Метод обнаружения: мониторинг нескольких реакций, режим обнаружения положительных ионов.

Монитор-ион: 384,2/122,1 (тандоспирон Q1/Q3, m/z), 362,02/138,9 (безафibrат Q1/Q3, m/z).

Пример 1. Оценка изменений концентрации в плазме при применении клейкой ленты с тандоспиронном на обычной крысе.

Метод исследования.

Использовали самцов крыс линии Wistar (возраст 14 недель, Japan SLC, Inc.). Абдоминальные области крыс выбривали перед датой оценки клейкой ленты, и на брюшные области в день оценки наносили клейкую ленту формулы 1 (размер составлял 9 см<sup>2</sup>). Кровь собирали через 2, 4, 6 и 24 ч после введения нанесением для анализа концентрации тандоспирона в плазме. Результаты указаны в виде среднего значения±стандартное отклонение.

Результаты.

Изменения концентрации тандоспирона в плазме, показанные на фиг. 1, наблюдались при применении клейкой ленты с тандоспиронном (9 см<sup>2</sup>: 31±2 см<sup>2</sup>/кг). Было подтверждено, что клейкая лента сглаживала и поддерживала концентрацию тандоспирона в крови.

Пример 2. Оценка эффекта клейкой ленты с тандоспиронном, снижающего дискинезию.

Модель дофаминергической денервации полосатого тела у крыс с использованием местного введе-

ния 6-гидроксидофамина (в дальнейшем также называемого "6-OHDA") в одну сторону мозга известна как типичная экспериментальная модель PD-LID (крысы, получавшие с одной стороны 6-OHDA (крысы с поражением 6-OHDA)). Аномальные произвольные движения, подобные дискинезии (AIMs), проявляются в указанной модели при повторном введении леводопы (Lundblad et al., *European Journal of Neuroscience*, 2002, 15: 120-132, Winkler et al., *Neurobiology of Disease*, 2002, 10: 165-186).

Метод исследования.

Для приготовления животных моделей использовали самцов крыс Wistar (возраст 12 недель, Japan SLC, Inc.). Внутривентрикулярно вводили дезипрамина гидрохлорид (25 мг/кг; Wako Pure Chemical). Через 30 мин после введения крыс подвергали ингаляционной анестезии изофлураном с использованием аппарата общей анестезии для экспериментальных животных. Под анестезией изофлураном крыс иммобилизовали на стереотаксическом инструменте для мозга. Кожу на голове разрезали хирургическим скальпелем, чтобы обнажить череп. Определяли координаты брегмы, использованной в качестве источника (AP: 0, ML: 0, DV: 0), и координаты правого медиального пучка переднего мозга (AP: -4,4 мм, ML: 1,5 мм, DV: 7,8 мм от брегмы). После вставки инъекционной трубки для введения в измеренных координатах местно вводили 6-OHDA (9 мкг/4 мкл; Sigma-Aldrich), вызывающую дофаминергическую денервацию. Через 2 недели после операции подкожно вводили полугидрат апоморфина гидрохлорида (0,5 мг/кг; Wako Pure Chemical) и наблюдали вращательное движение в противоположную сторону от места инъекции 6-OHDA. Крыс с 7 оборотами или более в минуту использовали в качестве крыс, обработанных с одной стороны 6-OHDA.

Чтобы создать модель PD-LID, смесь гидрохлорида сложного метилового эфира леводопы (6 мг/кг; Sigma-Aldrich), растворенного в физиологическом растворе, и гидрохлорида бенсерзида (15 мг/кг; Sigma-Aldrich) (далее также называемый "раствор, содержащий леводопу") вводили внутривентрикулярно один раз в день крысам с поражением 6-OHDA. Раствор, содержащий леводопу, вводили повторно в течение 3 недель или дольше для наблюдения и оценки поведения. За поведением наблюдали и оценивали в прозрачной акриловой клетке в течение 1 мин каждые 20 мин через 20 мин после внутривентрикулярного введения раствора, содержащего леводопу, вплоть до 3 ч после введения. Наблюдение за поведением было классифицировано по целям конечностей (произвольное сгибание или растяжение передних конечностей на противоположной стороне расстройства, разжимание/сжимание лап, движение запястья вверх и вниз, тремор, похожий на хорею, жесткость, похожую на дистонию), осевые AIMs (скручивание верхней части тела/шеи в сторону, противоположную нарушению, потеря равновесия и падение или сохранение нестабильной позы), оролингвальные AIMs (дрожание челюсти или резкое высывание языка вперед) и локомоторное поведение (вращение в другую сторону от нарушения), и давали балл от 0 до 4 (0: нет, 1: менее 30 с проявления, 2: 30 с или более проявления, 3: постоянно, но остановлено стимулом, таким как звук, и 4: постоянное проявление, которое не прекращается с помощью стимула, такого как звук). Сумма баллов для AIMs конечностей, осевых AIMs и оролингвальных AIMs за 3 ч использовалась в качестве общего балла AIMs. Индивидуумы с общим баллом по AIMs менее 10 исключались из исследования, так как не проявляли симптомов дискинезии. За поведением наблюдали и оценивали до даты оценки лекарственного средства. Крыс распределяли по каждой группе дозирования, используя 3-часовой балл AIMs, показатель локомоторного поведения и вес тела крысы в качестве индикаторов, которые использовали для оценки лекарственных средств.

Трансдермальное введение (условие 1).

При оценке клейкой ленты до даты оценки у крыс на брюшной полости сбривали волосы. Клейкую ленту с составом 2 наносили на брюшные области крыс в день оценки в дозе 60 см<sup>2</sup>/кг (37 мг/кг). Через 4 ч после нанесения раствор, содержащий леводопу, вводили внутривентрикулярно для наблюдения и оценки поведения. Индивидуумы, у которых во время теста сошло 50% или более клейкой ленты, исключались из анализа. После завершения наблюдения и оценки поведения плазму собирали для анализа концентрации тандоспирона в плазме.

Трансдермальное введение (условие 2).

При оценке клейкой ленты в условиях снятия рогового слоя (условия с высокой степенью воздействия тандоспирона), удаление проводилось 10 раз в брюшной области крыс с использованием хирургической ленты transpore (3M) в день оценки, а затем наносили клейкую ленту с составом 3 из расчета 60 см<sup>2</sup>/кг (45 мг/кг). Через 4 ч после нанесения раствор, содержащий леводопу, вводили внутривентрикулярно для наблюдения и оценки поведения. Индивидуумы, у которых во время теста сошло 50% или более клейкой ленты, исключались из анализа. После завершения наблюдения и оценки поведения плазму собирали для анализа концентрации тандоспирона в плазме.

При оценке симптомов, подобных дискинезии, в качестве баллов AIMs использовалась сумма баллов для AIMs конечностей, осевых AIMs и оролингвальных AIMs в каждой точке оценки. Статистический анализ результатов теста выполняли с помощью теста суммы рангов Вилкоксона с использованием в качестве параметров общих баллов AIMs, которые представляли собой сумму баллов AIMs за 3 ч, и общих баллов AIMs за 100-180 мин. \*\*означает  $p < 0,01$ , что означает значительную разницу по сравнению с группой, в которой применяли клейкую ленту с плацебо. Результаты на чертежах указаны в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение.

### Результаты.

Когда тандоспирон абсорбировался трансдермально путем нанесения клейкой ленты с тандоспирон (состав 2: дозировка лекарственного средства 37 мг/кг) посредством трансдермального введения (условие 1), общий балл AIMS составлял 12,6. По сравнению с применением плацебо-ленты без тандоспирона общий балл AIMS снизился на 17,7, так что наблюдалось значительное улучшение симптомов, подобных дискинезии (фиг. 2-А и В). Кроме того, явный симптом, подобный дискинезии (средний балл по шкале AIMS 2 или выше), не наблюдался в группе применения клейкой ленты с плацебо или в группе применения клейкой ленты с тандоспирон через 120-140 мин после введения леводопы. Между двумя группами не было обнаружено существенной разницы в общем балле AIMS через 100-180 минут (фиг. 2-С). Среднее значение концентрации тандоспирона в плазме, измеренное после завершения наблюдения и оценки поведения, составляло 71,8 нг/мл.

Когда тандоспирон с высокой степенью абсорбировался трансдермально путем нанесения клейкой ленты с тандоспирон (состав 3: доза лекарства 45 мг/кг) в условиях снятия рогового слоя посредством трансдермального введения (условие 2), общий балл AIMS составлял 5,8. По сравнению с применением клейкой ленты с плацебо без тандоспирона общий балл AIMS снижался на 27,1, так что наблюдалось значительное улучшение симптомов, подобных дискинезии. Более высокий эффект улучшения наблюдался при условии введения 2, чем при условии введения 1 (фиг. 3-А и В). Кроме того, явный симптом, подобный дискинезии (средний балл по шкале AIMS 2 или выше), не наблюдался в группе применения клейкой ленты с плацебо или в группе применения клейкой ленты с тандоспирон через 120-140 мин после введения леводопы в условиях снятия рогового слоя. Между двумя группами не было обнаружено существенной разницы в общем балле AIMS через 100-180 мин (фиг. 3-С). Среднее значение концентрации тандоспирона в плазме, измеренное после завершения наблюдения и оценки поведения, составляло 269 нг/мл. Среднее значение концентрации тандоспирона в плазме при условии введения 2 было в 3 раза или выше, чем при условии введения 1.

Принимая во внимание вышеуказанные результаты, лекарственные средства тандоспирона, вводимые трансдермально, улучшали симптомы PD-LID без симптома отскока.

Кроме того, было обнаружено, что влияние тандоспирона на PD-LID и анксиолитическое действие проявляется в одной и той же дозировке в доклинической модели. Анксиолитическое действие оценивали с использованием модели конфликта Vogel на крысах, а влияние на PD-LID оценивали на крысах с поражением 6-OHDA. Следовательно, терапевтический эффект по изобретению проявляется при той же концентрации в крови, что и с таблетками цитрата тандоспирона (таблетки Седиел), коммерчески доступными в качестве анксиолитических лекарственных средств.

Пример 3. Оценка эффекта уменьшения дискинезии при непрерывной подкожной инфузии тандоспирона.

Эффективность тандоспирона в отношении симптомов, подобных дискинезии, оценивали путем непрерывной подкожной инфузии тандоспирона на крысиных моделях PD-LID.

#### Метод исследования.

Как и в примере 2, раствор, содержащий леводопу, повторно вводили крысам с поражением 6-OHDA в течение 3 недель или дольше для наблюдения и оценки поведения. За поведением наблюдали и оценивали до даты оценки лекарственного средства. Крыс распределяли по каждой группе дозирования, используя 3-часовой балл AIMS, показатель локомоторного поведения и вес тела крысы в качестве индикаторов, которые использовали для оценки лекарственных средств. Тем не менее, индивидуумы с общим баллом AIMS менее 10 исключались из исследования, так как у них отсутствовал симптом, подобный дискинезии. Индивидуумы с весом тела, отклоняющимся на 10% или более от среднего веса тела, также исключались из исследования, чтобы минимизировать вариации дозировки для каждого индивидуума.

Тандоспирон (свободная форма) растворяли в 1 М соляной кислоте (Nacalai Tesque), разбавляли физиологическим раствором и доводили до 0,05, 0,25 или 1,25 мг/кг/ч. Приготовленный раствор использовали после инъекции в осмотический насос ALZET MODEL 2ML1 (зарегистрированная торговая марка) (9,68 мкл/час; DURECT).

Осмотический насос, в который вводили тандоспирон или растворитель, имплантировали под кожу крыс в каждой группе с n=6. Через 4 ч вводили раствор, содержащий леводопу, для наблюдения и оценки поведения. После наблюдения и оценки поведения у крыс в группе введения тандоспирона брали кровь для анализа концентрации тандоспирона в плазме.

Результаты на чертежах указаны в виде среднего значения±стандартное отклонение. Результаты исследования были статистически проанализированы путем сравнения с группой введения растворителя с помощью теста Steel с использованием общего балла AIMS за 3 часа и общего балла AIMS за 100-180 мин в качестве параметров. \* означает  $p < 0,05$ , что означает значительную разницу.

#### Результаты.

Непрерывная подкожная инфузия тандоспирона в зависимости от дозы улучшала симптомы дискинезии, и значительное улучшение наблюдалось при дозе 1,25 мг/кг/час (фиг. 4-А и В). Явных симптомов дискинезии (средний балл по AIMS 2 или выше) не было обнаружено ни в группе введения растворителя, ни в группе введения тандоспирона через 120-140 мин после введения леводопы. Кроме того, общий

балл АИМс дозозависимо снижался при непрерывном подкожном введении тандоспирона, и значительное улучшение наблюдалось при 1,25 мг/кг/час в общем балле АИМс через 100-180 минут (фиг. 4-С). Среднее значение концентрации тандоспирона в плазме, измеренное после завершения наблюдения и оценки поведения, составляло 23,5 нг/мл при 0,05 мг/кг/час, 119 нг/мл при 0,25 мг/кг/час и 541 нг/мл при 1,25 мг/кг/час.

Принимая во внимание результаты, непрерывная подкожная инфузия тандоспирона дозозависимо улучшала симптомы дискинезии. Введение не приводило к появлению симптомов отскока при любой из дозировок.

Пример 4. Оценка долгосрочного улучшения дискинезии эффекта непрерывной подкожной инфузии тандоспирона.

Эффективность действия тандоспирона в отношении симптомов, подобных дискинезии, оценивали путем непрерывной подкожной инфузии тандоспирона на крысиной модели PD-LID в течение 2 недель.

Метод исследования.

Раствор, содержащий леводопу, повторно вводили крысам с 6-ОНДА-поражением в течение 3 недель или более для наблюдения и оценки поведения таким же образом, как в примере 2. Индивидуумы с общим баллом АИМс менее 15 исключались из исследования как не проявляющие симптомов, подобных дискинезии. За поведением наблюдали и оценивали до даты оценки лекарственного средства. Крыс распределяли по каждой группе дозирования, используя 3-часовой балл АИМс, показатель локомоторного поведения и вес тела крысы в качестве индикаторов, которые использовали для оценки лекарственных средств.

Цитрат тандоспирона растворяли в 1 М соляной кислоте (Nacalai Tesque), разбавляли физиологическим раствором и доводили до концентрации 60 мг/мл (концентрация цитрата). Приготовленный раствор использовали после инъекции в осмотический насос ALZET MODEL 2ML2 (зарегистрированная торговая марка) (4,53 мкл/час; DURECT) для высвобождения раствора лекарственного средства со стабильной скоростью в течение 2 недель.

Осмотический насос, в который вводили цитрат тандоспирона или растворитель, имплантировали под кожу крыс в каждой группе с n=8. Через 4 ч вводили раствор, содержащий леводопу, для наблюдения и оценки поведения (день 0 имплантации насоса). После этого продолжали повторное введение раствора, содержащего леводопу, один раз в день. За поведением также наблюдали и оценивали на 13-й день после имплантации насоса. После каждого наблюдения и оценки поведения у половины крыс (n=4) в группе введения тандоспирона брали кровь для анализа концентрации тандоспирона в плазме.

Результаты на чертежах указаны в виде среднего значения±стандартное отклонение общих баллов АИМс за 3 часа. Результаты исследования были статистически проанализированы с использованием критерия суммы рангов Вилкоксона с использованием в качестве параметра общего балла АИМс. \*\* означает p < 0,01, что означает значительную разницу по сравнению с группой введения растворителя.

Результаты.

Значительное улучшение симптомов, подобных дискинезии, наблюдалось по сравнению с группой растворителя в день 0 имплантации насоса после непрерывной подкожной инфузии цитрата тандоспирона (60 мг/мл: в среднем 0,78 мг/кг/час в виде цитрата тандоспирона) (фиг. 5-А). Среднее значение концентраций тандоспирона в плазме (значение, преобразованное в свободную форму), измеренное после завершения наблюдения и оценки поведения, составляло 281 нг/мл. Значительное улучшение симптомов, подобных дискинезии, по сравнению с группой растворителя также наблюдалось на 13 день после имплантации насоса (фиг. 5-В). Среднее значение концентраций тандоспирона в плазме (значение, преобразованное в свободную форму), измеренное после завершения наблюдения и оценки поведения, составляло 143 нг/мл.

С учетом результатов эффект улучшения симптомов PD-LID сохранялся даже после непрерывной подкожной инфузии тандоспирона в течение 13 дней.

Пример 5. Оценка влияния непрерывной подкожной инфузии тандоспирона на предупреждение/подавление проявления дискинезии.

Аномальное непроизвольное движение, подобное дискинезии, проявлялось, когда леводопу повторно вводили крысам с 6-ОНДА-поражением. В связи с этим влияние тандоспирона на предотвращение проявления симптомов, подобных дискинезии, оценивали путем подкожного длительного введения тандоспирона сразу после начала повторного введения леводопы.

Метод исследования.

Цитрат тандоспирона растворяли в 1 М соляной кислоте (Nacalai Tesque), разбавляли физиологическим раствором и доводили до концентрации 60 мг/мл или 30 мг/мл. Приготовленный раствор использовали после инъекции в осмотический насос ALZET MODEL 2ML2 (зарегистрированная торговая марка) (4,53 мкл/час; DURECT).

Крысы с 6-ОНДА-поражением были отнесены к каждой группе введения, используя количество поворотов, индуцированных полугидратом апоморфина гидрохлорида, и вес тела в качестве индикаторов. Осмотический насос, в который вводили цитрат тандоспирона или растворитель, имплантировали под кожу крыс на следующий день после начала повторного введения раствора, содержащего леводопу с тем

же составом, что и в примере 2. За поведением наблюдали и оценивали, используя тот же метод, что и в примере 2, на 3, 5, 9 и 15 день после начала повторного введения леводопы. Осмотический насос, имплантированный подкожно, извлекали после наблюдения и оценки поведения на 15-й день. Поведение также наблюдали и оценивали на следующий день (16-й день повторного введения).

Результаты на чертежах указаны в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение общих баллов AIMs за 3 ч. Результаты исследования были статистически проанализированы путем сравнения с группой введения растворителя с использованием теста Steel с общим баллом AIMs на 16 день повторного введения леводопы в качестве параметра. \* обозначает  $p < 0,05$ , и \*\* обозначает  $p < 0,01$ , что означает, что существует значительная разница по сравнению с группой введения растворителя.

Результаты.

Непрерывная подкожная инфузия цитрата тандоспирона (30 мг/мл: среднее значение 0,41 мг/кг/час или 60 мг/мл: среднее значение 0,83 мг/кг/час) подавляла увеличение общего балла AIMs, связанного с повторным введением леводопы, по сравнению с группой введения растворителей (фиг. 6-A). Общий балл AIMs был значительно ниже в группе, получавшей цитрат тандоспирона, по сравнению с группой введения растворителя на следующий день после завершения введения цитрата тандоспирона (фиг. 6-B).

Принимая во внимание результаты, непрерывная подкожная инфузия тандоспирона предотвращала начало PD-LID, и эффект также сохранялся на следующий день после последней дозы тандоспирона.

Сравнительный пример 1. Оценка перорального приема тандоспирона при симптомах дискинезии.

Метод исследования.

За поведением наблюдали и оценивали, используя тот же метод, что и в примере 2. Цитрат тандоспирона суспендировали в 0,5% растворе метилцеллюлозы и перорально вводили крысам. Через 5 мин внутрибрюшинно вводили раствор, содержащий леводопу, и наблюдали и оценивали поведение. Результаты на чертежах указаны в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение. Результаты исследования были статистически проанализированы путем сравнения с группой введения растворителя с помощью теста Steel с использованием в качестве параметров общего балла AIMs за 3 ч и общего балла AIMs за 100-180 мин. \*означает  $p < 0,05$ , что означает значительную разницу.

Результаты.

(1) Симптом, похожий на дискинезию.

В группах перорального введения тандоспирона цитрата (10, 30 или 100 мг/кг в виде концентрации цитрата) значительного изменения общего балла AIMs не наблюдалось по сравнению с группой введения растворителя (фиг. 7 и 8-A и B). Результаты показывают, что PD-LID нельзя реверсировать с помощью лекарственного средства для перорального введения тандоспирона.

Через 120-140 мин после введения леводопы симптомы, подобные дискинезии, исчезали в группе введения растворителя, но явный симптом, подобный дискинезии (средний балл по шкале AIMs 2 или выше), наблюдался в группе перорального приема тандоспирона цитрата (30 или 100 мг/кг). Кроме того, когда группу введения растворителя и группу перорального введения тандоспирона цитрата сравнивали с использованием в качестве индикатора общего балла AIMs через 100-180 мин, значительное увеличение общего балла AIMs наблюдалось в группе перорального введения тандоспирона цитрата (30 или 100 мг/кг) по сравнению с группой введения растворителя (фиг. 7 и 8-C). Результат предполагает возможность проявления феномена с отсроченным проявлением и обострением симптомов, подобных дискинезии (возвратный симптом дискинезии) в составе для перорального введения тандоспирона.

Ввиду вышеизложенного, улучшение симптомов дискинезии не наблюдалось на крысиных моделях PD-LID в группе перорального введения тандоспирона (табл. 3-(i)). Симптом отскока дискинезии наблюдался в группе перорального введения высоких доз (табл. 3-(ii)). Принимая во внимание полученные результаты, пероральный прием тандоспирона имеет недостаточный эффект улучшения дискинезии и имеет риск проявления симптома отскока. Следовательно, комбинированная терапия лекарственным средством леводопа, возможно, не подходит.

Сравнение оценок симптомов дискинезии при трансдермальном и пероральном введении

	Дозировка (мг/кг) Условие	(i) Индикатор степени улучшения симптома дискинезии	(ii) Индикатор симптома отскока дискинезии
Трансдермальное введение (условие 1) (пример 2)	37 (без зачистки)	Улучшение 17,7**	Нет эффекта -0,1
Трансдермальное введение (условие 2) (пример 2)	45 (с зачисткой)	Улучшение 27,1**	Нет эффекта 0,9
Пероральное введение (сравнительный пример 1)	6,7	Без улучшения -3,1	Обостряющаяся тенденция -3,5
Пероральное введение (сравнительный пример 1)	20	Без улучшения -6,5 (фигура 7)	Обострение -9,1*(фигура 7)
		-8,6 (фигура 8)	-8,5*(фигура 8)
Пероральное введение (сравнительный пример 1)	67	Без улучшения 2,9	Обострение -10,1*

Дозировка была описана как числовое значение, преобразованное в свободную форму тандоспирона. Разница в общем балле AIMs за три часа (#1) используется как индикатор степени улучшения симптомов дискинезии, а разница в общем балле AIMs через 100-180 мин (#2) используется как индикатор рикошетный симптом дискинезии.

(#1) Разница в общем балле по AIMs за 3 ч=(общий балл AIMs для клейкой ленты с плацебо или группы введения растворителя)-(общий балл AIMs для группы введения тандоспирона)

(#2) Разница в общем количестве баллов AIMs за 100-180 минут=(общий балл AIMs за 100-180 мин клейкой ленты с плацебо или группы введения растворителя)-(общий балл AIMs через 100-180 минут для группы введения тандоспирона)

\*\* : есть значимая разница ( $p < 0,01$ ), \* : есть значимая разница ( $p < 0,05$ )

Как показано в табл. 3, значительного различия в улучшении симптомов леводопа-индуцированной дискинезии не было обнаружено при пероральном введении, но значительное улучшение было обнаружено при трансдермальном введении.

Также недавно было обнаружено, что пероральный прием вызывает возвратный симптом дискинезии, так что терапия тандоспином перорально была признана нежелательной. Между тем, при трансдермальном введении не наблюдалось рецидивирующего симптома дискинезии.

Ввиду вышеизложенного терапевтический эффект перорального введения тандоспирона в отношении симптомов леводопа-индуцированной дискинезии ограничен, что позволяет предположить, что трансдермальное введение тандоспирона является предпочтительным.

Сравнительный пример 2. Оценка метаболита тандоспирона на симптом дискинезии.

Оценивали действие метаболита тандоспирона 1-(2-пиримидил)пиперазина (далее также называемый "1-PP") на симптомы, подобные дискинезии.

Метод исследования.

За поведением наблюдали и оценивали, используя тот же метод, что и в примере 2. 1-PP дигидрохлорид (Токуо Chemical Industry) растворяли в физиологическом растворе и вводили крысам подкожно. Через 5 мин внутрибрюшинно вводили раствор, содержащий леводопу, для наблюдения и оценки поведения. Результаты на чертежах указаны в виде среднего значения±стандартное отклонение. Результаты исследования были статистически проанализированы путем сравнения с группой введения растворителя с помощью теста Steel с использованием в качестве параметров общего балла AIMs за 3 ч и общего балла

AIMs за 100-180 мин.

Результаты.

Существенного изменения общего балла AIMs не было обнаружено в группе подкожного введения 1-PP дигидрохлорида (10 или 30 мг/кг) по сравнению с группой введения растворителя (фиг. 10-А и В).

Через 120-140 мин после введения леводопы в группе подкожного введения 1-PP дигидрохлорида (10 или 30 мг/кг) наблюдался отчетливый симптом, подобный дискинезии (средний балл по AIMs 2 или выше). Когда группу введения растворителя и группу введения 1-PP дигидрохлорида сравнивали с использованием в качестве индикатора общего балла AIMs за 100-180 минут, в группе, получавшей 1-PP дигидрохлорид, наблюдалась тенденция к увеличению общего балла AIMs, хотя и не значимая, по сравнению с группой, получавшей растворитель (фиг. 10-С). Результат предполагает способность метаболита тандоспирона 1-PP вызывать повторный симптом дискинезии.

Результат предполагает возможность повторного проявления дискинезии в условиях введения, генерирующих метаболит тандоспирона 1-PP. Другими словами, для тандоспирона способ введения, который может подавлять выработку 1-PP, оказывает меньшее влияние на симптомы повторной дискинезии и является предпочтительным.

Пример 6. Демонстрация в клиническом протоколе.

Эффект долгосрочной эффективности PD-LID с использованием соединения по настоящему изобретению или комбинированного лекарственного средства по настоящему изобретению может быть подтвержден клиническим исследованием в соответствии с методом, описанным в следующем справочном документе 1 (амантадин РЗ), как клиническое исследование с подходящим дизайном, которое может оценивать PD-LID (ссылочный документ 1: JAMA Neurology 2017; 74 (8) 941-949; ссылочный документ 2: Movement Disorders 2015; 30 (19) 1343-1350).

Более конкретно, эффект регрессии PD-LID может быть подтвержден, например, введением тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства по изобретению или комбинированного лекарственного средства по изобретению в течение определенного периода дозирования (их примеры включают, но не ограничиваются сроком от 8 до 12 недель) пациентам в возрасте 20 лет и старше с диагнозом болезни Паркинсона и сравнения периода проявления дискинезии на основании дневника пациента или баллов, таких как UPDRS, UDysRS, CDRS или AIMs, до и после период дозирования или тому подобное.

Условия, такие как целевой пациент, период дозирования, дозировка агента и метод оценки, могут быть соответствующим образом изменены в вышеупомянутом тесте.

Примечание.

Как описано выше, настоящее изобретение иллюстрируется использованием его предпочтительных вариантов осуществления. Однако понятно, что объем настоящего изобретения следует интерпретировать исключительно на основе формулы изобретения. По настоящей заявке испрашивается приоритет заявки на патент США № 16/395531, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки. Также понятно, что любой патент, любая патентная заявка и любые другие ссылки, процитированные в настоящем документе, должны быть включены в настоящий документ посредством ссылки таким же образом, как их содержание конкретно описано в данном документе.

#### **Промышленная применимость**

Состав тандоспирона, вводимый парентерально, можно использовать в качестве терапевтического лекарственного средства, улучшающего PD-LID.

#### **ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Применение тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления медицинского препарата для лечения, улучшения, подавления прогрессирования или предотвращения двигательных осложнений, связанных с терапией леводопы при болезни Паркинсона у субъекта, где медицинский препарат предназначен для трансдермального введения субъекту, где двигательные осложнения включают леводопы-индуцированную дискинезию (PD-LID), где леводопы-индуцированная дискинезия регрессирует, не вызывая симптомов отскока.

2. Применение по п.1, где парентеральное введение имеет долгосрочную эффективность или является длительным введением.

3. Применение по п.1, где двигательные осложнения представляют собой леводопы-индуцированную дискинезию (PD-LID).

4. Применение по п.1, где лечение, улучшение, подавление прогрессирования или предотвращение двигательных осложнений включает улучшение, подавление прогрессирования или профилактику симптомов леводопы-индуцированной дискинезии (PD-LID), сокращение периода проявления леводопы-индуцированной дискинезии (PD-LID) или их комбинацию.

5. Применение по п.1, где улучшение симптома леводопы-индуцированной дискинезии (PD-LID) представляет собой клинически значимое улучшение или большее.

6. Применение по п.1, где улучшение симптома леводопы-индуцированной дискинезии (PD-LID)

находится на уровне, достаточном для достижения клинического эффекта.

7. Применение по п.1, где мелицинский препарат представляет собой адгезивный состав.

8. Применение по п.1, где медицинский препарат вводят в виде клейкой ленты/пластыря.

9. Применение по п.1, где доза тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 0,1 до 100 мг в день в виде свободной формы тандоспирона.

10. Применение по п.1, где степень проникновения лекарственного средства тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 0,1 до 20 мг в день в виде свободной формы тандоспирона.

11. Применение по п.1, где композиция представляет собой состав для трансдермального введения и общая площадь нанесения дозы составляет от 1 до 100 см<sup>2</sup>.

12. Применение по п.1, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль вводят таким образом, чтобы концентрация тандоспирона в крови (плазме) человека в день составляла от 0,05 до 20 нг/мл в течение 12 ч или дольше.

13. Применение по п.1, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль вводят таким образом, чтобы концентрация тандоспирона в крови (плазме) человека составляла от 0,05 до 20 нг/мл в течение от 8 до 16 ч после введения тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли.

14. Применение по п.1, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль являются добавкой к леводопе.

15. Применение по п.1, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль вводят с леводопой в виде комбинации с фиксированной дозой или одновременно в виде отдельных составов.

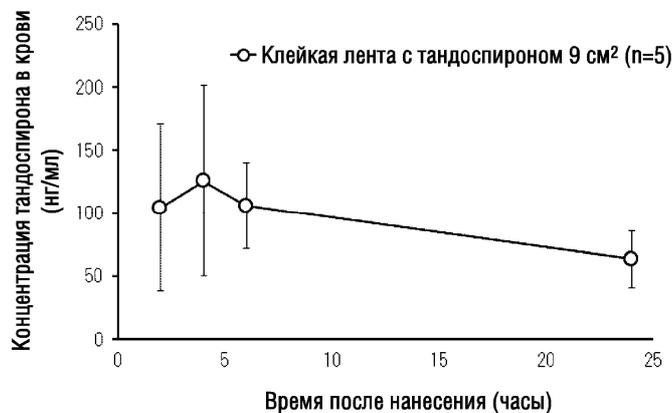
16. Применение тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления медицинского препарата для лечения или профилактики болезни Паркинсона без сопутствования или путем минимизации PD-LID, где медицинский препарат предназначен для трансдермального введения и где медицинский препарат представляет собой комбинацию тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли и (1) леводопы или (2) леводопы и ингибитора метаболизирующего фермента леводопы, где лечение или улучшение PD-LID тандоспироном происходит без симптома отскока.

17. Применение тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления медицинского препарата для лечения или профилактики болезни Паркинсона без сопутствования или путем минимизации PD-LID, где медицинский препарат предназначен для трансдермального введения и где медицинский препарат представляет собой тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с (1) леводопой или (2) леводопой и ингибитором метаболизирующего фермента леводопы, где лечение или улучшение PD-LID тандоспироном происходит без симптома отскока.

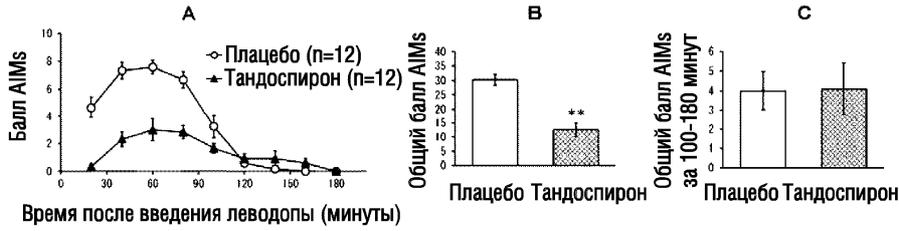
18. Применение для лечения или профилактики болезни Паркинсона без сопутствования или путем минимизации PD-LID, где медицинский препарат предназначен для трансдермального введения и где медицинский препарат представляет собой (1) леводопу или (2) леводопу и ингибитор метаболизирующего фермента леводопы в комбинации с тандоспироном или его фармацевтически приемлемой солью, и где лечение или улучшение PD-LID тандоспироном происходит без симптома отскока.

19. Применение тандоспирона или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления медицинского препарата для улучшения качества ответа на терапию леводопой пациента с болезнью Паркинсона с дискинезией при обострении, где медицинский препарат предназначен для трансдермального введения и где медицинский препарат включает тандоспирон или его фармацевтически приемлемую соль, где лечение или улучшение PD-LID тандоспироном происходит без симптома отскока.

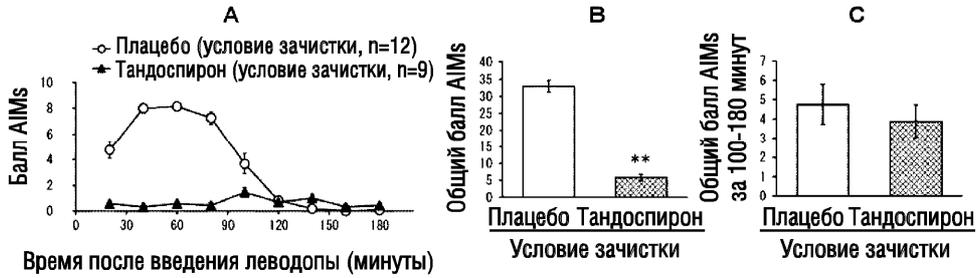
20. Применение по любому одному из пп.1 и 16-19, где тандоспирон или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой свободную форму тандоспирона.



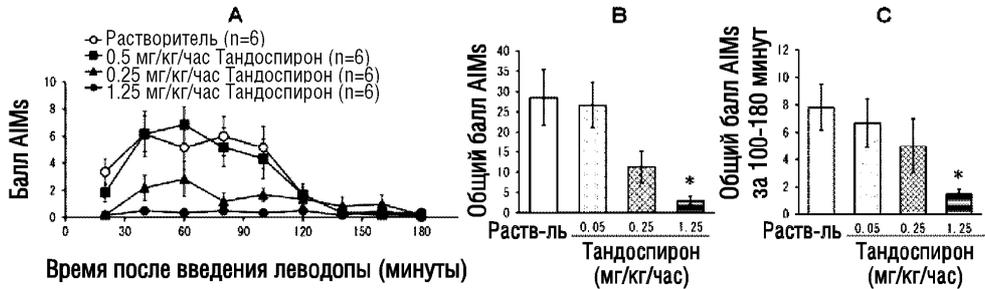
Фиг. 1



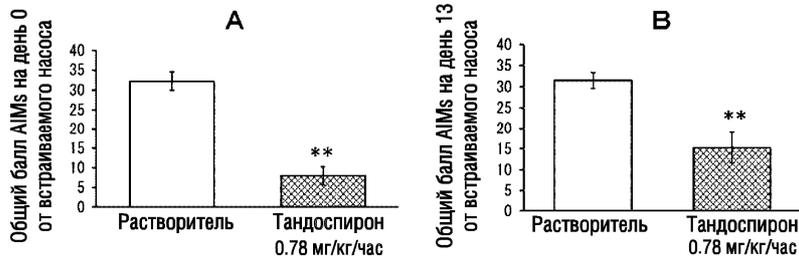
Фиг. 2



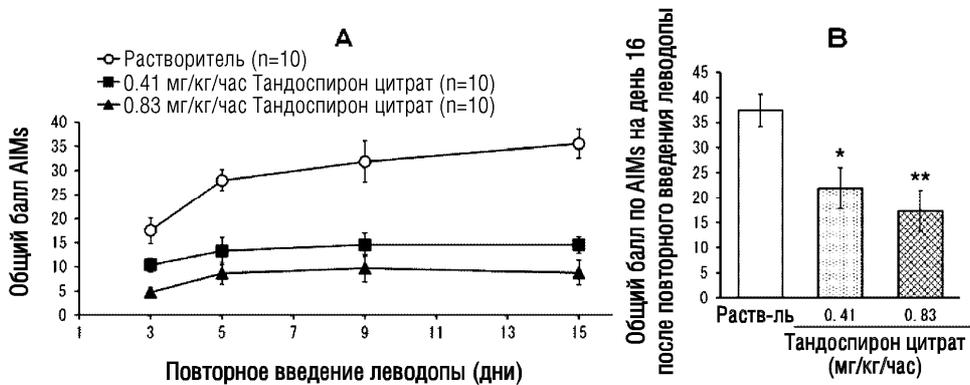
Фиг. 3



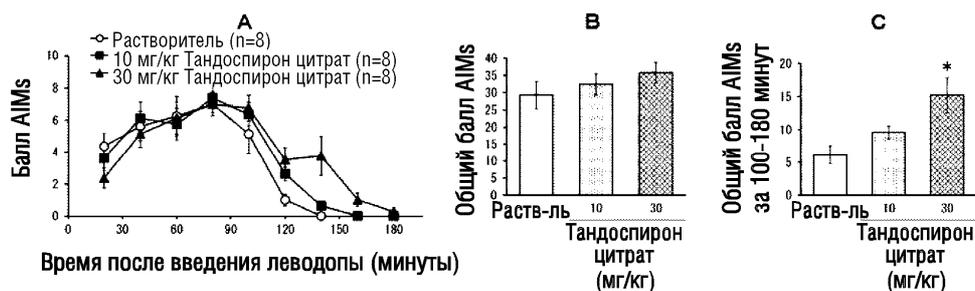
Фиг. 4



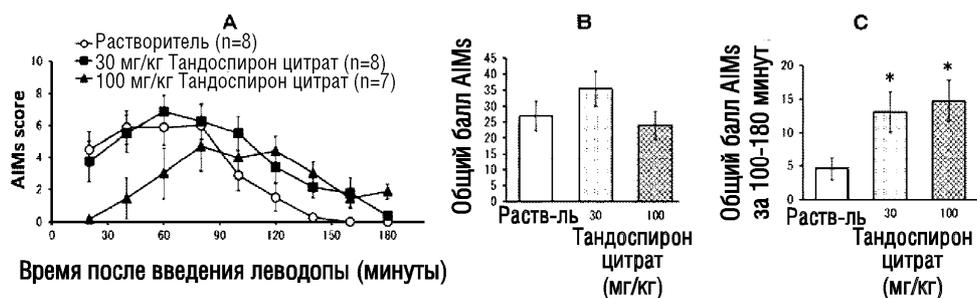
Фиг. 5



Фиг. 6

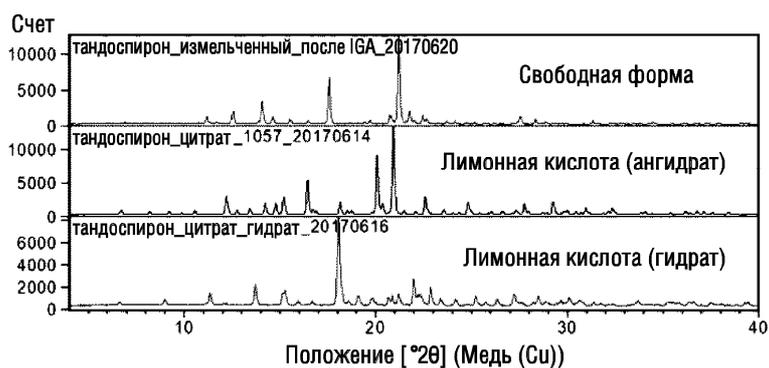


Фиг. 7

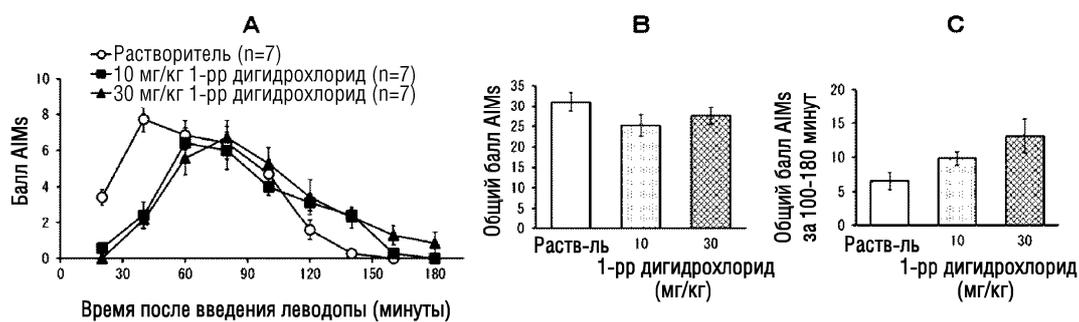


Фиг. 8

## Дифрактограмма тандоспирона и его соли



Фиг. 9



Фиг. 10



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2