

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491335 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.24

(22) Дата подачи заявки
2022.11.23

(51) Int. Cl. *A61K 31/222* (2006.01)
A61K 31/215 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

(31) 63/283,140; 63/416,745

(32) 2021.11.24; 2022.10.17

(33) US

(86) PCT/US2022/080429

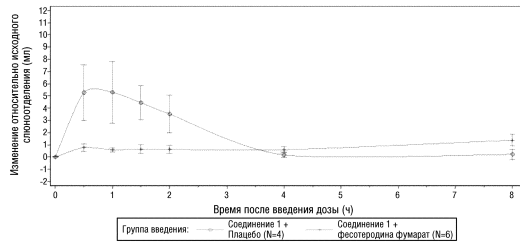
(87) WO 2023/097276 2023.06.01

(71) Заявитель:
МЭПЛАЙТ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Лилли Джеймс, Вуд Майкл (US)

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

(57) Предусматриваются способы лечения неврологического нарушения (такого как индуцируемая леводопой дискинезия) посредством введения соединения 1 и фесотеродина.



202491335

A1

A1

202491335

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581389ЕА/032

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке США № 63/283140, поданной 24 ноября 2021 года, и предварительной заявке США № 63/416745, поданной 17 октября 2022 года, каждая из которых включена в качестве ссылки для любых целей.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Неврологические нарушения в настоящее время являются основной причиной нетрудоспособности в мире. Болезнь Паркинсона (PD) представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное нарушение, которое нарушает двигательную активность. Болезнь Паркинсона является наиболее распространенным двигательным нарушением и наиболее быстрорастущим неврологическим нарушением. В 2016 году распространенность болезни Паркинсона в мире составила 6062893 с 3,2 миллиона утраченных лет жизни с поправкой на длительность инвалидизации (DALY) и 211296 смертей. Это значительно выше, чем распространенность, описанная в 1990 году, когда общая популяция с PD составила 2,5 миллиона. В США в 2017 году, согласно оценке, был один миллион индивидуумов с диагностированной болезнью Паркинсона. По мере старения популяции предполагается значительное возрастание количества диагнозов PD. Предполагаемая частота PD в 2037 году только в США составит более 1,6 миллиона.

[0003] Двигательные симптомы PD, являющиеся результатом утраты дофамина (DA) в полосатом теле, обычно лечат путем введения леводопы (L-DOPA). Длительная терапия леводопой приводит к развитию аномальных непроизвольных движений, называемых леводопа-индуцируемой дискинезией (LID). Современные возможности лечения LID ограничены и имеют множество побочных эффектов. Требуются новые способы лечения дискинезий, включая LID у пациентов с болезнью Паркинсона.

[0004] Настоящее изобретение относится к способам лечения неврологических нарушений, таких как дискинезии (включая LID).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения неврологического нарушения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение:

(a) терапевтически эффективного количества соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и

(b) терапевтически эффективного количества фесотеродина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0006] В некоторых вариантах осуществления неврологическое нарушение представляет собой дискинезию.

[0007] В некоторых вариантах осуществления дискинезия представляет собой

леводопа-индуцируемую дискинезию.

[0008] В некоторых вариантах осуществления у пациента диагностирована болезнь Паркинсона.

[0009] В некоторых вариантах осуществления пациента лечат от шизофрении.

[0010] В некоторых вариантах осуществления неврологическое нарушение представляет собой психоз на фоне болезни Альцгеймера, психоз на фоне болезни Паркинсона, связанный с деменцией психоз, деменцию с тельцами Леви, шизофрению (острую и продолжительную), кратковременное психотическое расстройство или острый делирий.

[0011] В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят от приблизительно 5 мг до приблизительно 800 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят от приблизительно 20 мг до приблизительно 80 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят приблизительно 60 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

[0012] В некоторых вариантах осуществления введение обеспечивает терапевтически эффективную стационарную концентрацию соединения 1 в плазме. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная стационарная концентрация соединения 1 в плазме составляет приблизительно от 100 нг/мл до 2500 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная стационарная концентрация соединения 1 в плазме составляет приблизительно 600 нг/мл.

[0013] В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят три раза в сутки.

[0014] В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят от приблизительно 1 мг до приблизительно 50 мг фесотеродина или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления вводят приблизительно 8 мг фесотеродина или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления вводят приблизительно 24 мг фесотеродина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0015] В некоторых вариантах осуществления введение обеспечивает терапевтически эффективную стационарную концентрацию десфесотеродина в плазме (т.е. количество, достаточное для снижения периферических побочных эффектов, ассоциированных с введением соединения 1). В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная стационарная концентрация фесотеродина в плазме составляет от приблизительно 5 нг/мл до приблизительно 30 нг/мл.

[0016] В некоторых вариантах осуществления фесотеродин или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления фесотеродин или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в

сутки. В некоторых вариантах осуществления фесотеродин или его фармацевтически приемлемую соль вводят три раза в сутки.

[0017] В некоторых вариантах осуществления соединение 1 и фесотеродин вводят в разных фармацевтических композициях.

[0018] В некоторых вариантах осуществления соединение 1 и фесотеродин вводят перорально.

[0019] В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят соединение 1 по меньшей мере через один час после введения пациенту фесотеродина.

[0020] В некоторых вариантах осуществления введение обеспечивает соотношение концентраций соединения 1 и десфесотеродина в плазме от приблизительно 10:1 до приблизительно 1000:1. В некоторых вариантах осуществления введение обеспечивает соотношение концентраций соединения 1 и десфесотеродина в плазме 100:1.

[0021] В некоторых вариантах осуществления дозу и схему введения фесотеродина выбирают для снижения периферических побочных эффектов введения соединения 1 пациенту.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0022] На **фиг.1** представлено изменение от исходного уровня слюноотделения (мл) после введения разных доз соединения 1 (1 мг, 3 мг, 10 мг, 20 мг и 40 мг), как описано в примере 7.

[0023] На **фиг.2** представлено изменение от исходного уровня слюноотделения (мл) после введения только соединения 1 (40 мг) и после введения соединения 1 (40 мг) в комбинации с фесотеродина фумаратом (8 мг), как описано в примере 7.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

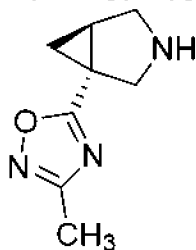
[0024] На протяжении описания упоминаются различные патенты США, патентные заявки и публикации (в том числе непатентные публикации). Содержание этих патентов, патентных заявок и публикаций включено в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме для любых целей, чтобы более подробно описать уровень техники, известный специалистам в данной области на дату настоящего описания. В случае противоречий между цитированными патентами, патентными заявками и публикациями и настоящим описанием, настоящее описание имеет преимущество.

[0025] Для удобства, в настоящем описании приводятся определенные термины, используемые в описании, примерах и формуле изобретения. Если не определено иначе, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют то же значение, которое обычно подразумевает специалист в области, к которой настоящее изобретение относится.

[0026] Термин "приблизительно", когда он предшествует непосредственно числовой величине, означает диапазон (например, плюс или минус 10% от этой величины). Например, "приблизительно 50" может означать от 45 до 55, "приблизительно 25000" может означать от 22500 до 27500 и т.д., если контекст изобретения не указывает на иное или если

он не противоречит такой интерпретации. Например, в перечне числовых величин, таком как "приблизительно 49, приблизительно 50, приблизительно 55, ...", "приблизительно 50" означает диапазон в пределах менее чем половины интервала(ов) между предшествующей и последующей величинами, например, от более 49,5 до менее 50,5. Более того, выражения "менее чем приблизительно" величина или "более чем приблизительно" величина следует понимать с учетом определения термина "приблизительно", приведенного в настоящем описании. Аналогично, термин "приблизительно", когда он предшествует последовательности числовых величин или диапазону величин (например, "приблизительно 10, 20, 30" или "приблизительно 10-30") относится, соответственно, ко всем величинам в последовательности или конечным значениям диапазона.

[0027] Как используют в рамках изобретения, термин "соединение 1" относится к 1-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-(1*R*,5*R*)-3-азабицикло[3.1.0]гексану, имеющему следующую структурную формулу:



[0028] Выражение "фармацевтически приемлемый", как используют в рамках изобретения, относится к соединениям, материалам, композициям и/или дозированным формам, которые по мнению медицинского специалиста пригодны для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа или другой проблемы или осложнения, в соответствии с приемлемым соотношением польза/риск.

[0029] Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения или фармацевтической композиции, описанных в настоящем описании, которое является достаточным для обеспечения предполагаемого применения, включая, но не ограничиваясь ими, лечение заболевания, как проиллюстрировано ниже. Например, эффективное количество соединения 1 представляет собой количество, которое необходимо для уменьшения по меньшей мере одного симптома дискинезии у пациента. Эффективное количество фесотеродина представляет собой количество, требуемое для уменьшения по меньшей мере одного побочного эффекта, ассоциированного с введением соединения 1, включая, например, слюноотделение, слезоотделение, мочеиспускание, дефекацию, желудочно-кишечное расстройство и рвоту, диарею, миоз, бронхорею, бронхоспазмы, перистальтику кишечника и потение. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от предполагаемого применения (*in vitro* или *in vivo*) или рассматриваемого заболевания или состояния, подвергаемого лечению, например, массы тела и возраста индивидуума, тяжести заболевания или состояния, способа введения и т.п., которые могут быть без труда определены специалистом в данной

области. Конкретная доза варьируется в зависимости, например, от режима дозирования, которому следуют, расписания введения, ткани, в которую проводят введение, и физической системы доставки, в которой она транспортируется.

[0030] Термин "терапевтический эффект", как используют в рамках изобретения, относится к желаемому или благоприятному эффекту, обеспечиваемому способом и/или композицией. Например, способ лечения дискинезии обеспечивает терапевтический эффект, когда способ уменьшает по меньшей мере один симптом дискинезии у пациента.

[0031] Термин "лечение", как используют в рамках изобретения в отношении пациента, относится к улучшению по меньшей мере одного симптома нарушения у пациента (например, дискинезия). Лечение может представлять собой улучшение или по меньшей мере частичное облегчение нарушения.

Способы по настоящему изобретению

[0032] Болезнь Паркинсона (PD) вызывает первичные двигательные симптомы, включая тремор, ригидность, брадикинезию (медленное движение) и постуральную неустойчивость (проблемы с равновесием). Двигательные симптомы PD, которые возникают в результате утраты дофамина (DA) в полосатом теле, наилучшим образом облегчаются путем введения леводопы (L-допа). Для повышения уровней дофамина у пациентов с PD часто вводят леводопу, которая биосинтетически трансформируется в дофамин посредством декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (AADC).

[0033] Длительная терапия леводопой приводит к развитию аномальных произвольных движений, называемых леводопа-индуцируемой дискинезией (LID), которая может развиваться уже через несколько месяцев после лечения и поражает большинство пациентов после 5-10 лет терапии L-DOPA. Индуцируемая леводопой дискинезия может включать различные двигательные нарушения, включая хорею, дистонию, дрожательный паралич, миоклонус и акатизию, и в конечном итоге становится инвалидизирующей с ассоциированным с этим значительным увеличением стоимости лечения.

[0034] Возможности лечения для LID являются недостаточными. На сегодняшний день единственной одобренной фармакотерапией является антагонист рецепторов глутамата N-метил-D-аспаратного (NMDA) типа амантадин, который демонстрирует переменную эффективность, и его применение ассоциировано с проблемами переносимости.

[0035] Настоящее изобретение относится к способам лечения леводопа-индуцируемой дискинезии (LID) путем введения терапевтически эффективных количеств соединения 1 (агонист рецепторов M1/M4). Как описано в примерах настоящего описания (см. пример 4), введение соединения 1 обеспечивает уменьшение симптомов LID, как определяют с использованием стандартной модели заболевания LID. Таким образом, соединение 1 является пригодным для лечения дискинезий (включая LID). Однако, агонисты мускариновых рецепторов (такие как соединение 1) демонстрируют нежелательные периферические холинэргические эффекты.

[0036] Фесотеродин представляет собой неселективное пролекарство антимускаринового средства 5-гидроксиметилтолтеролина (5-НМТ) с аффинностью в отношении мускариновых рецепторов M1, M2, M3, M4 и M5, которое используется в способах по настоящему изобретению для уменьшения периферических холинэргических эффектов введения соединения 1.

[0037] В некоторых вариантах осуществления фесотеродин уменьшает побочные эффекты, ассоциированные с введением соединения 1. В некоторых вариантах осуществления способ лечения дискинезии уменьшает побочные эффекты, ассоциированные с введением соединения 1, включая, но не ограничиваясь ими, слюноотделение, слезоотделение, мочеиспускание, дефекацию, желудочно-кишечное расстройство и рвоту, диарею, миоз, бронхорею, бронхоспазмы, перистальтику кишечника и потение. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению уменьшают периферические побочные эффекты, ассоциированные с введением соединения 1. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению снижают центральные побочные эффекты, ассоциированные с введением соединения 1, такие как головная боль, дезориентация и сонливость.

[0038] Настоящее изобретение относится к способам введения агониста мускаринового рецептора (например, соединение 1) в комбинации с антихолинэргическим средством периферического действия (например, фесотеродин) для достижения способов эффективного лечения дискинезии со сниженными периферическими холинэргическими эффектами.

[0039] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения дискинезии у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение:

(a) терапевтически эффективного количества соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и

(b) терапевтически эффективного количества фесотеродина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0040] В некоторых вариантах осуществления дискинезия представляет собой леводопа-индуцируемую дискинезию.

[0041] В некоторых вариантах осуществления у пациента диагностирована болезнь Паркинсона.

[0042] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения психоза на фоне болезни Альцгеймера, психоза на фоне болезни Паркинсона, связанного с деменцией психоза, деменции с тельцами Леви, шизофрении (острая и продолжительная), кратковременного психотического расстройства или острого делирия у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение:

(a) терапевтически эффективное количество соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и

(b) терапевтически эффективное количество фесотеродина или его фармацевтически

[0046] В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 8 мг/кг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, например, приблизительно 0,05 мг/кг, приблизительно 0,10 мг/кг, приблизительно 0,15 мг/кг, приблизительно 0,20 мг/кг, приблизительно 0,25 мг/кг, приблизительно 0,30 мг/кг, приблизительно 0,35 мг/кг, приблизительно 0,40 мг/кг, приблизительно 0,45 мг/кг, приблизительно 0,50 мг/кг, приблизительно 0,55 мг/кг, приблизительно 0,60 мг/кг, приблизительно 0,65 мг/кг, приблизительно 0,70 мг/кг, приблизительно 0,75 мг/кг, приблизительно 0,80 мг/кг, приблизительно 0,85 мг/кг, приблизительно 0,90 мг/кг, приблизительно 0,95 мг/кг, приблизительно 1,00 мг/кг, приблизительно 1,20 мг/кг, приблизительно 1,40 мг/кг, приблизительно 1,60 мг/кг, приблизительно 1,80 мг/кг, приблизительно 2,00 мг/кг, приблизительно 2,20 мг/кг, приблизительно 2,40 мг/кг, приблизительно 2,60 мг/кг, приблизительно 2,80 мг/кг, приблизительно 3,00 мг/кг, приблизительно 3,20 мг/кг, приблизительно 3,40 мг/кг, приблизительно 3,60 мг/кг, приблизительно 3,80 мг/кг, приблизительно 4,00 мг/кг, приблизительно 4,20 мг/кг, приблизительно 4,40 мг/кг, приблизительно 4,60 мг/кг, приблизительно 4,80 мг/кг, приблизительно 5,00 мг/кг, приблизительно 5,20 мг/кг, приблизительно 5,40 мг/кг, приблизительно 5,60 мг/кг, приблизительно 5,80 мг/кг, приблизительно 6,00 мг/кг, приблизительно 6,20 мг/кг, приблизительно 6,40 мг/кг, приблизительно 6,60 мг/кг, приблизительно 6,80 мг/кг, приблизительно 7,00 мг/кг, приблизительно 7,20 мг/кг, приблизительно 7,40 мг/кг, приблизительно 7,60 мг/кг, приблизительно 7,80 мг/кг или приблизительно 8,00 мг/кг, включая все величины и диапазоны между ними.

[0047] В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению обеспечивают терапевтически эффективную концентрацию соединения 1 в плазме крови при определении по стационарной концентрации соединения 1 в плазме пациента. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная стационарная концентрация соединения 1 в плазме составляет от приблизительно 200 нг/мл до приблизительно 1500 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная стационарная концентрация соединения 1 в плазме составляет от приблизительно 100 нг/мл до приблизительно 2500 нг/мл, например, приблизительно 100 нг/мл, приблизительно 110 нг/мл, приблизительно 120 нг/мл, приблизительно 130 нг/мл, приблизительно 140 нг/мл, приблизительно 150 нг/мл, приблизительно 160 нг/мл, приблизительно 170 нг/мл, приблизительно 180 нг/мл, приблизительно 190 нг/мл, приблизительно 200 нг/мл, приблизительно 210 нг/мл, приблизительно 220 нг/мл, приблизительно 230 нг/мл, приблизительно 240 нг/мл, приблизительно 250 нг/мл, приблизительно 260 нг/мл, приблизительно 270 нг/мл, приблизительно 280 нг/мл, приблизительно 290 нг/мл, приблизительно 300 нг/мл, приблизительно 310 нг/мл, приблизительно 320 нг/мл, приблизительно 330 нг/мл, приблизительно 340 нг/мл, приблизительно 350 нг/мл, приблизительно 360 нг/мл, приблизительно 370 нг/мл, приблизительно 380 нг/мл, приблизительно 390 нг/мл, приблизительно 400 нг/мл, приблизительно 410 нг/мл, приблизительно 420 нг/мл, приблизительно 430 нг/мл,

приблизительно 440 нг/мл, приблизительно 450 нг/мл, приблизительно 460 нг/мл, приблизительно 470 нг/мл, приблизительно 480 нг/мл, приблизительно 490 нг/мл, приблизительно 500 нг/мл, приблизительно 510 нг/мл, приблизительно 520 нг/мл, приблизительно 530 нг/мл, приблизительно 540 нг/мл, приблизительно 550 нг/мл, приблизительно 560 нг/мл, приблизительно 570 нг/мл, приблизительно 580 нг/мл, приблизительно 590 нг/мл, приблизительно 600 нг/мл, приблизительно 610 нг/мл, приблизительно 620 нг/мл, приблизительно 630 нг/мл, приблизительно 640 нг/мл, приблизительно 650 нг/мл, приблизительно 660 нг/мл, приблизительно 670 нг/мл, приблизительно 680 нг/мл, приблизительно 690 нг/мл, приблизительно 700 нг/мл, приблизительно 710 нг/мл, приблизительно 720 нг/мл, приблизительно 730 нг/мл, приблизительно 740 нг/мл, приблизительно 750 нг/мл, приблизительно 760 нг/мл, приблизительно 770 нг/мл, приблизительно 780 нг/мл, приблизительно 790 нг/мл, приблизительно 800 нг/мл, приблизительно 810 нг/мл, приблизительно 820 нг/мл, приблизительно 830 нг/мл, приблизительно 840 нг/мл, приблизительно 850 нг/мл, приблизительно 860 нг/мл, приблизительно 870 нг/мл, приблизительно 880 нг/мл, приблизительно 890 нг/мл, приблизительно 900 нг/мл, приблизительно 910 нг/мл, приблизительно 920 нг/мл, приблизительно 930 нг/мл, приблизительно 940 нг/мл, приблизительно 950 нг/мл, приблизительно 960 нг/мл, приблизительно 970 нг/мл, приблизительно 980 нг/мл, приблизительно 990 нг/мл, приблизительно 1000 нг/мл, приблизительно 1050 нг/мл, приблизительно 1100 нг/мл, приблизительно 1150 нг/мл, приблизительно 1200 нг/мл, приблизительно 1250 нг/мл, приблизительно 1300 нг/мл, приблизительно 1350 нг/мл, приблизительно 1400 нг/мл, приблизительно 1450 нг/мл, приблизительно 1500 нг/мл, приблизительно 1550 нг/мл, приблизительно 1600 нг/мл, приблизительно 1650 нг/мл, приблизительно 1700 нг/мл, приблизительно 1750 нг/мл, приблизительно 1800 нг/мл, приблизительно 1850 нг/мл, приблизительно 1900 нг/мл, приблизительно 1950 нг/мл, или приблизительно 2000 нг/мл, приблизительно 2050 нг/мл, приблизительно 2100 нг/мл, приблизительно 2150 нг/мл, приблизительно 2200 нг/мл, приблизительно 2250 нг/мл, приблизительно 2300 нг/мл, приблизительно 2350 нг/мл, приблизительно 2400 нг/мл, приблизительно 2450 нг/мл или приблизительно 2500 нг/мл, включая все величины и диапазоны между ними. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная стационарная концентрация соединения 1 в плазме составляет приблизительно от 500 нг/мл до 1000 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная стационарная концентрация соединения 1 в плазме составляет приблизительно 600 нг/мл.

[0048] В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению обеспечивают терапевтически эффективную концентрацию соединения 1 в плазме крови при определении по средней максимальной концентрации (C_{\max}) соединения 1 в плазме крови пациента. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению обеспечивают среднюю максимальную концентрацию (C_{\max}) соединения 1 в плазме крови пациента от приблизительно 400 нг/мл до приблизительно 2500 нг/мл,

например, приблизительно 400 нг/мл, приблизительно 410 нг/мл, приблизительно 420 нг/мл, приблизительно 430 нг/мл, приблизительно 440 нг/мл, приблизительно 450 нг/мл, приблизительно 460 нг/мл, приблизительно 470 нг/мл, приблизительно 480 нг/мл, приблизительно 490 нг/мл, приблизительно 500 нг/мл, приблизительно 510 нг/мл, приблизительно 520 нг/мл, приблизительно 530 нг/мл, приблизительно 540 нг/мл, приблизительно 550 нг/мл, приблизительно 560 нг/мл, приблизительно 570 нг/мл, приблизительно 580 нг/мл, приблизительно 590 нг/мл, приблизительно 600 нг/мл, приблизительно 610 нг/мл, приблизительно 620 нг/мл, приблизительно 630 нг/мл, приблизительно 640 нг/мл, приблизительно 650 нг/мл, приблизительно 660 нг/мл, приблизительно 670 нг/мл, приблизительно 680 нг/мл, приблизительно 690 нг/мл, приблизительно 700 нг/мл, приблизительно 710 нг/мл, приблизительно 720 нг/мл, приблизительно 730 нг/мл, приблизительно 740 нг/мл, приблизительно 750 нг/мл, приблизительно 760 нг/мл, приблизительно 770 нг/мл, приблизительно 780 нг/мл, приблизительно 790 нг/мл, приблизительно 800 нг/мл, приблизительно 810 нг/мл, приблизительно 820 нг/мл, приблизительно 830 нг/мл, приблизительно 840 нг/мл, приблизительно 850 нг/мл, приблизительно 860 нг/мл, приблизительно 870 нг/мл, приблизительно 880 нг/мл, приблизительно 890 нг/мл, приблизительно 900 нг/мл, приблизительно 910 нг/мл, приблизительно 920 нг/мл, приблизительно 930 нг/мл, приблизительно 940 нг/мл, приблизительно 950 нг/мл, приблизительно 960 нг/мл, приблизительно 970 нг/мл, приблизительно 980 нг/мл, приблизительно 990 нг/мл, приблизительно 1000 нг/мл, приблизительно 1050 нг/мл, приблизительно 1100 нг/мл, приблизительно 1150 нг/мл, приблизительно 1200 нг/мл, приблизительно 1250 нг/мл, приблизительно 1300 нг/мл, приблизительно 1350 нг/мл, приблизительно 1400 нг/мл, приблизительно 1450 нг/мл, приблизительно 1500 нг/мл, приблизительно 1550 нг/мл, приблизительно 1600 нг/мл, приблизительно 1650 нг/мл, приблизительно 1700 нг/мл, приблизительно 1750 нг/мл, приблизительно 1800 нг/мл, приблизительно 1850 нг/мл, приблизительно 1900 нг/мл, приблизительно 1950 нг/мл или приблизительно 2000 нг/мл, приблизительно 2050 нг/мл, приблизительно 2100 нг/мл, приблизительно 2150 нг/мл, приблизительно 2200 нг/мл, приблизительно 2250 нг/мл, приблизительно 2300 нг/мл, приблизительно 2350 нг/мл, приблизительно 2400 нг/мл, приблизительно 2450 нг/мл или приблизительно 2500 нг/мл, включая все величины и диапазоны между ними. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению обеспечивают C_{\max} соединения 1 приблизительно 2500 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению обеспечивают C_{\max} соединения 1 приблизительно 1000 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению обеспечивают C_{\max} соединения 1 приблизительно 400 нг/мл.

[0049] В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению обеспечивают терапевтически эффективную концентрацию соединения 1 в плазме крови при определении по средней минимальной концентрации (C_{\min}) соединения 1 в плазме крови пациента. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему

изобретению обеспечивают среднюю минимальную концентрацию (C_{\min}) соединения 1 в плазме крови пациента от приблизительно 200 нг/мл до приблизительно 1000 нг/мл, например, приблизительно 200 нг/мл, приблизительно 210 нг/мл, приблизительно 220 нг/мл, приблизительно 230 нг/мл, приблизительно 240 нг/мл, приблизительно 250 нг/мл, приблизительно 260 нг/мл, приблизительно 270 нг/мл, приблизительно 280 нг/мл, приблизительно 290 нг/мл, приблизительно 300 нг/мл, приблизительно 310 нг/мл, приблизительно 320 нг/мл, приблизительно 330 нг/мл, приблизительно 340 нг/мл, приблизительно 350 нг/мл, приблизительно 360 нг/мл, приблизительно 370 нг/мл, приблизительно 380 нг/мл, приблизительно 390 нг/мл, приблизительно 400 нг/мл, приблизительно 410 нг/мл, приблизительно 420 нг/мл, приблизительно 430 нг/мл, приблизительно 440 нг/мл, приблизительно 450 нг/мл, приблизительно 460 нг/мл, приблизительно 470 нг/мл, приблизительно 480 нг/мл, приблизительно 490 нг/мл, приблизительно 500 нг/мл, приблизительно 510 нг/мл, приблизительно 520 нг/мл, приблизительно 530 нг/мл, приблизительно 540 нг/мл, приблизительно 550 нг/мл, приблизительно 560 нг/мл, приблизительно 570 нг/мл, приблизительно 580 нг/мл, приблизительно 590 нг/мл, приблизительно 600 нг/мл, приблизительно 610 нг/мл, приблизительно 620 нг/мл, приблизительно 630 нг/мл, приблизительно 640 нг/мл, приблизительно 650 нг/мл, приблизительно 660 нг/мл, приблизительно 670 нг/мл, приблизительно 680 нг/мл, приблизительно 690 нг/мл, приблизительно 700 нг/мл, приблизительно 710 нг/мл, приблизительно 720 нг/мл, приблизительно 730 нг/мл, приблизительно 740 нг/мл, приблизительно 750 нг/мл, приблизительно 760 нг/мл, приблизительно 770 нг/мл, приблизительно 780 нг/мл, приблизительно 790 нг/мл, приблизительно 800 нг/мл, приблизительно 810 нг/мл, приблизительно 820 нг/мл, приблизительно 830 нг/мл, приблизительно 840 нг/мл, приблизительно 850 нг/мл, приблизительно 860 нг/мл, приблизительно 870 нг/мл, приблизительно 880 нг/мл, приблизительно 890 нг/мл, приблизительно 900 нг/мл, приблизительно 910 нг/мл, приблизительно 920 нг/мл, приблизительно 930 нг/мл, приблизительно 940 нг/мл, приблизительно 950 нг/мл, приблизительно 960 нг/мл, приблизительно 970 нг/мл, приблизительно 980 нг/мл, приблизительно 990 нг/мл, или приблизительно 1000 нг/мл, включая все величины и диапазоны между ними.

[0050] В некоторых вариантах осуществления дозу и схему введения фесотеродина выбирают для снижения периферических побочных эффектов введения соединения 1 пациенту, которого лечат от неврологического нарушения. В некоторых вариантах осуществления дозу и схему введения фесотеродина выбирают для снижения периферических побочных эффектов введения соединения 1 пациенту, которого лечат от дискинезии (например, LID).

[0051] В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят от приблизительно 1 мг до приблизительно 20 мг фесотеродина или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят от приблизительно 1 мг до приблизительно 50 мг фесотеродина или его фармацевтически приемлемой соли, например,

фармацевтически приемлемую соль и фесотеродин или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в соотношении масс соединения 1 и фесотеродина приблизительно от 2:1 до 50:1, например, приблизительно 2:1, приблизительно 3:1, приблизительно 4:1, приблизительно 5:1, приблизительно 6:1, приблизительно 7:1, приблизительно 8:1, приблизительно 9:1, приблизительно 10:1, приблизительно 11:1, приблизительно 12:1, приблизительно 13:1, приблизительно 14:1, приблизительно 15:1, приблизительно 16:1, приблизительно 17:1, приблизительно 18:1, приблизительно 19:1, приблизительно 20:1, приблизительно 21:1, приблизительно 22:1, приблизительно 23:1, приблизительно 24:1, приблизительно 25:1, приблизительно 26:1, приблизительно 27:1, приблизительно 28:1, приблизительно 29:1, приблизительно 30:1, приблизительно 31:1, приблизительно 32:1, приблизительно 33:1, приблизительно 34:1, приблизительно 35:1, приблизительно 36:1, приблизительно 37:1, приблизительно 38:1, приблизительно 39:1, приблизительно 40:1, приблизительно 41:1, приблизительно 42:1, приблизительно 43:1, приблизительно 44:1, приблизительно 45:1, приблизительно 46:1, приблизительно 47:1, приблизительно 48:1, приблизительно 49:1, приблизительно 50:1, включая все величины и диапазоны между ними. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и фесотеродин или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в соотношении масс соединения 1 и фесотеродина приблизительно от 2:1 до 30:1. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и фесотеродин или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в соотношении соединения 1 и фесотеродина приблизительно от 5:1 до 15:1.

[0054] В некоторых вариантах осуществления фесотеродин вводят в композиции замедленного высвобождения.

[0055] В некоторых вариантах осуществления введение обеспечивает терапевтически эффективную стационарную концентрацию в плазме десфесотеродина (т.е. количество, достаточное для уменьшения периферических побочных эффектов или побочных эффектов на ЦНС, ассоциированных с введением соединения 1).

[0056] В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению обеспечивают терапевтически эффективную концентрацию в плазме крови десфесотеродина (т.е. метаболит фесотеродина) при определении по стационарной концентрации десфесотеродина в плазме пациента. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению обеспечивают терапевтически эффективную стационарную концентрацию десфесотеродина в плазме от приблизительно 50 нг/мл до приблизительно 20 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению обеспечивают терапевтически эффективную стационарную концентрацию десфесотеродина в плазме от приблизительно 0,1 нг/мл до приблизительно 30 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению обеспечивают терапевтически эффективную стационарную концентрацию десфесотеродина в плазме от приблизительно 50 пг/мл до приблизительно 30 нг/мл, например, приблизительно 50 пг/мл, приблизительно 60 пг/мл, 70 пг/мл, приблизительно 80 пг/мл, приблизительно 90 пг/мл,

приблизительно 0,1 нг/мл, приблизительно 0,2 нг/мл, приблизительно 0,3 нг/мл,
 приблизительно 0,4 нг/мл, приблизительно 0,5 нг/мл, приблизительно 0,6 нг/мл,
 приблизительно 0,7 нг/мл, приблизительно 0,8 нг/мл, приблизительно 0,9 нг/мл,
 приблизительно 1,0 нг/мл, приблизительно 1,5 нг/мл, приблизительно 2,0 нг/мл,
 приблизительно 2,5 нг/мл, приблизительно 3,0 нг/мл, приблизительно 3,5 нг/мл,
 приблизительно 4,0 нг/мл, приблизительно 4,5 нг/мл, приблизительно 5,0 нг/мл,
 приблизительно 5,5 нг/мл, приблизительно 6,0 нг/мл, приблизительно 6,5 нг/мл,
 приблизительно 7,0 нг/мл, приблизительно 7,5 нг/мл, приблизительно 8,0 нг/мл,
 приблизительно 8,5 нг/мл, приблизительно 9,0 нг/мл, приблизительно 9,5 нг/мл,
 приблизительно 10,0 нг/мл, приблизительно 10,5 нг/мл, приблизительно 11,0 нг/мл,
 приблизительно 11,5 нг/мл, приблизительно 12,0 нг/мл, приблизительно 12,5 нг/мл,
 приблизительно 13,0 нг/мл, приблизительно 13,5 нг/мл, приблизительно 14,0 нг/мл,
 приблизительно 14,5 нг/мл, приблизительно 15,0 нг/мл, приблизительно 15,5 нг/мл,
 приблизительно 16,0 нг/мл, приблизительно 16,5 нг/мл, приблизительно 17,0 нг/мл,
 приблизительно 17,5 нг/мл, приблизительно 18,0 нг/мл, приблизительно 18,5 нг/мл,
 приблизительно 19,0 нг/мл, приблизительно 19,5 нг/мл, приблизительно 20,0 нг/мл,
 приблизительно 20,5 нг/мл, приблизительно 21,0 нг/мл, приблизительно 21,5 нг/мл,
 приблизительно 22,0 нг/мл, приблизительно 22,5 нг/мл, приблизительно 23,0 нг/мл,
 приблизительно 23,5 нг/мл, приблизительно 24,0 нг/мл, приблизительно 24,5 нг/мл,
 приблизительно 25,0 нг/мл, приблизительно 25,5 нг/мл, приблизительно 26,0 нг/мл,
 приблизительно 26,5 нг/мл, приблизительно 27,0 нг/мл, приблизительно 27,5 нг/мл,
 приблизительно 28,0 нг/мл, приблизительно 28,5 нг/мл, приблизительно 29,0 нг/мл,
 приблизительно 29,5 нг/мл, приблизительно 30,0 нг/мл, включая все величины и диапазоны
 между ними. В некоторых вариантах осуществления введение обеспечивает
 терапевтически эффективную стационарную концентрацию десфесотеродина в плазме от
 приблизительно 5 нг/мл до приблизительно 10 нг/мл.

[0057] В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят три раза в сутки.

[0058] В некоторых вариантах осуществления фесотеродин или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления фесотеродин или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления фесотеродин или его фармацевтически приемлемую соль вводят три раза в сутки.

[0059] В некоторых вариантах осуществления соединения 1 и фесотеродин вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления фесотеродин вводят перорально.

[0060] В некоторых вариантах осуществления соединения 1 и фесотеродин вводят

внутривенно. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления фесотеродин вводят внутривенно.

[0061] В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят фесотеродин и соединение 1 по схеме дозирования, которая минимизирует побочные эффекты, ассоциированные с соединением 1. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят соединение 1 через от приблизительно 1 часа до приблизительно 10 часов после введения пациенту фесотеродина. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят соединение 1 через от приблизительно 5 минут до приблизительно 10 часов после введения пациенту фесотеродина, например, приблизительно через 5 минут, приблизительно через 10 минут, приблизительно через 15 минут, приблизительно через 20 минут, приблизительно через 25 минут, приблизительно через 30 минут, приблизительно через 35 минут, приблизительно через 40 минут, приблизительно через 45 минут, приблизительно через 50 минут, приблизительно через 55 минут, приблизительно через 1 час, приблизительно через 2 часа, приблизительно через 3 часа, приблизительно через 4 часа, приблизительно через 5 часов, приблизительно через 6 часов, приблизительно через 7 часов, приблизительно через 8 часов, приблизительно через 9 часов или приблизительно через 10 часов, включая все величины и диапазоны между ними. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят соединение 1 по меньшей мере через один час после введения пациенту фесотеродина. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят соединение 1 приблизительно через четыре часа после введения пациенту фесотеродина.

[0062] В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению обеспечивают соотношение концентрации соединения 1 и десфесотеродина в плазме от приблизительно 10:1 до приблизительно 1000:1. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению обеспечивают соотношение концентрации соединения 1 и десфесотеродина в плазме от приблизительно 1:1 до приблизительно 1000:1, например, приблизительно 1:1, приблизительно 2:1, приблизительно 3:1, приблизительно 4:1, приблизительно 5:1, приблизительно 6:1, приблизительно 7:1, приблизительно 8:1, приблизительно 9:1, приблизительно 10:1, приблизительно 11:1, приблизительно 12:1, приблизительно 13:1, приблизительно 14:1, приблизительно 15:1, приблизительно 16:1, приблизительно 17:1, приблизительно 18:1, приблизительно 19:1, приблизительно 20:1, приблизительно 21:1, приблизительно 22:1, приблизительно 23:1, приблизительно 24:1, приблизительно 25:1, приблизительно 26:1, приблизительно 27:1, приблизительно 28:1, приблизительно 29:1, приблизительно 30:1, приблизительно 31:1, приблизительно 32:1, приблизительно 33:1, приблизительно 34:1, приблизительно 35:1, приблизительно 36:1, приблизительно 37:1, приблизительно 38:1, приблизительно 39:1, приблизительно 40:1, приблизительно 41:1, приблизительно 42:1, приблизительно 43:1, приблизительно 44:1, приблизительно 45:1, приблизительно 46:1, приблизительно 47:1, приблизительно 48:1, приблизительно 49:1, приблизительно 50:1, приблизительно 51:1, приблизительно 52:1, приблизительно 53:1, приблизительно 54:1, приблизительно 55:1, приблизительно 56:1, приблизительно 57:1, приблизительно 58:1, приблизительно 59:1, приблизительно 60:1,

приблизительно 61:1, приблизительно 62:1, приблизительно 63:1, приблизительно 64:1, приблизительно 65:1, приблизительно 66:1, приблизительно 67:1, приблизительно 68:1, приблизительно 69:1, приблизительно 70:1, приблизительно 71:1, приблизительно 72:1, приблизительно 73:1, приблизительно 74:1, приблизительно 75:1, приблизительно 76:1, приблизительно 77:1, приблизительно 78:1, приблизительно 79:1, приблизительно 80:1, приблизительно 81:1, приблизительно 82:1, приблизительно 83:1, приблизительно 84:1, приблизительно 85:1, приблизительно 86:1, приблизительно 87:1, приблизительно 88:1, приблизительно 89:1, приблизительно 90:1, приблизительно 91:1, приблизительно 92:1, приблизительно 93:1, приблизительно 94:1, приблизительно 95:1, приблизительно 96:1, приблизительно 97:1, приблизительно 98:1, приблизительно 99:1, приблизительно 100:1, приблизительно 110:1, приблизительно 120:1, приблизительно 130:1, приблизительно 140:1, приблизительно 150:1, приблизительно 160:1, приблизительно 170:1, приблизительно 180:1, приблизительно 190:1, приблизительно 200:1, приблизительно 210:1, приблизительно 220:1, приблизительно 230:1, приблизительно 240:1, приблизительно 250:1, приблизительно 260:1, приблизительно 270:1, приблизительно 280:1, приблизительно 290:1, приблизительно 300:1, приблизительно 310:1, приблизительно 320:1, приблизительно 330:1, приблизительно 340:1, приблизительно 350:1, приблизительно 360:1, приблизительно 370:1, приблизительно 380:1, приблизительно 390:1, приблизительно 400:1, приблизительно 410:1, приблизительно 420:1, приблизительно 430:1, приблизительно 440:1, приблизительно 450:1, приблизительно 460:1, приблизительно 470:1, приблизительно 480:1, приблизительно 490:1, приблизительно 500:1, приблизительно 550:1, приблизительно 600:1, приблизительно 650:1, приблизительно 700:1, приблизительно 750:1, приблизительно 800:1, приблизительно 850:1, приблизительно 900:1, приблизительно 950:1, приблизительно 1000:1, включая все величины и диапазоны между ними. В некоторых вариантах осуществления введение обеспечивает соотношение концентрации соединения 1 и десфесотеродина в плазме приблизительно 100:1. В некоторых вариантах осуществления введение обеспечивает соотношение концентрации соединения 1 и десфесотеродина в плазме приблизительно 470:1.

[0063] В некоторых вариантах осуществления соединение 1 и фесотеродин вводят в одной фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 и фесотеродин вводят в качестве разных фармацевтических композиций.

[0064] В некоторых вариантах осуществления фесотеродин или его фармацевтически приемлемая соль включает фесотеродина фумарат.

Фармацевтические составы

[0065] В способах по настоящему изобретению могут использоваться различные составы для введения пациентам, например, людям, в единичных дозированных формах, таких как таблетки, капсулы, пленки, перорально распадающиеся таблетки, пилюли, порошки, гранулы, стерильные парентеральные растворы или суспензии (например, внутримышечные (в/м), подкожные (п/к) и внутривенные (п/к)), трансдермальные

пластыри и пероральные растворы или суспензии, и эмульсии типа "масло в воде".

[0066] Пероральные фармацевтические дозированные формы могут быть либо твердыми, либо жидкими. Твердые дозированные формы могут представлять собой таблетки, капсулы, гранулы, пленки (например, буккальные пленки) и нерасфасованные порошки. Типы пероральных таблеток включают прессованные жевательные пастилки и таблетки, которые могут быть покрыты кишечнорастворимым покрытием, покрыты сахарным покрытием или покрыты пленочным покрытием. Капсулы могут представлять собой твердые или мягкие желатиновые капсулы, в то время как гранулы и порошки могут быть предоставлены в нешипучей или шипучей форме в комбинации с другими ингредиентами, известными специалистам в данной области. В некоторых вариантах осуществления настоящие пероральные дозированные формы могут включать перорально распадающиеся таблетки. В некоторых вариантах осуществления пероральные дозированные формы представляют собой одну или несколько пероральных таблеток пролонгированного высвобождения.

[0067] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы могут содержать один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов или адъювантов. Фармацевтически приемлемые эксципиенты и адъюванты добавляют к композиции или составу для разных целей. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы могут содержать фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель включает фармацевтически приемлемый эксципиент, связующее вещество и/или разбавитель. В некоторых вариантах осуществления подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты включают, но не ограничиваются ими, воду, солевые растворы, спирт, полиэтиленгликоли, желатин, лактозу, амилазу, стеарат магния, тальк, кремниевую кислоту, вязкий парафин, гидроксиметилцеллюлозу и поливинилпирролидон.

[0068] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение 1 и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или эксципиентов.

[0069] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фесотеродин и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или эксципиентов.

[0070] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, фесотеродин и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или эксципиентов.

ПРОНУМЕРОВАННЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ:

1. Способ лечения дискинезии у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение:

(а) терапевтически эффективного количества соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и

(b) терапевтически эффективного количества фесотеродина или его

фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ согласно варианту осуществления 1, где дискинезия представляет собой леводопа-индуцируемую дискинезию.

3. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-2, где у пациента диагностирована болезнь Паркинсона.

4. Способ лечения психоза на фоне болезни Альцгеймера, психоза на фоне болезни Паркинсона, связанного с деменцией психоза, деменции с тельцами Леви, шизофрении (острая и продолжительная), кратковременного психотического расстройства или острого делирия у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение:

(а) терапевтически эффективного количества соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и

(b) терапевтически эффективного количества фесотеродина или его фармацевтически приемлемой соли.

5. Способ согласно варианту осуществления 4, где пациента лечат от шизофрении.

6. Способ согласно любому из вариантов осуществления 4-5, где пациента лечат от психоза на фоне болезни Альцгеймера, психоза на фоне болезни Паркинсона, связанного с деменцией психоза или деменции с тельцами Леви.

7. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-6, где пациенту вводят от приблизительно 5 мг до приблизительно 800 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

7а. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-6, где пациенту вводят от приблизительно 5 мг до приблизительно 300 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

8. Способ согласно варианту осуществления 7, где пациенту вводят от приблизительно 20 мг до приблизительно 80 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

9. Способ согласно варианту осуществления 7, где пациенту вводят приблизительно 60 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

10. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-9, где введение обеспечивает терапевтически эффективную стационарную концентрацию в плазме соединения 1.

11. Способ согласно варианту осуществления 10, где терапевтически эффективная стационарная концентрация соединения 1 в плазме составляет от приблизительно 100 нг/мл до приблизительно 2500 нг/мл.

11а. Способ согласно варианту осуществления 10, где терапевтически эффективная стационарная концентрация соединения 1 в плазме составляет от приблизительно 500 нг/мл до приблизительно 1000 нг/мл.

12. Способ согласно варианту осуществления 10, где терапевтически эффективная стационарная концентрация соединения 1 в плазме составляет приблизительно 600 нг/мл.

13. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-12, где пациенту вводят

от приблизительно 1 мг до приблизительно 50 мг фесотеродина или его фармацевтически приемлемой соли.

13a. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-12, где пациенту вводят от приблизительно 1 мг до приблизительно 20 мг фесотеродина или его фармацевтически приемлемой соли.

13b. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-12, где пациенту вводят приблизительно 4 мг фесотеродина или его фармацевтически приемлемой соли.

14. Способ согласно варианту осуществления 13, где пациенту вводят приблизительно 8 мг фесотеродина или его фармацевтически приемлемой соли.

15. Способ согласно варианту осуществления 13, где вводят приблизительно 24 мг фесотеродина или его фармацевтически приемлемой соли.

16. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-15, где введение обеспечивает терапевтически эффективную стационарную концентрацию десфесотеродина в плазме (т.е. количество, достаточное для уменьшения периферических побочных эффектов, ассоциированных с введением соединения 1).

17. Способ согласно варианту осуществления 16, где терапевтически эффективная стационарная концентрация в плазме составляет от приблизительно 5 нг/мл до приблизительно 30 нг/мл.

17a. Способ согласно варианту осуществления 16, где терапевтически эффективная стационарная концентрация в плазме составляет от приблизительно 5 нг/мл до приблизительно 10 нг/мл.

18. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-17, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в сутки.

19. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-17, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в сутки.

20. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-17, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят три раза в сутки.

21. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-20, где фесотеродин или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в сутки.

22. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-20, где фесотеродин или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в сутки.

23. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-20, где фесотеродин или его фармацевтически приемлемую соль вводят три раза в сутки.

24. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-23, где соединение 1 и фесотеродин вводят в разных фармацевтических композициях.

25. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-24, где соединение 1 и фесотеродин вводят перорально.

26. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-25, где фесотеродин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в композиции пролонгированного высвобождения.

27. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-26, где пациенту вводят соединение 1 по меньшей мере через один час после введения пациенту фесотеродина.

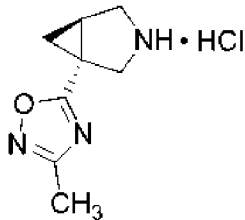
28. Способ согласно варианту осуществления 27, где пациенту вводят соединение 1 приблизительно через четыре часа после введения пациенту фесотеродина.

29. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-28, где введение обеспечивает соотношение концентрации соединения 1 и десфесотеродина в плазме от приблизительно 10:1 до приблизительно 1000:1.

30. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-28, где введение обеспечивает соотношение концентрации соединения 1 и десфесотеродина в плазме приблизительно 100:1.

31. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-26 или 29-30, где соединение 1 и фесотеродин вводят в одной фармацевтической композиции.

32. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-31, где соединение 1 содержит соль хлористоводородной кислоты формулы:



33. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-32, где фесотеродин или его фармацевтически приемлемая соль содержит фесотеродина фумарат.

34. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-33, где дозу и схему введения фесотеродина выбирают для снижения периферических побочных эффектов введения соединения 1 пациенту.

ПРИМЕРЫ

[0071] Настоящее изобретение далее иллюстрируется с помощью следующих примеров. Однако следует отметить, что эти примеры являются иллюстративными, и их не следует истолковывать как ограничивающие объем изобретения каким-либо образом.

Пример 1: Эффект соединения 1 на индуцируемую амфетамином гиперлокомоцию

[0072] Гипердофаминергическое состояние, лежащее в основе LID, моделировали у наивных самцов мышей c57/B16 дикого типа посредством введения *d*-амфетамина - лекарственного средства, которое быстро повышает уровни синаптического дофамина.

[0073] Однократную дозу 3 мг/кг *d*-амфетамина вводили внутривентриально (в/б) 32 самцам мышей c57/B16 дикого типа в возрасте приблизительно 8 недель. Затем животных разделяли на 3 группы, и им совместно внутривентриально вводили однократную дозу либо только носителя, либо соединения 1 в дозе 0,3 мг/кг, либо соединения 1 в дозе 1 мг/кг. Мониторинг двигательного поведения животных в камере с открытым полем (размер 44 см × 44 см × 20 см) проводили с использованием видеосистемы отслеживания (Noldus EthoVision v15). На протяжении 30 минут выявленное среднее количество (среднее

значение) пройденных сантиметров (\pm стандартное отклонение) представляло собой:

- 7500 см (\pm 314,9) в группе носителя

- 5141 см (\pm 805,6) в группе соединения 1 0,3 мг/кг ($p < 0,5$, односторонний ANOVA, а затем критерий множественных сравнений Тьюки)

- 2008 см (\pm 406,2) в группе соединения 1 1,0 мг/кг ($p < 0,001$).

[0074] Исследование продемонстрировало, что соединение 1 обращает вспять гипердофаминергическое двигательное поведение дозозависимым образом. Эти данные указывают на то, что соединение 1 может быть пригодным для лечения психотических нарушений, таких как шизофрения, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, а также леводопа-индуцируемой дискинезии.

Пример 2: Эффект доза-ответ соединения 1 и фесотеродина в отношении слюноотделения

[0075] Проводили первичное исследование фармакологии *in vivo*, оценивающее антагонистический эффект доза-ответ фесотеродина на индуцируемое соединением 1 слюноотделение у самцов крыс Sprague Dawley под анестезией. Слюноотделение индуцировали посредством внутривенного введения соединения 1 в дозе 1 мг/кг. Вводили внутривенные дозы фесотеродина 0,0078 мг/мл, 0,0156 мг/мл, 0,0312 мг/мл, 0,0625 мг/мл, 0,125 мг/мл, 0,25 мг/мл и 0,5 мг/мл. Фесотеродин дозировали за 10 минут до дозирования соединения 1. Все животные были нормальными без выявления аномалий клинических признаков и поведения. Слюноотделение определяли с использованием сухого тампона для полости рта у анестезированных крыс, причем вычисленная разность между массой сухого тампона и массой влажного тампона указывала на массу выработанной слюны. Взятие образцов проводили после дозирования в течение одного часа с интервалами 10 минут.

[0076] Соединение 1 продемонстрировало выраженный эффект повышения слюноотделения по сравнению с контролем в виде носителя, представлявшего собой 0,9% солевой раствор. Эффект фесотеродина с соединением 1 продемонстрировал значимое снижение слюноотделения стабильным образом по принципу доза-ответ, как обобщенно представлено в **таблице 1**.

Таблица 1: Эффект доза-ответ соединения 1 и фесотеродина на слюноотделение

Дозирование	Слюноотделение (мг) (среднее значение)						
	10 мин	20 мин	30 мин	40 мин	50 мин	60 мин	Итого
Контроль в виде носителя, 0,9% солевой раствор	3,68	1,5	2,17	0,71	0,57	0,87	9,49
Соединение 1 (1,5 мг/кг)	414,44	126,95	59,21	61,2 2	24,79	22,15	708,76
Фесотеродин 0,0078	347,49	90,03	26,31	10,2	9,96	7,74	491,83

Дозирование	Слюноотделение (мг) (среднее значение)						
	10 мин	20 мин	30 мин	40 мин	50 мин	60 мин	Итого
мг/мл Соединение 1 (1,5 мг/кг)				9			
Фесотеродин 0,0156 мг/мл Соединение 1 (1,5 мг/кг)	163,43	69,8	30,58	16,26	11,66	5,71	297,45
Фесотеродин 0,0312 мг/мл Соединение 1 (1,5 мг/кг)	95,37	61,86	29,68	8,31	8,78	6,64	210,64
Фесотеродин 0,0625 мг/мл Соединение 1 (1,5 мг/кг)	66,8	27,58	12,89	9,18	6,56	2,45	125,47
Фесотеродин 0,125 мг/мл Соединение 1 (1,5 мг/кг)	45,22	21,91	7,85	5,06	4,73	3,5	88,27
Фесотеродин 0,25 мг/мл Соединение 1 (1,5 мг/кг)	7	3,13	3,17	2,15	2,49	1,37	19,31
Фесотеродин 0,5 мг/мл Соединение 1 (1,5 мг/кг)	7,23	2,83	1,21	4,11	2,5	1,8	19,69

Сокращенные обозначения: кг=килограмм, мг=миллиграмм, мин=минуты, мл=миллилитры

[0077] В конце периода исследования проводили взятие образцов плазмы для измерения экспозиции соединения 1, фесотеродина фумарата и активного метадолита фесотеродина, 5-гидроксиметилтолтеродина (5-НМТ), также упоминаемого как десфесотеродин, и результаты представлены в **таблице 2**.

Таблица 2: Средняя экспозиция в плазме соединения 1, фесотеродина, метаболита-десфесотеродина (5-НМТ) после процедуры

Доза	Концентрация в плазме через 1 час после процедуры (среднее значение)		
	Соединение 1 (нг/мл)	Фесотеродин (нг/мл)	Десфесотеродин (5-НМТ) (нг/мл)
Соединение 1 1,5 мг/кг	608,00	NA	NA
Фесотеродин 0,0078 мг/мл,	487,00	Отсутствие пика	BLQ

Доза	Концентрация в плазме через 1 час после процедуры (среднее значение)		
	Соединение 1 (нг/мл)	Фесотеродин (нг/мл)	Десфесотеродин (5-НМТ) (нг/мл)
соединение 1 (1,5 мг/кг)			
Фесотеродин 0,0156 мг/мл, соединение 1 (1,5 мг/кг)	686,52	Отсутствие пика	BLQ
Фесотеродин 0,0312 мг/мл, соединение 1 (1,5 мг/кг)	668,91	Отсутствие пика	BLQ
Фесотеродин 0,0625 мг/мл, соединение 1 (1,5 мг/кг)	729,52	Отсутствие пика	BLQ
Фесотеродин 0,125 мг/мл, соединение 1 (1,5 мг/кг)	773,95	Отсутствие пика	BLQ
Фесотеродин 0,25 мг/мл, соединение 1 (1,5 мг/кг)	539,37	Отсутствие пика	5,15
Фесотеродин 0,5 мг/мл, соединение 1 (1,5 мг/кг)	757,95	Отсутствие пика	6,19

Сокращенные обозначения: 5-НМТ=5-гидроксиметилтолтеродин, BLQ=ниже предела количественного определения 1, кг=килограмм, мг=миллиграмм, мл=миллилитр

[0078] Исходя из данных о слюноотделении и экспозиции, соотношение концентрации в плазме соединения 1:5-НМТ 100:1 облегчает индуцируемую соединением 1 периферическую холинергическую активность слюноотделения.

Пример 3: Фармакокинетика и метаболизм лекарственного средства у крыс

[0079] Проводили исследование *in vitro* для оценки фармакокинетики с использованием комбинации соединения 1 и фесотеродина.

[0080] Профиль концентрации в плазме-время оценивали для активного метаболита фесотеродина, десфесотеродина и соединения 1 у самцов крыс Sprague Dawley после внутривенного введения однократной дозы фесотеродина (0,25 мг/кг) и соединения 1 (0,5 мг/кг и 1,5 мг/кг) по отдельности и однократного совместного введения. Экспозиция в плазме десфесотеродина была сходной после введения фесотеродина отдельно и в комбинации с соединением 1. Параметры РК соединения 1 были сравнимыми в дозе 1,5 мг/кг при введении в качестве единственного средства и совместном введении с фесотеродином (таблица 3).

[0081] В группе 1 (фесотеродин 0,25 мг/кг) концентрация активного метаболита десфесотеродина поддавались количественному определению через от 0,033 часа до 6 часов.

[0082] В группе 2 (соединение 1, 1,5 мг/кг) фармакокинетика соединения 1

продемонстрировала умеренный клиренс в плазме с приблизительно 50% от нормального кровотока в печени у крыс (55 мл/мин/кг), умеренный V_{ss} , приблизительно в 2,4 раза превышающий общее содержание воды в организме (0,7 л/кг), и терминальное время полувыведения из плазмы 0,83 ч.

[0083] В группе 3 (соединение 1 0,5 мг/кг, совместно введенное с фесотеродином 0,25 мг/кг) концентрации активного метаболита десфесотеродина поддавались количественному определению через от 0,033 часа до 6 часов. Соединение 1 продемонстрировало умеренный клиренс плазмы приблизительно 40% от нормального кровотока в печени у крыс (55 мл/мин/кг), умеренный V_{ss} , приблизительно в 3 раза превышающий общее содержание воды в организме (0,7 л/кг) и терминальное время полувыведения из плазмы 2,18 часа.

[0084] В группе 4 (соединение 1 1,5 мг/кг, совместно введенное с фесотеродином 0,25 мг/кг) концентрации активного метаболита десфесотеродина поддавались количественному обнаружению через от 0,033 часа до 6 часов. Соединение 1 продемонстрировало умеренный клиренс плазмы приблизительно 42% от нормального кровотока в печени у крыс (55 мл/мин/кг), умеренный V_{ss} приблизительно в 2,7 раза превышающий общее содержание воды в организме (0,7 л/кг) и терминальное время полувыведения из плазмы 1,24 часа.

Таблица 3: Фармакокинетические параметры соединения 1 и десфесотеродина у крыс

Анализируемое соединение	путь	Доза (мг/кг)	C_0 (нг/мл)	AUC_{last} (ч*нг/ мл)	$T_{1/2}$ (ч)	CL (мл/ мин/ кг)	V_{ss} (л/кг)
DF	в/в	Фесотеродин: 0,25	27,09	15,41	-	-	-
		Фесотеродин: 0,25 соединение 1: 0,5	34,63	13,05	-	-	-
		Фесотеродин: 0,25 соединение 1: 1,5	38,71	13,73	-	-	-
C1	в/в	соединение 1: 1,5	1523,09	917,18	0,83	27,21	1,71
		Фесотеродин: 0,25 соединение 1: 0,5	388,18	371,97	2,18	21,84	2,1
		Фесотеродин:	1203,02	1068,93	1,24	23,35	1,86

		0,25					
		соединение 1: 1,5					

Сокращенные обозначения: DF=десфесотеродин AUC_{last}=площадь под кривой, C₀=концентрация в момент времени "0" для первоначального в/в болюса, экстраполированная из первоначальных измеренных концентраций в плазме, CL=клиренс, ч= час, в/в=внутривенный, кг=килограмм, л=литр, мг=миллиграмм, мл=миллилитр, нг=нанограмм, V_{ss}=объем распределения в стационарном состоянии

Пример 4: Соединение 1 эффект на индуцируемую МРТР дискинезию

[0085] Нейротоксин 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МРТР) был идентифицирован как соединение, которое селективно индуцирует дегенерацию дофаминергических нейронов в черной субстанции, когда он был выявлен как примесь героина, и у употребляющих индивидуумов присутствовали клинические симптомы, неотличимые от PD. В настоящее время он используется у не являющихся человеком приматов для модулирования первичных фенотипов двигательных симптомов паркинсонизма и последующего ответа на терапию, такую как L-допа, включая дискинезию - таким образом, его можно использовать в качестве основополагающей модели для LID. См. Huat 2012. (Huat P, Johnston TH, Koprach JB, Fox SH, Brotchie JM. L-DOPA pharmacokinetics in the MPTP-lesioned macaque model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology*. 2012 Oct;63(5):829-36.) Имея как внешнюю достоверность, так и конструктивную достоверность, модель на не являющихся человеком приматах с МРТР считается моделью на животных для двигательных симптомов PD с наиболее высоким трансляционным соответствием.

[0086] Проводили испытание у семи самок яванских макаков с вызванным МРТР повреждением, которым проводили длительное повторяющееся введение L-допа, и в ответ у них проявлялась стабильная и воспроизводимая дискинезия, которая имела хореическую и дистоническую природу. Поведение макаков оценивали после однократной дозы 1 мг/кг соединения 1 или носителя в комбинации с высокой дозой L-допа, доставляемой в качестве MadoparTM с титрованием дозы для симптомов LID у каждого тестируемого животного. "Своевременные" терапевтические эффекты и аномальные движения LID оценивали в течение 6 часов после введения L-допа. Однократную пероральную дозу соединения 1 1 мг/кг или носителя вводили одновременно с L-допа в начале наблюдений поведения. Всем животным проводили все лечения по перекрестной схеме с минимум 72 часами между повторными введениями у каждого животного. Поведение при терапии и LID оценивали обученные оценивающие лица под контролем невролога слепым образом с использованием видеозаписей высокой четкости и шкалы оценки дискинезии у не являющихся человеком приматов. См. Fox 2012. (Fox SH, Johnston TH, Li Q, Brotchie J, Bezard E. A critique of available scales and presentation of the Non-Human Primate Dyskinesia Rating Scale. *Mov Disord*. 2012 Sep 15;27(11):1373-8.)

[0087] Соединение 1 (1 мг/кг, п/о) имело выраженное противодискинетическое действие, снижая срединные уровни дискинезии в ходе периода 0-1 ч на 91% (срединные

уровни 11 против 1; носитель против соединения 1, $P < 0,001$). Устойчивое снижение LID было очевидно у шести из семи животных, включенных в конечный анализ. Объединенные за период 0-2 ч срединные уровни дискинезии снижались на 42%, так что уровни не были инвалидизирующими (срединные уровни 33 против 19; носитель против соединения 1, $P = 0,0156$). Это значительное снижение пикового эффекта дискинезии далее было очевидно в качестве благоприятного снижения (на 41%) длительности "плохого" времени (время, ассоциированное с инвалидизирующей дискинезией) и значительного увеличения (на 143%) длительности "хорошего" времени (время, ассоциированное с отсутствием дискинезии или только с неинвалидизирующей дискинезией). Соединение 1 не вызывало снижения противопаркинсонической пользы L-допа или общего времени, ассоциированного с L-допа.

[0088] Эти результаты для испытания на макаках индуцируемой МРТР дискинезии обеспечили убедительные доказательства потенциала соединения 1 к лечению у пациентов с LID при PD.

Пример 5: Фармакокинетика соединения 1 после перорального введения яванским макакам

[0089] В следующем примере охарактеризована фармакокинетика (РК) соединения 1 у яванских макаков после однократного перорального (п/о) введения дозы соединения 1. Соединение вводили через желудочный зонд в дозе 0,3 мг/кг и 1 мг/кг, составленной в качестве раствора в солевом растворе. После дозирования проводили взятие плазмы для охарактеризации профилей РК соединения 1. В ходе исследования не наблюдали неблагоприятных эффектов. Результаты обобщенно представлены в **таблице 4**.

Таблица 4: Обобщение средней экспозиции в плазме и параметров РК для соединения 1 (n=3)

Группа	Доза (мг/кг)	$T_{1/2}$ (ч)	C_{max} (нг/мл)	T_{max} (ч)	AUC_{0-inf} (ч*нг/мл)	AUC_{0-t} (ч*нг/мл)
A	0,3	2,82	216	0,417	212	208
B	1	2,28	686	1,00	988	982

$AUC_{0-t, t=24}$ ч после введения дозы для всех животных

Пример 6: Клинические наблюдения и фармакокинетика соединения 1 и фесотеродина

[0090] Соединение 1 и фесотеродина фумарат, отдельно и в комбинации, перорально вводили самцам собак породы бигль и проводили клиническое обследование и определение концентраций в плазме соединения 1 и десфесотеродина. Исследование проводили в течение 7 суток и уровни соединения 1 и десфесотеродина (активный метаболит фесотеродина) измеряли через 24 часа на 1 сутки и 7 сутки.

Группа 1: соединение 1 (1,5 мг/кг/сутки, п/о)

Группа 2: фесотеродина фумарат (3 мг/кг/сутки, п/о)

Группа 3: соединение 1 (1,5 мг/кг/сутки, п/о) и фесотеродина фумарат (3 мг/кг/сутки,

п/о).

[0091] Животных в группе 1, группе 2 и группе 3 наблюдали после дозирования, как показано в **таблице 9**. В группе 1, в которой вводили только соединение 1, были выявлены периферические побочные эффекты. Однако при введении как соединения 1, так и фесотеродина (группа 3), не было выявлено периферических побочных эффектов. В группе 3 был выявлен только миоз. Эти данные показывают, что введение фесотеродина фумарата существенно снижало периферические эффекты (группа 3), которые наблюдались у индивидуумов, которым вводили соединение 1 отдельно (группа 1).

Таблица 5: Индивидуальная и средняя концентрация соединения 1 после введения соединения 1 (группа 1)

Индивидуальная и средняя концентрация соединения 1									
Соединение 1 - сутки 1									
Концентрация в плазме (нг/мл)									
Время (ч)	D1001	D1002	D1003	D1004	D1005	Среднее значение		SD	CV (%)
0,25	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND	ND
0,5	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND	ND
1	320	132	77,4	33,9	1328	378,26	±	542,0205	143,2931
2	263	171	169	431	405	287,8	±	125,1127	43,47212
4	60,3	87,8	65,7	202	77,4	98,64	±	58,75145	59,56149
8	BQL	10,9	BQL	23	10,3	14,733333	±	7,165426	48,63411
24	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND	ND
Соединение 1 - сутки 7									
Концентрация в плазме (нг/мл)									
Время (ч)	D1001	D1002	D1003	D1004	D1005	Среднее значение		SD	CV (%)
0	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND	ND
0,25	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND	ND
0,5	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND	ND
1	370	586	263	318	398	387	±	122,6254	31,68616

2	271	584	667	386	445	470,6	±	157,38 9	33,444 33
4	62,9	140	139	102	53,5	99,48	±	40,811 48	41,024 81
8	9,81	19	25,6	21,4	9,68	17,098	±	7,1160 12	41,618 97
24	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND	ND

Таблица 6: Индивидуальная и средняя концентрация соединения 1 после введения соединения 1 и фесотеродина fumarata (группа 3)

Индивидуальная и средняя концентрация соединения 1									
Соединение 1+фесотеродин fumarat - сутки 1									
Концентрация в плазме (нг/мл)									
Время (ч)	D3001	D3002	D3003	D3004	D3005	среднее значение		SD	CV (%)
0,00	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND	ND
0,250	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND	ND
0,500	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND	ND
0,750	832	31,5	880	127	296	433	±	398	91,8
1,00	716	38,5	794	175	557	456	±	334	73,2
2,00	254	113	356	1290	2571	917	±	1034	113
4,00	41,7	17,9	58,2	791	1088	399	±	504	126
8,00	17,3	380	121	124	169	162	±	134	82,5
24,0	BQL	4,56	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND	ND
Соединение 1+фесотеродина fumarat - сутки 7									
Концентрация в плазме (нг/мл)									
Время (ч)	D3001	D3002	D3003	D3004	D3005	Среднее значение		SD	CV (%)
0,00	BQL	BQL	BQL	BQL	6,28	ND	±	ND	ND
0,250	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND	ND
0,500	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND	ND
0,750	49,8	19,6	469	304	376	244	±	200	82,0

1,00	151	30,3	759	508	662	422	±	318	75,4
2,00	468	54,2	982	1109	1645	852	±	612	71,8
4,00	1177	67,1	719	827	873	733	±	409	55,8
8,00	183	145	114	111	124	135	±	29,8	22,0
24,0	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND	ND

Таблица 7: Индивидуальная и средняя концентрация десфесотеродина после введения соединения 1 и фесотеродина фумарата (группа 3)

Индивидуальная и средняя концентрация десфесотеродина									
Соединение 1+фесотеродина фумарат - сутки 1									
Концентрация в плазме (нг/мл)									
Время (ч)	D3001	D3002	D3003	D3004	D3005	Среднее значение		SD	CV (%)
0,00	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND	ND
0,250	225	35,2	333	23,3	9,33	125	±	146	116
0,500	154	58,0	257	35,9	52,4	111	±	93,6	84,0
0,750	136	35,1	203	64,7	61,3	100	±	68,7	68,7
1,00	96,0	30,6	149	15,8	41,5	66,6	±	55,1	82,8
2,00	32,4	17,2	74,2	10,7	45,5	36,0	±	25,3	70,2
4,00	7,08	3,69	17,0	5,38	13,3	9,29	±	5,64	60,7
8,00	1,41	4,22	3,82	BQL	1,67	2,78	±	1,45	52,0
24,0	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND	ND
Соединение 1+ фесотеродина фумарат - сутки 7									
Концентрация в плазме (нг/мл)									

Время (ч)	D3001	D3002	D3003	D3004	D3005	Среднее значение		SD	CV (%)
0,00	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND	ND
0,250	29,1	60,6	407	149	270	183	±	156	85,3
0,500	103	77,7	318	197	311	201	±	112	55,9
0,750	84,3	66,4	294	102	191	148	±	94,9	64,3
1,00	73,5	64,7	224	105	175	128	±	68,8	53,6
2,00	45,8	42,6	149	63,2	102	80,5	±	45,0	55,9
4,00	52,2	15,2	61,6	31,6	40,5	40,2	±	18,0	44,8
8,00	10,6	3,92	8,16	2,93	4,06	5,93	±	3,29	55,5
24,0	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND	ND

Таблица 8: Индивидуальная и средняя концентрация десфесотеродина после введения фесотеродина fumarата (группа 2)

Индивидуальная и средняя концентрация десфесотеродина									
фесотеродина fumarат - сутки 1									
Концентрация в плазме (нг/мл)									
Время (ч)	D2001	D2002	D2003	D2004	D2005	Среднее значение		SD	CV (%)
0,25	34,2	267	14	BQL	35,9	87,775	±	119,8967	136,5955
0,5	68,4	176	75,3	23,2	33,7	75,32	±	60,48361	80,30219
1	31,9	104	49,5	67,6	13,9	53,38	±	34,63996	64,89315
2	15,6	48,4	15,7	41,4	5,38	25,296	±	18,5464	73,31753
4	12,9	15,4	3,93	14,9	3,35	10,096	±	5,97079	59,14015
8	4,42	1,74	2,96	4,15	BQL	3,3175	±	1,228125	37,0196
24	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND	ND

фесотеродина фумарат - сутки 7									
Концентрация в плазме (нг/мл)									
Time (h)	D2001	D2002	D2003	D2004	D2005	Среднее значение		SD	CV (%)
0	1,13	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND	ND
0,25	15,3	315	121	47,3	18,4	103,4	±	125,7161	121,5823
0,5	318	274	154	75,6	16,6	167,64	±	127,8584	76,26962
1	173	232	111	65,7	11,8	118,7	±	86,71978	73,05794
2	91,9	145	72,6	57,8	25,8	78,62	±	44,27846	56,31959
4	51,4	48,6	44	40,8	43,5	45,66	±	4,26122	9,332502
8	8,12	7,08	6,52	13,8	4,81	8,066	±	3,422189	42,42734
24	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND	ND

Таблица 9: Клинические наблюдения после введения в группе 1, группе 2 и группе 3

Группа	ID животного	Клиническое наблюдение
1	D1001	<p>Для D1001 были выявлены мягкие фекалии через 1 ч 45 мин после дозирования на 1 сутки.</p> <p>Для D1001 10 мл химуса было выявлено через 55 мин после дозирования на 3 сутки.</p> <p>Для D1001 30 мл жидких фекалий и пtiализм были выявлены через 80 мин после дозирования на 3 сутки.</p> <p>Для D1001 пtiализм был выявлен через 2 ч после дозирования на 3 сутки. Восстановление через 8 ч.</p> <p>Для D1001 20 мл химуса и пtiализм были выявлены через 3,5 ч после дозирования на 3 сутки.</p> <p>Для D1001 15 мл химуса было выявлено через 2 ч после дозирования на 4 сутки.</p> <p>Для D1001 пtiализм и 15 мл жидких фекалий были выявлены через 3 ч после дозирования на 4 сутки.</p> <p>Для D1001 15 мл химуса и мягкие фекалии были выявлены через 2 ч после дозирования на 5 сутки.</p> <p>Для D1001 пtiализм был выявлен через 30 мин после дозирования на 6 сутки. Восстановление через 8 ч.</p> <p>Для D1001 пtiализм и мягкие фекалии были выявлены через 1 ч после дозирования на 6 сутки.</p> <p>Для D1001 15 мл химуса, 10 мл жидких фекалий, тремор и пtiализм были выявлены через 2 ч после дозирования на 6 сутки.</p> <p>Для D1001 5 мл химуса и пtiализм были выявлены через 3 ч после дозирования на 6 сутки.</p> <p>Для D1001 пtiализм был выявлен через 1 ч после дозирования на 7 сутки. Восстановление через 4 ч.</p> <p>Для D1001 миоз был выявлен через 1 ч после дозирования на 7 сутки. Восстановление через 8 ч.</p> <p>Для D1001 приблизительно 5 мл жидких фекалий и приблизительно 3 мл желтой жидкой рвоты было выявлено через 2 ч после дозирования на 7 сутки.</p>

Группа	ID животного	Клиническое наблюдение
	D1002	<p>Для D1002 10 мл химуса было выявлено через 55 мин после дозирования на 3 сутки.</p> <p>Для D1002 10 мл жидких фекалий и птиализм были выявлены через 80 мин после дозирования на 3 сутки.</p> <p>Для D1002 10 мл химуса и 5 мл жидких фекалий были выявлены через 90 мин после дозирования на 3 сутки.</p> <p>Для D1002 птиализм был выявлен через 2 ч после дозирования на 3 сутки. Восстановление через 8 ч.</p> <p>Для D1002 5 мл химуса, 5 мл жидких фекалий и птиализм были выявлены через 3,5 мин после дозирования на 3 сутки.</p> <p>Для D1002 15 мл химуса и 10 мл жидких фекалий были выявлены через 2 ч после дозирования на 4 сутки.</p> <p>Для D1002 птиализм и 5 мл жидких фекалий были выявлены через 3 ч после дозирования на 4 сутки.</p> <p>Для D1002 20 мл химуса и 10 мл жидких фекалий были выявлены через 2 ч после дозирования на 5 сутки.</p> <p>Для D1002 птиализм был выявлен через 30 мин после дозирования на 6 сутки. Восстановление через 8 ч.</p> <p>Для D1002 10 мл жидких фекалий и птиализм были выявлены через 1 ч после дозирования на 6 сутки.</p> <p>Для D1002 20 мл химуса, 10 мл жидких фекалий и птиализм были выявлены через 2 ч после дозирования на 6 сутки.</p> <p>Для D1002 птиализм был выявлен через 1 ч после дозирования на 7 сутки. Восстановление через 4 ч.</p> <p>Для D1002 приблизительно 1 мл жидких фекалий был выявлен через 2 ч после дозирования на 7 сутки.</p>

Группа	ID животного	Клиническое наблюдение
	D1003	<p>Для D1003 5 мл жидких фекалий и птиализм были выявлены через 80 мин после дозирования на 3 сутки.</p> <p>Для D1003 птиализм был выявлен через 2 ч после дозирования на 3 сутки. Восстановление через 8 ч.</p> <p>Для D1003 10 мл химуса, 5 мл жидких фекалий и птиализм были выявлены через 3,5 ч после дозирования на 3 сутки.</p> <p>Для D1003 10 мл жидких фекалий и птиализм были выявлены через 4 ч после дозирования на 3 сутки.</p> <p>Для D1003 20 мл жидких фекалий и птиализм были выявлены через 4,5 ч после дозирования на 3 сутки.</p> <p>Для D1003 10 мл химуса и птиализм были выявлены через 2 ч после дозирования на 4 сутки.</p> <p>Для D1003 мягкие фекалии были выявлены через 3 ч после дозирования на 4 сутки.</p> <p>Для D1003 5 мл химуса было выявлено через 2 ч после дозирования на 5 сутки.</p> <p>Для D1003 птиализм был выявлен через 30 мин после дозирования на 6 сутки. Восстановление через 8 ч.</p> <p>Для D1003 15 мл химуса, 30 мл жидких фекалий, птиализм и тремор были выявлены через 1 ч после дозирования на 6 сутки.</p> <p>Для D1003 30 мл жидких фекалий, птиализм и тремор были выявлены через 2 ч после дозирования на 6 сутки.</p> <p>Для D1003 10 мл химуса было выявлено через 3 ч после дозирования на 6 сутки.</p> <p>Для D1003 птиализм был выявлен через 1 ч после дозирования на 7 сутки. Восстановление через 4 ч.</p> <p>Для D1003 приблизительно 10 мл жидких фекалий было выявлено через 2 ч после дозирования на 7 сутки.</p>

Группа	ID животного	Клиническое наблюдение
	D1004	<p>Для D1004 15 мл химуса и мягкие фекалии были выявлены через 55 мин после дозирования на 3 сутки.</p> <p>Для D1004 2 мл жидких фекалий и пtiализм были выявлены через 80 мин после дозирования на 3 сутки.</p> <p>Для D1004 20 мл химуса было выявлено через 90 мин после дозирования на 3 сутки.</p> <p>Для D1004 пtiализм был выявлен через 2 ч после дозирования на 3 сутки. Восстановление через 8 ч.</p> <p>Для D1004 пtiализм был выявлен через 2 ч после дозирования на 4 сутки.</p> <p>Для D1004 8 мл жидких фекалий было выявлено через 3 ч после дозирования на 4 сутки.</p> <p>Для D1004 мягкие фекалии были выявлены через 220 мин после дозирования на 4 сутки.</p> <p>Для D1004 15 мл химуса и 20 мл жидких фекалий были выявлены через 2 ч после дозирования на 5 сутки.</p> <p>Для D1004 пtiализм был выявлен через 30 мин после дозирования на 6 сутки. Восстановление через 8 ч.</p> <p>Для D1004 10 мл жидких фекалий и пtiализм были выявлены через 1 ч после дозирования на 6 сутки.</p> <p>Для D1004 20 мл химуса и пtiализм были выявлены через 2 ч после дозирования на 6 сутки.</p> <p>Для D1004 5 мл химуса было выявлено через 3 ч после дозирования на 6 сутки.</p> <p>Для D1004 пtiализм был выявлен через 1 ч после дозирования на 7 сутки. Восстановление через 4 ч.</p> <p>Для D1004 приблизительно 3 мл желтая жидкая рвота была выявлена через 1 ч после дозирования на 7 сутки.</p>

Группа	ID животного	Клиническое наблюдение
	D1005	<p>Для D1005 приблизительно 4 мл белой пенистой слизеподобной рвоты было выявлено через 40 мин после дозирования на 1 сутки.</p> <p>Для D1005 мягкие фекалии были выявлены через 1 ч после дозирования на 1 сутки.</p> <p>Для D1005 приблизительно 8 мл желтой пенистой слизеподобной рвоты было выявлено через 1 ч 10 мин после дозирования на 1 сутки.</p> <p>Для D1005 пtiализм был выявлен через 1 ч 20 мин после дозирования на 1 сутки.</p> <p>Для D1005 20 мл химуса было выявлено через 45 мин после дозирования на 3 сутки.</p> <p>Для D1005 мягкие фекалии были выявлены через 80 мин после дозирования на 3 сутки.</p> <p>Для D1005 20 мл жидких фекалий было выявлено через 3,5 ч после дозирования на 3 сутки.</p> <p>Для D1005 15 мл химуса было выявлено через 40 мин после дозирования на 4 сутки.</p> <p>Для D1005 10 мл химуса и 10 мл жидких фекалий было выявлено через 2 ч после дозирования на 4 сутки.</p> <p>Для D1005 8 мл химуса и пtiализм были выявлены через 3 ч после дозирования на 4 сутки.</p> <p>Для D1005 15 мл химуса и мягкие фекалии были выявлены через 2 ч после дозирования на 5 сутки.</p> <p>Для D1005 15 мл химуса, 30 мл жидких фекалий и пtiализм были выявлены через 1 ч после дозирования на 6 сутки.</p> <p>Для D1005 15 мл химуса было выявлено через 2 ч после дозирования на 6 сутки.</p> <p>Для D1005 приблизительно 8 мл жидких фекалий было выявлено через 2 ч после дозирования на 7 сутки.</p>
2	D2001	Для D2001 миоз был выявлен через 1 ч 10 мин после дозирования на 1 сутки. Восстановление через 2 ч 30 мин.
	D2002	Для D2002 миоз был выявлен через 1 ч 10 мин после дозирования на 1 сутки. Восстановление через 2 ч 30 мин.

Группа	ID животного	Клиническое наблюдение
	D2003	нет
	D2004	нет
	D2005	нет
3	D3001	нет
	D3002	нет
	D3003	нет
	D3004	нет
	D3005	нет

ПРИМЕР 7: Пероральное введение соединения 1 (однократная возрастающая доза) с введением фесотеродина fumarата или без него у здоровых индивидуумов.

[0092] Соединение 1 вводили в испытании однократной возрастающей дозы (SAD), проводимом у приблизительно 54 здоровых взрослых добровольцев для исследования фармакокинетики, безопасности и переносимости соединения 1. Испытание проводили в двух группах.

[0093] В группе 1 проводили оценку когорт с введением разных доз, в которых вводили соединение 1 по принципу однократной возрастающей дозы (SAD), для установления максимальной переносимой дозы (MTD), с использованием доз, описанных в таблице 10.

Таблица 10. Уровни доз соединения в группе 1

Когорта	Доза соединения 1
1	1 мг
2	3 мг
3	10 мг
4	20 мг
5	40 мг
6	60 мг

[0094] MTD устанавливали в качестве дозы, которая обеспечивала от мягких до умеренных холинэргических неблагоприятных эффектов. Мониторинг холинэргических эффектов проводили для каждой дозы, включая пупиллометрию и слюноотделение.

[0095] В группе 2 оценивали переносимость MTD для соединения 1 в группе 1 с сопутствующим введением фесотеродина fumarата или без него. Индивидуумам вводили 8 мг таблетки фесотеродина fumarата или соответствующей таблетки плацебо за 4 часа до введения 40 мг соединения 1.

[0096] **Результаты:** *Безопасность* - в группе 1 было выявлено всего 95

нежелательных явлений, возникших в ходе лечения (ТЕАЕ), которые наблюдались у 22 (61,6%) из 36 индивидуумов, которым вводили какую-либо дозу соединения 1. Приблизительно 50,0%, 33,3%, 50,0%, 50,0%, 50,0%, 83,3% и 100% индивидуумов в группах лечения 0 мг (плацебо), 1 мг, 3 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 60 мг, соответственно, сообщили о ТЕАЕ. Отсутствовали сообщения о смертях или серьезных ТЕАЕ, и ни один из индивидуумов не прекратил участие в испытании вследствие ТЕАЕ. В группе 2 было сообщено о всего 9 ТЕАЕ у 100,0% индивидуумов, которым вводили соединение 1+плацебо и 20 ТЕАЕ были сообщены 83,3% из 6 индивидуумов, которым вводили соединение 1+фесотеродина фумарат. Отсутствовали сообщения о смерти, серьезных или тяжелых ТЕАЕ. Ни один из индивидуумов не прекратил участие в испытании вследствие ТЕАЕ. Наиболее частыми ТЕАЕ, выявленными в группе лечения плацебо, были гиперсекреция слюнных желез и головокружение. В группе введения фесотеродина наблюдали головокружение и предобморочное состояние.

[0097] Аналогично тому, что наблюдалось у активно индивидуумов в когортах группы 1, которым вводили активное вещество, в группе введения соединения 1+плацебо, группе 2, все ТЕАЕ происходили на 1 сутки (т.е. в день дозирования). Напротив, в группе введения соединения 1+фесотеродина фумарат ТЕАЕ у индивидуумов происходили по меньшей мере через один день после дозирования (сутки 2-5). Отсрочивание возникновения этих ТЕАЕ в этой группе введения является следствием введения состава пролонгированного высвобождения фесотеродина фумарата перед соединением 1 (т.е. в соответствии с мускариновой блокадой).

[0098] *Фармакодинамика* - в группе 1 наблюдалось увеличение слюноотделения при увеличении дозы соединения 1, как показано на **фиг.1**. В группе 2 увеличение слюноотделения, наблюдаемое после дозирования соединения 1, не наблюдалось у индивидуумов, которым предварительно дозировали фесотеродина фумарат, по сравнению с индивидуумами, которым предварительно вводили плацебо (**фиг.2**), что указывает на успешную блокаду фесотеродином периферических мускариновых эффектов соединения 1.

[0099] *Фармакокинетика* - в группе 1 концентрация соединения 1 в CSF через 1 час после введения дозы возрастала при увеличении дозы и составила 19,15 нг/мл (когорта 3-10 мг, N=1), среднее значение 32,27 нг/мл (когорта 4-20 мг, N=2), среднее значение 50,30 нг/мл (когорта 5-40 мг, N=2) и 59,15 нг/мл (когорта 6-60 мг, N=1). В группе 2 средняя концентрация соединения 1 в CSF через 1 час после введения дозы составила 43,29 нг/мл и, когда дозирование происходило после фесотеродина фумарата, она составила 56,96 нг/мл. Средняя концентрация десфесотеродина в CSF через 1 час после введения соединения 1 составила 121,44 пг/мл, и среднее соотношение соединения 1 и десфесотеродина в CSF составило 469:1.

[0100] **Заключения:** введение соединения 1 после однократных пероральных доз в диапазоне от 1 мг до 40 мг было в основном безопасным и хорошо переносилось здоровыми индивидуумами, причем 40 мг были установлены в качестве MTD соединения 1 при введении отдельно. При увеличении дозы соединения 1 наблюдалось объективное

увеличение слюноотделения. В целом, в группе 2 предварительное введение фесотеродина пролонгированного высвобождения приводило к отсрочиванию возникновения ТЕАЕ после дозирования соединения 1. Более того, предварительное введение фесотеродина практически устраняло как субъективные сообщения о чрезмерном слюноотделении, так и объективное увеличение объема слюны, наблюдаемое в случае соединения 1, что согласуется с блокированием фесотеродином периферического мускаринового эффекта соединения 1. В этом испытании всасывание соединения 1 было, в общем, быстрым с медианной t_{max} , наблюдаемой между 0,65 и 1,17 часа. После совместного введения фесотеродина фумарата экспозиция соединения 1 была более высокой на 30,0%, 29,0% и 50,0% для AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} и C_{max} , соответственно. Однако только повышение C_{max} считалось статистически значимым (значение p : 0,0347).

ВКЛЮЧЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ССЫЛКИ

[0101] Все ссылки, статьи, публикации, патенты, патентные публикации и патентные заявки, цитированные в настоящем описании, включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме для всех целей. Однако, упоминание любой ссылки, статьи, публикации, патента, патентной публикации и патентной заявки в настоящем описании не является и не должно восприниматься как признание или какая-либо форма предположения, что они составляют актуальный уровень техники или формируют часть общеизвестной информации в какой-либо стране мира.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения дискинезии у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение:

(а) терапевтически эффективного количества соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и

(b) терапевтически эффективного количества фесотеродина или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п.1, где дискинезия представляет собой леводопа-индуцируемую дискинезию.

3. Способ по любому из пп. 1-2, где у пациента диагностирована болезнь Паркинсона.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где пациенту вводят от приблизительно 5 мг до приблизительно 800 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

5. Способ по п.4, где пациенту вводят от приблизительно 20 мг до приблизительно 80 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

6. Способ по п.4, где пациенту вводят приблизительно 60 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

7. Способ по любому из пп. 1-6, где введение обеспечивает терапевтически эффективную стационарную концентрацию в плазме соединения 1.

8. Способ по п.7, где терапевтически эффективная стационарная концентрация соединения 1 в плазме составляет от приблизительно 100 нг/мл до приблизительно 2500 нг/мл.

9. Способ по п.7, где терапевтически эффективная стационарная концентрация соединения 1 в плазме составляет приблизительно 600 нг/мл.

10. Способ по любому из пп. 1-9, где пациенту вводят от приблизительно 1 мг до приблизительно 50 мг фесотеродина или его фармацевтически приемлемой соли.

11. Способ по п.10, где пациенту вводят приблизительно 8 мг фесотеродина или его фармацевтически приемлемой соли.

12. Способ по п.10, где вводят приблизительно 24 мг фесотеродина или его фармацевтически приемлемой соли.

13. Способ по любому из пп. 1-12, где введение обеспечивает терапевтически эффективную стационарную концентрацию десфесотеродина в плазме (т.е. количество, достаточное для уменьшения периферических побочных эффектов, ассоциированных с введением соединения 1).

14. Способ по п.13, где терапевтически эффективная стационарная концентрация в плазме составляет от приблизительно 5 нг/мл до приблизительно 30 нг/мл.

15. Способ по любому из пп. 1-14, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в сутки.

16. Способ по любому из пп. 1-14, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в сутки.

17. Способ по любому из пп. 1-14, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят три раза в сутки.

18. Способ по любому из пп. 1-17, где фесотеродин или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в сутки.

19. Способ по любому из пп. 1-17, где фесотеродин или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в сутки.

20. Способ по любому из пп. 1-17, где фесотеродин или его фармацевтически приемлемую соль вводят три раза в сутки.

21. Способ по любому из пп. 1-20, где соединение 1 и фесотеродин вводят в разных фармацевтических композициях.

22. Способ по любому из пп. 1-21, где соединение 1 и фесотеродин вводят перорально.

23. Способ по любому из пп. 1-22, где фесотеродин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в композиции пролонгированного высвобождения.

24. Способ по любому из пп. 1-23, где пациенту вводят соединение 1 по меньшей мере через один час после введения пациенту фесотеродина.

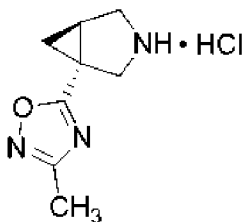
25. Способ по п.24, где пациенту вводят соединение 1 приблизительно через четыре часа после введения пациенту фесотеродина.

26. Способ по любому из пп. 1-25, где введение обеспечивает соотношение концентрации соединения 1 и десфесотеродина в плазме от приблизительно 10:1 до приблизительно 1000:1.

27. Способ по любому из пп. 1-25, где введение обеспечивает соотношение концентрации соединения 1 и десфесотеродина в плазме приблизительно 100:1.

28. Способ по любому из пп. 1-23 или 26-27, где соединение 1 и фесотеродин вводят в одной фармацевтической композиции.

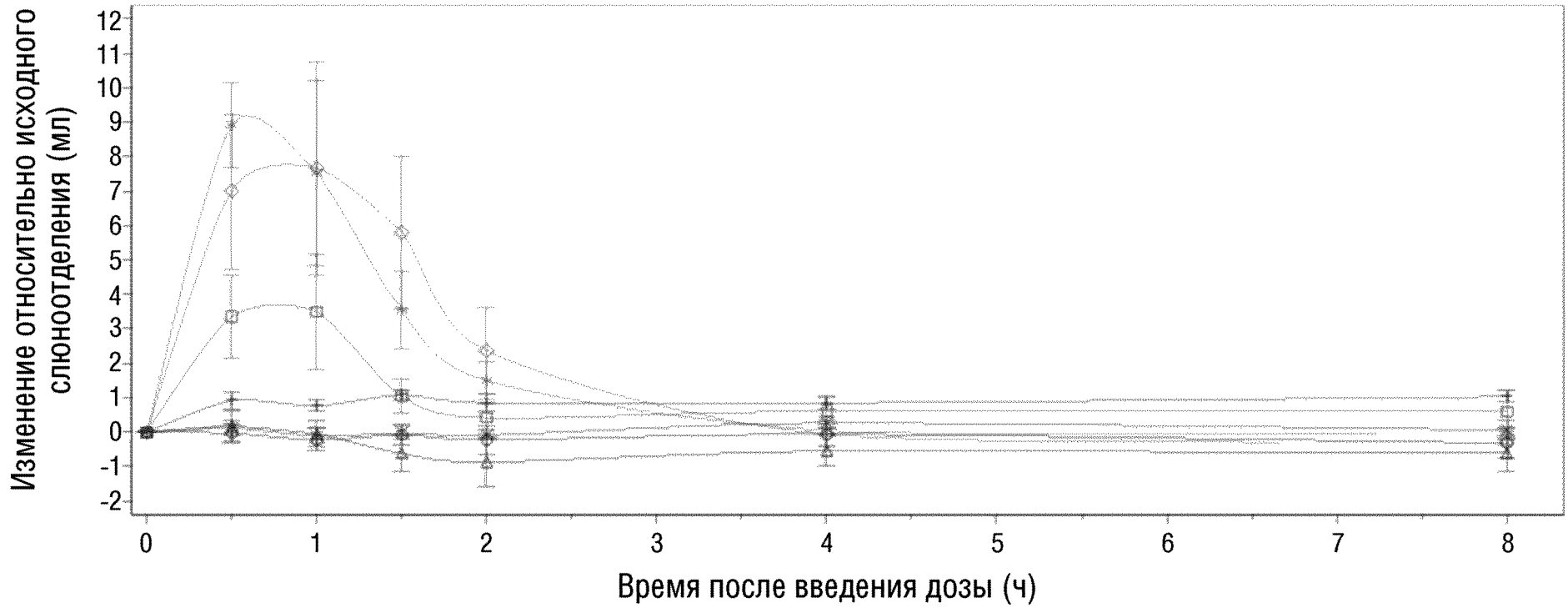
29. Способ по любому из пп. 1-28, где соединение 1 содержит соль хлористоводородной кислоты формулы:



30. Способ по любому из пп. 1-29, где фесотеродин или его фармацевтически приемлемая соль содержит фесотеродина фумарат.

31. Способ по любому из пп. 1-30, где дозу и схему введения фесотеродина выбирают для снижения периферических побочных эффектов введения соединения 1 пациенту.

ФИГ.1



Группа введения:

○ Все плацебо (N=12) ◊ 1 мг (C1) (N=6) × 3 мг (C2) (N=6) ▲ 10 мг (C3) (N=6)
◻ 20 мг (C4) (N=6) ◆ 40 мг (C5) (N=6) ◄ 60 мг (C6) (N=6)

ФИГ.2

