



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95954 (13) C2

(51) МПК

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/24 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ТРИВАЛЕ 24-ГОДИННЕ ВВЕДЕННЯ В КИШЕЧНИК ЛЕВОДОПИ/КАРБІДОПИ

1

2

(21) а200814421

(22) 31.05.2007

(24) 26.09.2011

(86) PCT/EP2007/055275, 31.05.2007

(31) 60/809,889

(32) 31.05.2006

(33) US

(46) 26.09.2011, Бюл.№ 18, 2011 р.

(72) НИХОЛЬМ ДАГ, SE/DE, АСБЕРГ ШТЕФАН, SE/DE, БОЛСОЙ РОДЖЕР, SE/GD, ТУЧКЕСАЕТТЛЕР МИКАЕЛЬ, SE/DE

(73) СОЛВЕЙ ФАРМАС'ЮТИКАЛС ГМБХ, DE

(56) ODIN P ET AL: "Pump-driven continuous duodenal administration of levodopa - A new therapy for patients with advanced Parkinson's disease" PSYCHOPHARMAKOTHERAPIE, WISSENSCHAFTLICHE

VERLAGSGESELLSCHAFT, SUTTGART, DE, vol. 12, no. 6, 2005, pages 223-228, XP008082601

NYHOLM D ET AL: "Levodopa infusion therapy in Parkinson disease: State of the art in 2004" CLINICAL NEUROPHARMACOLOGY, RAVEN PRESS, NEW YORK, NY, US, vol. 27, no. 5, 2004, pages 245-256, XP008082602 ISSN: 0362-5664

(57) 1. Застосування леводопи й неонов'язково карбідопи для готування лікарського засобу, призначеного для лікування хвороби Паркінсона, де лікарський засіб містить леводопу й неонов'язково карбідопу у фармацевтично ефективній кількості, для безперервного введення в кишечник протягом періоду часу, що становить 24 год. на день, де композицію, яка містить леводопу й неонов'язково карбідопу у формі частинок, суспендують у водному носії, де частинки мають максимальний розмір частинок, що не перевищує 80 мкм, і де носій має в'язкість, яка складає щонайменше 300 мПа при помірній швидкості зсуву, де добова доза леводопи становить від 0,5 до 5000 мг і де введення здійснюють у вигляді тривалого лікування протягом більше 1 дня.

2. Застосування за п. 1, у якому лікування призначене для розвитку хвороби Паркінсона.

3. Застосування леводопи й неонов'язково карбідопи для готування лікарського засобу, призначеного для лікування порушення сну в пацієнта із хворобою Паркінсона, де лікарський засіб містить леводопу й неонов'язково карбідопу у фармацевтично ефективній кількості для безперервного введення в кишечник протягом періоду часу, що становить 24 год. на день, де композицію, яка містить леводопу й неонов'язково карбідопу у формі частинок, суспендують у водному носії, де частинки мають максимальний розмір частинок, що не перевищує 80 мкм, і де носій має в'язкість, яка складає щонайменше 300 мПа при помірній швидкості зсуву, де добова доза леводопи становить від 0,5 до 5000 мг і де введення здійснюють у вигляді тривалого лікування протягом більше 1 дня.

4. Застосування за п. 3, у якому лікування призначене для розвитку хвороби Паркінсона.

5. Застосування леводопи й неонов'язково карбідопи для готування лікарського засобу, призначеного для лікування порушення рухової активності в пацієнта із хворобою Паркінсона, де лікарський засіб містить леводопу й неонов'язково карбідопу у фармацевтично ефективній кількості для безперервного введення в кишечник протягом періоду часу, що становить 24 год. на день, де композицію, яка містить леводопу й неонов'язково карбідопу у формі частинок, суспендують у водному носії, де частинки мають максимальний розмір частинок, що не перевищує 80 мкм, і де носій має в'язкість, яка складає щонайменше 300 мПа при помірній швидкості зсуву, де добова доза леводопи становить від 0,5 до 5000 мг і де введення здійснюють у вигляді тривалого лікування протягом більше 1 дня.

6. Застосування за п. 5, у якому лікування призначене для розвитку хвороби Паркінсона.

7. Застосування леводопи й неонов'язково карбідопи для готування лікарського засобу, призначеного для лікування нічної неієздатності в пацієнта із хворобою Паркінсона, де лікарський засіб містить леводопу й неонов'язково карбідопу у фар-

(13) C2

(11) 95954

(19) UA

мацевтично ефективній кількості для безперервного введення в кишечник протягом періоду часу, що становить 24 год. на день, де композицію, яка містить леводопу й необов'язково карбідопу у формі частинок, суспендують у водному носії, де частинки мають максимальний розмір частинок, що не перевищує 80 мкм, і де носій має в'язкість, яка складає щонайменше 300 мПа при помірній швидкості зсуву, де добова доза леводопи становить від 0,5 до 5000 мг і де введення здійснюють у вигляді тривалого лікування протягом більше 1 дня.

8. Застосування за п. 7, у якому лікування призначене для розвитку хвороби Паркінсона.

9. Застосування за одним з пп. 1-8, у якому для частинок значення D90 становить 20 мкм або ме-

нше, і переважно значення D50 становить 5 мкм або менше.

10. Застосування за одним з пп. 1-9, у якому добова доза леводопи становить від 20 до 4000 мг, переважно від 20 до 3000 мг, більш переважно від 20 до 2000 мг і найбільш переважно від 20 до 1000 мг.

11. Застосування за одним з пп. 1-10, у якому масове співвідношення леводопи й карбідопи становить від 10:1 до 1:1, переважно від 5:1 до 2:1, більш переважно від 4,5:1 до 3,5:1, і найбільш переважно масове співвідношення становить 4:1.

12. Застосування за одним з пп. 1-11, у якому лікарський засіб перебуває у формі гелю.

Дана заявка претендує на пріоритет попередньої заявки на патент США сер. № 60/80 9889, зареєстрованої 31 травня 2006 р., що включена в даній опис як посилання в тій повноті, допускається законом.

Даній винахід відноситься до застосування фармацевтичних композицій, що містять леводопу й необов'язково карбідопу, для лікування хвороби Паркінсона («PD»).

Хвороба Паркінсона являє собою прогресуюче захворювання; із часом воно збільшується. Наприклад, коли хвороба Паркінсона переходить у більш розвинену стадію («розвинена PD»), то такі прояви, як міміка, миготіння й мимовільна посмішка й емоції, стають усе більше вираженими, і людям стає усе більш важко діяти самостійно.

Альтернативним методом лікування пацієнтів з PD стало введення в кишечник, наприклад, у дванадцятипалу кишку й/або худу кишку (через зовнішню точку доступу) фармацевтичної композиції, що містить леводопу/карбідопу, такої як композиція, що надходить на ринок за межами Сполучених Штатів під товарним знаком Duodopa®. Duodopa рекомендується приймати тільки в денний час. Однієї із причин є те, що лікарі побоюються розвитку толерантності.

Duodopa® (леводопа/карбідопу у вигляді гелю для введення в кишечник) можна застосовувати при лікуванні стійкої до леводопи розвитку PD, коли виявляється неможливим досягти задовільних результатів відносно контролю серйозних моторних флуктуацій, що приводять до недієздатності, і гіпер/дискінезії за допомогою наявних комбінацій лікарських засобів, призначених для лікування хвороби Паркінсона. Duodopa® вводять безпосередньо шляхом інфузії у верхній відділ тонкого кишечника (у дванадцятипалу кишку або худу кишку) за допомогою переносного контрольованого пацієнтом насоса типу CADD - Legasy Duodopa®, і це вимагає вбудовування забезпечуючого постійний доступ зонда в стінку очеревини за допомогою через шкіряної ендоскопічної гастростомії (PEG). Перед вбудовуванням за допомогою PEG постійного зонда для всіх пацієнтів рекомендується проводити тест на позитивну реакцію на Duodopa®, що вводять через тимчасовий назодуоденальний зонд.

У цей час дозу Duodopa® дозволено вводити у вигляді наступних трьох індивідуально регульованих доз : ранкова ударна доза, безперервна підтримуюча доза, і додаткова ударна доза. Ранкову дозу вводять за допомогою насоса до швидкого досягнення терапевтичного рівня дози (наприклад, протягом 10-30 хв). Сумарна ранкова доза, як правило, становить приблизно 5-10 мл, що відповідає приблизно 100 - 200 мг леводопи. Сумарна ранкова доза не повинна перевищувати приблизно 15 мл (наприклад, приблизно 300 мг леводопи). Підтримуючу дозу можна регулювати східчасто приблизно по 2 мг/год (0,1 мл/год). Безперервну підтримуючу дозу варто підтримувати в діапазоні, що становить приблизно 1-10 мл/год (наприклад, приблизно 20 - 200 мг леводопи/год) і, як правило, приблизно 2-6 мл/год (наприклад, приблизно 0 - 120 мг леводопи/год). Додаткову дозу варто регулювати індивідуально, як правило, вона становить приблизно 0,5 - 2,0 мл.

Касету, що містить Duodopa®, безпосередньо перед застосуванням потрібно приєднувати до переносного насоса й систему приєднувати до назодуоденального зонда або до трансабдоминального порту/дуоденального зонду для введення відповідно до інструкцій, що втримується в посібнику із застосування насоса. Касети з лікарським засобом призначені тільки для одноразового використання і їх не слід використовувати протягом більше одного дня (протягом періоду часу, що становить аж до 16 год) навіть у тому випадку, коли ще залишилася деяка кількість лікарського засобу. Розкриту касету не можна використати повторно. По закінченні строку зберігання (тобто після використання протягом 16 год або по досягненні строку придатності лікарського засобу) гель може здобувати злегка жовтувате фарбування. Це не робить впливу на концентрацію лікарського засобу або процес лікування.

Однак, оскільки загальними проблемами для пацієнтів з PD, насамперед з розвитком PD, є недієздатність у нічний час і порушення сну, то існує необхідність у розробці способу лікування, що підвищує рухову активність і поліпшує сон у пацієнтів з PD, насамперед з розвитком PD, і не приводить до клінічно значимої толерантності або побічних дій.

Один з варіантів здійснення даного винаходу відноситься до фармацевтичних композицій у формі гелів для введення в кишечник, які містять леводопу й необов'язково карбідопу, призначеним для лікування PD<sub>5</sub> які вводять безупинно протягом періоду, що перевищує 16 год у день і складового аж до 24 год у день.

Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до способу лікування PD, що полягає в тім, що пацієнтові, що потребує цього, вводять у кишечник (наприклад, у дванадцятипалу кишку або худу кишку) у фармацевтично ефективній кількості композицію, що містить леводопу й необов'язково карбідопу, безупинно протягом періоду часу, що становить 24 год.

Ще один варіант здійснення даного винаходу відноситься до способу лікування PD, що полягає в тім, що пацієнтові, що потребує цього, вводять у кишечник у фармацевтично ефективній кількості композицію, що містить леводопу й необов'язково карбідопу, безупинно протягом тривалого періоду часу, що становить більше одного дня.

На кресленнях показано:

на фіг. 1 - лінійний графік, що ілюструє залежність потреби в дозі леводопи/карбідопи від часу для п'яти пацієнтів;

на фіг. 2 - стовбчикова діаграма, що ілюструє залежність бальної оцінки сну від часу для одного з пацієнтів, що страждає PD.

Оскільки даній винахід можна здійснювати в різних формах, то необхідно мати на увазі, що представлений нижче опис декількох варіантів здійснення винаходу варто розглядати як приклад здійснення винаходу, обсяг якого не обмежений проілюстрованими конкретними варіантами здійснення винаходу.

При використанні в даній заявці чисельних значень у різних діапазонах мається на увазі, якщо спеціально не зазначено інше, що їх варто розглядати як наближені, як яби й перед мінімальними й перед максимальними значеннями в зазначених діапазонах було б написано слово «зразкове». Таким чином, можна використати невеликі варіації, що перебувають як вище, так і нижче зазначених границь діапазону, одержуючи практично такі ж результати, що й при використанні значень, що перебувають у зазначених діапазонах. У контексті даного опису поняття «приблизно» і «приблизно» стосовно чисельної величини мають своє звичайне й загально прийняте значення, відоме фахівцеві в галузі фармацевтичних наук або галузі, що має відношення до розглянутого діапазону або елемента. Ступінь відхилення від строгих чисельних границь залежить від багатьох факторів. Наприклад, деякі з факторів, які варто враховувати, можуть включати ступінь критичності розглянутого елемента й/або вплив конкретного рівня варіації на предмет заявляемого винаходу, а також інші міркування, відомі фахівцям у даній галузі. Так, як правило, поняття «приблизно» і «приблизно» розширюють діапазон чисельних значень. Наприклад, у деяких випадках поняття «приблизно» і «приблизно» можуть означати  $\pm 5\%$  або  $\pm 10\%$ , або  $\pm 20\%$ , або  $\pm 30\%$  залежно від розглянутого методу. Так само при вказівці діапазону мається на увазі,

що його варто розглядати як безперервний діапазон, що включає кожне значення, що перебуває між зазначеними мінімальним і максимальним значеннями.

Варто розуміти, що всі діапазони, співвідношення й діапазони співвідношень, які можна утворити з використанням будь-яких чисел або даних, представлених у даному описі, відносяться до додаткових варіантів здійснення даного винаходу. Це стосується діапазонів, які можна утворити таким чином, щоб вони включали або не включали певну верхню й/або нижню границю. Таким чином, фахівцеві в даній галузі повинно бути очевидно, що такі співвідношення, діапазони й значення недвозначно впливають із представлених у даному описі даних.

У контексті даного опису поняття «поліпшувати» має своє звичайне й загально прийняте значення, відоме фахівцеві в галузі фармацевтичних і медичних наук. Крім того, поняття «поліпшувати» означає також полегшення симптомів PD або зниження або зменшення пов'язаних з PD ускладнень.

У контексті даного опису поняття «зменшувати» або «зменшення» має своє звичайне й загально прийняте значення, відоме фахівцеві в галузі фармацевтичних або медичних наук. Крім того, поняття «поліпшувати» відноситься також до зменшення або зниження кількості випадків, тривалості або інтенсивності пов'язаних з PD ускладнень, таких як дискінезія або галюцинації.

У контексті даного опису поняття «лікувати» і «лікування» мають своє звичайне й загально прийняте значення, відоме фахівцеві в галузі фармацевтичних або медичних наук. Крім того, поняття «лікувати» і «лікування» відносяться до поліпшення якості життя або зниженню симптомів PD.

У контексті даного опису поняття «доза», «стандартна доза» або «стандартна доза лікарського засобу» відносяться до порції фармацевтичної композиції, що містить терапевтичний агент у кількості, достатній для забезпечення терапевтичної дії при однократному введенні. Такі стандартні дози лікарського засобу можна вводити безупинно, від одного до декількох (наприклад, від 1 до приблизно 4) раз у день, або стільки разів, скільки необхідно для того, щоб викликати терапевтичну відповідь. Можна вибирати конкретну форму лікарського засобу для того, щоб пристосуватися до будь-якої необхідної частоти введення з метою досягнення конкретної добової дози. Як правило, один включає введення безперервним шляхом стандартної дози, одної стандартної дози лікарського засобу, або невеликої кількості (наприклад, аж до приблизно 4) стандартних доз забезпечує достатню кількість діючої лікарської субстанції для того, щоб викликати необхідну відповідь або дію.

У контексті даного опису поняття «терапевтично ефективна кількість» або «терапевтично й/або профілактично ефективна кількість» відноситься до кількості сполуки або агента, що є достатнім для того, щоб викликати необхідну або бажану терапевтичну й/або профілактичну відповідь, що може бути необхідним у контексті лікування.

Варто розуміти, що терапевтично й/або профілактично ефективна кількість лікарського засобу

для пацієнта залежить, серед іншого, від ваги тіла пацієнта. У контексті даного опису поняття «пацієнт», якому можна вводити терапевтичний агент або композицію, відноситься до людини будь-якої статі й будь-якого віку, а також до тварини крім людини, насамперед до свійської тварини або домашньої тварини, наприклад, кішці, собаці або коневі.

Згідно із даним винаходом гель, що містить леводопу й необов'язково карбідопу, доставляють в організм шляхом введення в кишечник. Гель можна вводити (або «вливати») безпосередньо в кишечник, наприклад, у дванадцятипалу кишку або худу кишку, з використанням постійного зонда за допомогою через шкіряної ендоскопічної гастростомії з використанням зовнішнього транс абдомінального зонда й внутрішнього кишкового зонда. В іншому варіанті здійснення винаходу гель можна вводити за допомогою радіологічної гастроендоскопії. Гель можна вводити за допомогою тимчасового назодуоденального зонда, що спочатку вбудовують в організм пацієнта для визначення того, чи є сприятливою реакція пацієнта на спосіб лікування, пропонований у даному винаході, перед вбудовуванням постійного зонда.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу гель уводять за допомогою переносного насоса, такого як насос, що надходить у продаж під товарним знаком CADD - Legacy Duodopa®. Конкретно, гель утримується в касеті, подушці або флаконі, що приєднують до насоса, одержуючи систему введення. Потім систему введення приєднують до назодуоденального зонда, трансабдомінального порту, дуоденального зонду або абдомінального зонду для введення в кишечник.

Інший варіант здійснення винаходу відноситься до способу лікування PD, що полягає в тім, що пацієнтові, що потребує цього; уводять у кишечник у фармацевтично ефективній кількості композицію, що містить леводопу й необов'язково карбідопу безупинно протягом періоду часу, що перевищує 16 год у день.

Крім того, винахід відноситься до способу зменшення порушень сну в пацієнта з PD, що полягає в тім, що пацієнтові, що потребує цього, уводять у кишечник у фармацевтично ефективній кількості композицію, що містить леводопу й необов'язково карбідопу безупинно протягом періоду часу, що перевищує 16 год у день.

Ще один варіант здійснення винаходу відноситься до способу поліпшення рухової активності в пацієнта з PD, що полягає в тім, що пацієнтові, що потребує цього, уводять у кишечник у фармацевтично ефективній кількості композицію, що містить леводопу й необов'язково карбідопу безупинно протягом періоду часу, що перевищує 16 год у день.

Наступний варіант здійснення винаходу відноситься до способу зниження недієздатності в нічний час пацієнта з PD, що полягає в тім, що пацієнтові, що потребує цього, уводять у кишечник у фармацевтично ефективній кількості композицію, що містить леводопу й необов'язково карбідопу безупинно протягом періоду часу, що перевищує 16 год у день.

Таким чином, всі композиції, представлені в даному описі, можна вводити безупинно протягом періоду часу, що становить приблизно 17 год, приблизно 18 год, приблизно 19 год, приблизно 20 год, приблизно 21 год, приблизно 22 год, приблизно 23 год або приблизно 24 год. Крім того, композиції можна безупинно вводити протягом періоду часу, що становить приблизно 26 год, приблизно 28 год, приблизно 30 год, приблизно 32 год, приблизно 34 год, приблизно 36 год, приблизно 38 год, приблизно 40 год, приблизно 42 год, приблизно 44 год, приблизно 46 год, приблизно 48 год або більше.

Крім того, даній винахід відноситься до лікування пацієнтів з використанням композиції, що містить леводопу й необов'язково карбідопу у формі частинок, суспендованих у водному носії, де максимальний розмір часток не перевищує приблизно 80 мкм і де носій має в'язкість, складову щонайменше 300 мПа при помірній швидкості зсуву. В одному з варіантів здійснення винаходу частки піддають мікронізації. Мікронізацію й аналіз розподілу розмірів часток здійснюють на фірмі Micron Technologies UK. Частки можуть характеризуватися величиною D 90, що становить приблизно 20 мкм або менш (тобто 90 % всіх часток мають розмір менш 20 мкм). Такі частки можуть характеризуватися також величиною D 50, що становить приблизно 5 мкм або менш (тобто 50 % всіх часток мають розмір менш 5 мкм). В іншому варіанті здійснення винаходу максимальний розмір частинок не перевищує приблизно 70 мкм, приблизно 60 мкм, приблизно 50 мкм, приблизно 40 мкм або приблизно 30 мкм. Ще в одному варіанті здійснення винаходу носій має в'язкість, складову приблизно 350 мпа, приблизно 400 мпа, приблизно 450 мпа, приблизно 500 мпа, приблизно 550 мпа або приблизно 600 мпа при помірній швидкості зсуву.

Такі композиції можна наготовлювати таким чином, щоб масове співвідношення леводопи й карбідопи перебувало в діапазоні від приблизно 10:1 до приблизно 1:1, або від приблизно 5:1 до приблизно 2:1, або від приблизно 4,5:1 до приблизно 3,5:1, або щоб масове співвідношення становило приблизно 4:1.

У наступному варіанті здійснення винаходу дозу гелю, що містить леводопу й/або карбідопу, регулюють із метою досягнення оптимальної клінічної відповіді в пацієнта, що означає досягнення максимального функціонального «ON» - періоду протягом дня при мінімізації кількості епізодів і тривалості «OFF» - періодів (тобто брадикінезії) і мінімізації «ON» - періодів, що супроводжуються інвалідизуючою дискінезією.

Ще в одному варіанті здійснення винаходу пацієнти з PD, яким безупинно протягом 24 год уводять гель, що містить леводопу й необов'язково карбідопу, відчувають поліпшення якості сну.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу гель, що містить леводопу й необов'язково карбідопу, застосовують у якості монотерапії. В іншому варіанті здійснення винаходу гель, що містить леводопу й необов'язково карбідопу, застосовують одночасно з іншими медичними засобами, використовуваними для лікування PD.

В одному з варіантів здійснення винаходу доза леводопи, що вводять відповідно до способів, пропонуванім у даному винаході, може становити, наприклад, від приблизно 20 до приблизно 5000 мг, від приблизно 20 до приблизно 4000 мг, від приблизно 20 до приблизно 3000 мг, від приблизно 20 до приблизно 2000 мг або від приблизно 20 до приблизно 1000 мг у день. Наприклад, відповідно до способів, пропонуванім у даному винаході, пацієнтові можна вводити приблизно 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, 1000, 1010, 1020, 1030, 1040, 1050, 1060, 1070, 1080, 1090, 1100, 1110, 1120, 1130, 1140, 1150, 1160, 1170, 1180, 1190, 1200, 1210, 1220, 1230, 1240, 1250, 1260, 1270, 1280, 1290, 1300, 1310, 1320, 1330, 1340, 1350, 1360, 1370, 1380, 1390, 1400, 1410, 1420, 1430, 1440, 1450, 1460, 1470, 1480, 1490, 1500, 1510, 1520, 1530, 1540, 1550, 1560, 1570, 1580, 1590, 1600, 1610, 1620, 1630, 1640, 1650, 1660, 1670, 1680, 1690, 1700, 1710, 1720, 1730, 1740, 1750, 1760, 1770, 1780, 1790, 1800, 1810, 1820, 1830, 1840, 1850, 1860, 1870, 1880, 1890, 1900, 1910, 1920, 1930, 1940, 1950, 1960, 1970, 1980, 1990, 2000, 2010, 2020, 2030, 2040, 2050, 2060, 2070, 2080, 2090, 2100, 2110, 2120, 2130, 2140, 2150, 2160, 2170, 2180, 2190, 2200, 2210, 2220, 2230, 2240, 2250, 2260, 2270, 2280, 2290, 2300, 2310, 2320, 2330, 2340, 2350, 2360, 2370, 2380, 2390, 2400, 2410, 2420, 2430, 2440, 2450, 2460, 2470, 2480, 2490, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900, 4000, 4100, 4200, 4300, 4400, 4500, 4600, 4700, 4800, 4900 або 5000 мг леводопи в день.

В іншому варіанті здійснення винаходу доза карбідопи, що вводять відповідно до способів, пропонуванім у даному винаході, може становити, наприклад, від 0 до приблизно 625 мг, від 0 до приблизно 500 мг, від 0 до приблизно 375 мг, від 0 до приблизно 250 мг або від 0 до приблизно 125 мг у день. Наприклад, відповідно до способів, пропонуванім у даному винаході, пацієнтові можна вводити приблизно 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120\* 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, 1000, 1010, 1020, 1030, 1040, 1050, 1060, 1070, 1080, 1090, 1100, 1110, 1120, 1130, 1140, 1150, 1160, 1170, 1180, 1190, 1200, 1210, 1220, 1230, 1240 або 1250 мг карбідопи в день.

Ще один варіант здійснення даного винаходу

відноситься до фармацевтичної композиції, що являє собою гель, що містить леводопу й карбідопу в співвідношенні 4:1. В іншому варіанті здійснення винаходу лікарська форма (Duodopa®) містить наступні інгредієнти (мас/мас.):

леводопа	2,0 %
карбідопу, моногідрат	0,5 %
кармеллоза натрію	2,92 %
очищена вода, q s до	100 %.

У наступному варіанті здійснення винаходу безперервне введення в кишечник фармацевтичної композиції, що містить леводопу й необов'язково карбідопу, приводить до зменшення моторних флуктуацій і збільшує тривалість «ON» - періоду пацієнтів з розвинутою PD, яких раніше лікували за допомогою таблеток, що містять леводопу/інгібітор декарбоксілази. Моторні флуктуації й гіпер - /дискінезію зменшують згідно із даним винаходом завдяки тому, що концентрації леводопи в плазмі підтримують на постійному рівні в індивідуальному «терапевтичному вікні». Ще в одному варіанті здійснення винаходу терапевтичних впливів на моторні флуктуації й гіпер - /дискінезію досягають протягом першого дня лікування.

При створенні винаходу знезацька було встановлено, що низька толерантність або низька тахіфілаксія обумовлені безперервним введенням у кишечник зазначеної в даному описі композиції леводопи/карбідопи. Крім того, в одному з варіантів здійснення винаходу дозу леводопи/карбідопи при безперервному введенні в кишечник підвищували протягом періоду часу рівного одному року, однак при цьому не спостерігалось збільшення побічних дій, таких як дискінезія або галюцинації. Ще в одному варіанті здійснення винаходу дозу леводопи/карбідопи при безперервному введенні в кишечник підвищували протягом періоду часу, рівним двом рокам, однак при цьому не спостерігалось збільшення побічних дій, таких як дискінезія або галюцинації. І ще в одному варіанті здійснення винаходу дозу леводопи/карбідопи при безперервному введенні в кишечник підвищували протягом періоду часу, рівним трьом рокам, однак при цьому не спостерігалось збільшення побічних дій, таких як дискінезія або галюцинації.

Крім того, при безперервному введенні збільшується час напівжиття леводопи.

Таким чином, композиції, пропонувані в даному винаході, можна вводити безупинно в кишечник без необхідності нічного ведення леводопи/карбідопи оральним шляхом для того, щоб допомогти заснути. Як продемонстровано нижче в прикладах, коли композицію вводять безупинно, то відбувається поліпшення сну й зменшення інших проявів недієздатності, пов'язаних з PD. В одному з варіантів здійснення винаходу при введенні в кишечник леводопи й карбідопи пацієнти відчували поліпшення якості сну. В іншому варіанті здійснення винаходу пацієнти, яких обстежили з використанням PD SS (шкала оцінки сну при хворобі Паркінсона (Parkinson's disease sleep scale)), повідомили про підвищення загальної бальної оцінки на 130 % (від 53 до 122) на другу ніч після початку цілодобового введення. Ще в одному варіанті здійснення винаходу пацієнти, яких обстежили з

використанням PDS S, повідомили про підвищення загальної бальної оцінки приблизно на 100 % , 110 % , 120 % , 130 % , 140 % , 150 % , 160 % , 170 % , 180 % , 190 % або 200 % на другу ніч після початку цілодобового введення. І ще в одному варіанті здійснення винаходу було встановлено, що поліпшення, оцінюване за допомогою бальної шкали PD SS, зберігалось протягом наступних двох років при застосуванні зазначеного режиму лікування.

Один з варіантів здійснення даного винаходу відноситься до застосування композиції, що містить 20 мг/мл леводопи, 5 мг/мл карбідопи, загущувач (наприклад, целюлозу) і воду.

Композиції, пропоновані у винаході, необов'язково містять один або більше додаткових фармацевтично прийнятних ексципієнтів. У контексті даного опису поняття «ексципієнт» означає будь-яку субстанцію, відмінну від самого терапевтичного агента, що використають як носій або наповнювача для введення терапевтичного агента в організм індивідуума або яку додають до фармацевтичної композиції для поліпшення її оброблюваності або здатності до зберігання, або для здійснення або полегшення готування стандартної дози композиції.

Прикладами ексципієнтів є антиоксиданти, агенти для регулювання значення рН і осмолярності, консерванти, загущувачі, барвники, забуферюючі агенти, бактеріостатики й стабілізатори. У цілому, конкретний ексципієнт, якщо він використовується, може бути присутнім у кількості від приблизно 0,001 до приблизно 95 мас. % , від приблизно 0,01 до приблизно 80 мас. % , від приблизно 0,02 до приблизно 25 мас. % або від приблизно 0,3 до приблизно 10 мас. %.

Прикладами антиоксидантів, які можна застосовувати згідно із даним винаходом, є (але не обмежуючись тільки ними) бутильованій гідрокситолуол, бутильованій гідроксианізол, метабисульфід калію й т.п.

Прикладами агентів, що підвищують в'язкість (наприклад, загущувачі), є (але не обмежуючись тільки ними) целюлоза, метилцелюлоза, натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, етилцелюлоза, каррагенин, карбопол і/або їхні комбінації.

В одному з варіантів здійснення винаходу композиції, пропоновані у винаході, необов'язково містять забуферюючий агент. До забуферюючих агентів відносяться агенти, які зменшують зміни значення рН. Прикладами класів забуферюючих агентів, які можна застосовувати в різних варіантах здійснення даного винаходу, є сіль металу групи ІА, наприклад, бікарбонат металу групи ІА, карбонат металу групи ІА, забуферюючий агент на основі лужного або лужно-земельного металу, забуферюючий агент на основі алюмінію, забуферюючий агент на основі кальцію, забуферюючий агент на основі натрію або забуферюючий агент на основі магнію. Придатними забуферюючими агентами є карбонати, фосфати, бікарбонати, цитрати, борати, ацетати, фталати, тартрати, сукцинати кожного із зазначених вище металів, наприклад, фосфат, цитрат, борат, ацетат, бікарбонат і карбонат натрію або калію.

Прикладами придатних забуферюючих агентів

є (але не обмежуючись тільки ними) алюміній, гідроксид магнію, гліцинат алюмінію, ацетат кальцію, бікарбонат кальцію, борат кальцію, карбонат кальцію, цитрат кальцію, глюконат кальцію, гліцерофосфат кальцію, гідроксид кальцію, лактат кальцію, фталат кальцію, фосфат кальцію, сукцинат кальцію, тартрат кальцію, вторинний кислий фосфат натрію, вторинний кислий фосфат калію, дикалійфосфат, динатрийфосфат, динатрийсукцинат, безводний гель гідроксида алюмінію, ацетат магнію, алюмінат магнію, борат магнію, карбонат магнію, цитрат магнію, глюконат магнію, гідроксид магнію, лактат магнію, метасиликат алюмінату магнію, оксид магнію, фталат магнію, фосфат магнію, силікат магнію, сукцинат магнію, тартрат магнію, ацетат калію, карбонат калію, бікарбонат калію, борат калію, цитрат калію, метафосфат калію, фталат калію, фосфат калію, поліфосфат калію, пірофосфат калію, сукцинат калію, тартрат калію, ацетат натрію, бікарбонат натрію, борат натрію, карбонат натрію, цитрат натрію, глюконат натрію, вторинний кислий фосфат натрію, гідроксид натрію, лактат натрію, фталат натрію, фосфат натрію, поліфосфат натрію, пірофосфат натрію, сесквикарбонат натрію, сукцинат натрію, тартрат натрію, триполифосфат натрію, синтетичний гідроталцит, тетракалійпірофосфат, тетранатрийпірофосфат, трикалійфосфат, тринатрийфосфат і трометанол (даній перелік частково заснований на списку, наведеному в The Merck Index, з Merck & Co. Rahway, N.J., 2001). Крім того, у представлених в даному описі фармацевтичних композиціях можна застосовувати комбінації або суміші будь-яких двох або більшого кількості зазначених вище забуферюючих агентів.

Як відомо в даній галузі, зазначені вище ексципієнти можуть виконувати кілька функцій. Таким чином, представлена вище класифікація ексципієнтів ніяким чином не обмежує обсяг винаходу.

Зазначені й багато інших об'єктів винаходу повинні стати повністю зрозумілими звичайному фахівцеві в даній галузі з урахуванням наведеного нижче приклада. Наведений у даному описі приклад служить для ілюстрації й ніяким чином не обмежує обсяг винаходу.

#### Приклад 1

Більшість пацієнтів з PD страждають порушенням сну. При розвитій PD для поліпшення сну в нічний час досить часто застосовують допамінергічні лікарські засоби. Через побоювання розвитку толерантності й виникнення психіатричних побічних дій безперервне 24 - годинне введення леводопи було вивчено тільки на дуже невеликій кількості пацієнтів і протягом коротких проміжків часу. У п'ятих випадках було проведено вивчення 24 - годинного введення у дванадцятипалу кишку леводопи/карбідопи (Duodopa®) протягом періоду часу аж до 37 місяців.

#### Метод

Проводили ретроспективний аналіз історій хвороби для п'яти пацієнтів з PD, яким безупинно протягом 24 год вводили у дванадцятипалу кишку леводопи/карбідопи (у масовому співвідношенні 4 : 1) у вигляді гелю (Duodopa®). Зазначена композиція описана в US 5635213, що включений у даній

опис як посилення. Реєстрували дозу, ефективність, режим сну й побічні дії.

Пацієнтів лікували з використанням зазначеного режиму з метою забезпечення їхнього гарного самопочуття. Тому не застосовували протоколів планованого дослідження. В одному випадку використали шкалу оцінки сну при хворобі Паркінсона («PD SS») для оцінки впливу введення лікарського засобу на сон.

Демографічні й клінічні дані представлені нижче в таблиці 1. Всі пацієнти не мали «ON - OFF» - флуктуацій на індивідуально підібрані комбінації

звичайних лікарських засобів і всі страждали нічною акінезією. Введення леводопи у дванадцятипалу кишку, спочатку тільки в денний час, привело до вираженого зменшення моторних флуктуацій і дискінезії у всіх пацієнтів. При 24 - годинному режимі введення всім пацієнтам спочатку вводили в нічний час більше низькі дози, однак для трьох пацієнтів зрештою треба було застосовувати оптимальну дозу цілодобово. У наступний більший пізній період середня добова доза становила 3015 мг леводопи (діапазон від 2002 до 4320 мг).

Таблиця 1

Демографічні дані пацієнтів, дози й результати лікування

Пацієнт № (випадок №)	1	2	3	4	5	Середнє значення
стать	М	М	М	М	М	
вік, у якому почалися симптоми PD (роки)	35	37	35	43	47	39
вік, у якому було почате лікування шляхом орального введення леводопи (роки)	36	40	38	44	52	42
вік, у якому було почате лікування шляхом 24 - годинного введення (роки)	52	47	61	52	64	55
попереднє лікування, що супроводжує введенню леводопи/інгібітору декарбоксилази	br, en, se	br, en, ro	ap - inf (24)	am, ap - inf (16) ,en, ro	ap - inf (16), ap -inj, br, ca, en, ro, to	
тривалість режиму 24-годинного введення (місяці)	20	29	37	16	13	23
Добова доза леводопи в наступний найбільш пізній період (мг)	2002	2544	4320	3408	2800	3015
зміна дози, що вводять у денний час, протягом 24 - годинного введення в наступний найбільш пізній період у порівнянні з початковим періодом (%)	- 2	29	38	12	- 6	14
рухова активність у наступний найбільш пізній період	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Були флуктуації	стабільна	

PD = хвороба Паркінсона; br = бромкриптин; en = ентакапон; se : селегілін; ro = ропінірол; ap - inf = введення апоморфіна (16 - годинне або 24 - годинне); am = амантадин; ap - inj = ін'єкція апоморфіну; ca = каберголін; to = толкапон

Пацієнта 1 (випадок 1) спочатку лікували протягом 2,5 років шляхом введення лікарського засобу в денний час. При 24 - годинному режимі введення сон помітно покращився й пацієнт був здатний спати протягом 6 год, що він не міг робити протягом багатьох лет. На наступний ранок після першої ночі, коли було почато безперервне введення, його бальна оцінка свого стану по PD SS - шкалі зросла з 53 до 122. Аж до наступного найбільш пізнього періоду як рухова активність, так і сон були гарними.

Пацієнт 2 (випадок 2) відчував раніше після прийому агоністів допаміну побічні дії, включаючи

галюцинації. Після попереднього лікування протягом 1 року шляхом введення в денний час використання безперервного 24 - годинного введення привело до істотного поліпшення як рухової активності, так і нічного сну. Аж до наступного найбільш пізнього періоду рухова активність залишалася стабільною.

Пацієнта 3 (випадок 3) лікували протягом попередніх 4 років шляхом введення щогодини леводопи/карбідопи й 24 - вартового введення апоморфіну. Нічні галюцинації мали місце, що слабкі, лікували протягом декількох років клозапіном. Хоча дозу леводопи після початку лікування відпові-

дно до винаходу підвищували до дуже більших рівнів, виявилось можливим перервати прийом клозапіну без збільшення галюцинацій. Після 3 – річного цілодобового введення леводопи, у цьому випадку в дозі 180 мг/год, у пацієнта практично зовсім були відсутні моторні флуктуації.

Пацієнтові 4 (випадок 4) цілодобове введення починали після того, як протягом 1 тижня здійснювали введення в денний час. У денний час рухова активність була стабільною, але пацієнт усе ще відчував дистонію й фрагментований режим нічного сну. Протягом 3 місяців через наявну гіперкінезію додатково вводили амантадин, у результаті чого рухова активність пацієнта покращилася. У цей час пацієнт часто змінює швидкість введення, імітуючи тим самим лікування оральним шляхом. Його «ON - OFF» - флуктуації аж до наступного найбільш пізнього періоду залишалися на тім же рівні, що й при використанні спільної терапії оральним шляхом.

Пацієнтові 5 (випадок 5) цілодобове введення починали через 2 тижні після початку медикаментозного лікування. Рухова активність і, насамперед, режим сну покращилися при такій схемі лікування. У пацієнта був зареєстрований один епізод галюцинацій, що відбувся після періоду безсоння й недостатнього харчування. Рухова активність пацієнта залишалася стабільною й супроводжувалася лише слабкою дистонією ніг.

#### Результати

Саме пізніше обстеження проводили для пацієнтів, яких лікували шляхом безперервного введення протягом 23 місяців (діапазон 13-37 місяців). Всі пацієнти одержували відносно високі дози леводопи (монотерапія). Для трьох пацієнтів виявилось необхідним збільшувати дозу із часом, однак результати клінічного обстеження показали, що стабільна відповідь на введення леводопи у дванадцятипалу кишку зберігалася у всіх пацієнтів за винятком одного (див. фіг. 1). Спочатку всім пацієнтам по ночах вводили знижені дози, однак зрештою для трьох пацієнтів треба було вводити оптимальні дози цілодобово. Не було виявлено посилення побічних дій, таких як дискінезія або

галюцинації. Всі пацієнти відчували поліпшення якості сну при введенні лікарського засобу. Пацієнт, якого обстежили з використанням PD SS, повідомив про збільшення сумарного бала оцінки на 130 % (від 53 до 122) на наступну ніч після того, як було почато цілодобове введення (див. фіг. 2). Було встановлено, що підвищення PD SS - бала зберігалось протягом наступних двох років.

#### Обговорення

Для п'яти пацієнтів, що прийняли участь у експерименті, лікування, що полягає в 24 - годинному введенні леводопи у дванадцятипалу кишку, дозволило замінити частий прийом лікарського засобу вночі оральним шляхом. Середня зміна швидкості введення дорівнювало + 14 % протягом середнього періоду лікування, що становило приблизно 2 роки. Попередній досвід тривалого цілодобового введення леводопи обмежений одним пацієнтом, для якого треба було збільшити швидкість введення з 86 до 100 мг/год (16 %) протягом приблизно 5 тижнів. Потреба в такому швидкому збільшенні дози не була виявлена в жодного з пацієнтів, що приймали участь у даному експерименті. Для двох пацієнтів дози були знижені із часом. Не було виявлено посилення дискінезії або галюцинацій. У всіх пацієнтів за винятком одного зберігалася стабільна відповідь на введення леводопи. Таким чином, безперервне 24 -годинне введення леводопи у дванадцятипалу кишку може підвищувати рухову активність і поліпшувати сон у пацієнтів з розвитий PD<sub>s</sub> що не супроводжується розвитком клінічно значимої толерантності або побічних дій.

Хоча винахід був описаний за допомогою конкретних варіантів здійснення винаходу й прикладів, варто розуміти, що можливо й інші варіанти, засновані на концепції винаходу, що не відхиляються від обсягу винаходу. Обсяг даного винаходу визначається заявленими у формулі винаходу елементами й будь-якими й всіма модифікаціями, варіаціями або еквівалентами, які підпадають під усю сутність і обсяг лежачих у їхній основі принципів.



Fig. 1

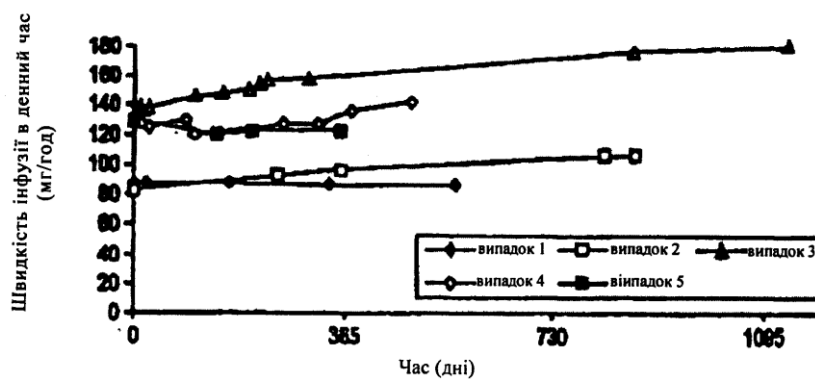


Fig. 2

