



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2013123457/15, 15.11.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

15.11.2010 US 61/413,637;

16.08.2011 US 61/524,064

(43) Дата публикации заявки: 27.12.2014 Бюл. № 36

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 17.06.2013

(86) Заявка РСТ:

IL 2011/000881 (15.11.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2012/066538 (24.05.2012)

Адрес для переписки:

190000, Санкт-Петербург, ВОХ-1125,  
ПАТЕНТИКА

(71) Заявитель(и):

**НЕЙРОДЕРМ ЛТД (IL)**

(72) Автор(ы):

**ЯКОБИ-ЦЕЕВИ Орон (IL),****НЕМАС Мара (IL)**

**(54) НЕПРЕРЫВНОЕ ВВЕДЕНИЕ L-ДОПА, ИНГИБИТОРОВ ДОПА-ДЕКАРБОКСИЛАЗЫ, ИНГИБИТОРОВ КАТЕХОЛ-О-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ И ПРЕДНАЗНАЧЕННЫЕ ДЛЯ ЭТОГО КОМПОЗИЦИИ**

**(57) Формула изобретения**

1. Фармацевтически приемлемая композиция, имеющая значение рН от примерно 9,1 до примерно 9,8, содержащая:

активные компоненты, включающие карбидопу и, по меньшей мере, примерно 4 мас.% леводопы;

аргинин и, необязательно, меглумин,

при этом предпочтительно указанная композиция содержит (i) от примерно 4 до примерно 12% или от примерно 5% до примерно 30 мас.% леводопы; или (ii) от примерно 1 до примерно 6% или от примерно 1 до примерно 2 мас.% карбидопы; или (iii) от примерно 10 до примерно 35 мас.% аргинина.

2. Фармацевтически приемлемая композиция по п.1, отличающаяся тем, что молярное соотношение активных компонентов и аргинина равно от примерно 1:1,8 до примерно 1:3,5 или примерно 1:2,3.

3. Фармацевтически приемлемая композиция по п.1, содержащая меглумин, причем предпочтительно молярное соотношение активных компонентов и аргинина составляет от примерно 1:1,1 до примерно 1:1,9, а молярное соотношение активных компонентов и меглума составляет от примерно 1:0,3 до примерно 1:1,5.

4. Фармацевтически приемлемая композиция по п.3, отличающаяся тем, что молярное

соотношение активных компонентов и меглумина составляет от примерно 1:0,3 до примерно 1:1,2, примерно 1:0,4 или примерно 1:1,1.

5. Фармацевтически приемлемая композиция по п.3, отличающаяся тем, что содержит от примерно 2,0 до примерно 11 мас.% меглумина.

6. Фармацевтически приемлемая композиция по п.1, дополнительно содержащая агент, который ингибирует образование продуктов окисления, причем предпочтительно указанный агент выбран из аскорбиновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, аскорбата натрия, L-цистеина, N-ацетилцистеина (NAC), глутатиона (GSH), Na<sub>2</sub>-ЭДТА, Na<sub>2</sub>-ЭДТА-Са, бисульфита натрия или их комбинаций.

7. Фармацевтически приемлемая композиция, содержащая леводопу, аргинин и, необязательно, меглумин; и дополнительно содержащая аскорбиновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, причем предпочтительно указанная композиция содержит примерно 0,25% или более, от примерно 0,2 до примерно 3% или от примерно 0,5 до примерно 1 мас.% аскорбиновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, например аскорбата, аскорбата натрия, аскорбата кальция, аскорбата калия, аскорбилпальмитата или аскорбилстеарата, предпочтительно аскорбата натрия.

8. Фармацевтически приемлемая композиция по п.7, отличающаяся тем, что молярное соотношение леводопы и аргинина составляет от примерно 1:1,8 до примерно 1:3,5 или примерно 1:2,3, причем предпочтительно указанная композиция содержит от примерно 4 до примерно 12 мас.% леводопы.

9. Фармацевтически приемлемая композиция по п.7, дополнительно содержащая карбидопу, предпочтительно от примерно 1 до примерно 2 мас.% карбидопы.

10. Фармацевтически приемлемая композиция по п.9, отличающаяся тем, что молярное соотношение суммы леводопы и карбидопы к аргинину равно от примерно 1:1,8 до примерно 1:3,5 или примерно 1:2,3.

11. Фармацевтически приемлемая композиция по п.9, отличающаяся тем, что композиция имеет значение pH от примерно 9,1 до примерно 9,8 при 25°C.

12. Фармацевтически приемлемая композиция по п.1, отличающаяся тем, что лекарственная форма является жидкостью при комнатной температуре.

13. Фармацевтически приемлемая композиция по п.7, отличающаяся тем, что лекарственная форма является жидкостью при комнатной температуре.

14. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп.1-6 или 12, дополнительно содержащая энтакапон или толкапон.

15. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп.7-11 или 13, дополнительно содержащая энтакапон или толкапон.

16. Трансдермальный пластырь, пригодный для введения фармацевтически приемлемой композиции по любому из пп.1-6, 12 или 14 или фармацевтически приемлемой композиции по любому из пп.7-11, 13 или 15.

17. Способ лечения неврологического нарушения или двигательного расстройства, такого как болезнь Паркинсона, у пациента, которому это необходимо, включающий введение указанному пациенту фармацевтически приемлемой композиции по любому из пп.1-6, 12 или 14 или фармацевтически приемлемой композиции по любому из пп.7-11, 13 или 15.

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что дополнительно включает пероральное введение леводопы и/или карбидопы и, необязательно, энтакапона или толкапона.

19. Способ по п.17, отличающийся тем, что композицию вводят подкожно, интрадуоденально или внутривенно.

20. Способ по п.17, отличающийся тем, что композицию вводят, по существу, непрерывно.

21. Способ по п.20, отличающийся тем, что композицию вводят подкожно, применяя

один или несколько инфузионных насосов и/или трансдермальных и/или дермальных пластырей.

22. Способ по п.19 или 20, отличающийся тем, что скорость введения композиции составляет (i) по меньшей мере от примерно 0,01 до примерно 0,2 мл/ч, по меньшей мере примерно 0,07 или примерно 0,15 мл/ч в течение дня или в течение периода активности пациента и от примерно 0 до примерно 0,075-0,25 мл/ч во время отдыха или сна, или (ii) от примерно 0,20 до примерно 2,0 мл/ч, примерно  $(1,0 \pm 0,5)$  мл/ч или примерно  $(1,25 \pm 0,5)$  мл/ч в течение дня или в период активности пациента, и от примерно 0 до примерно 0,5 мл/ч ночью или во время отдыха.

23. Фармацевтически приемлемая лекарственная форма, содержащая от примерно 2,5 до примерно 7 мас.% леводопы, от примерно 0 до примерно 2 мас.% карбидопы, от примерно 5 до примерно 18 мас.% аргинина и от примерно 0,25 до примерно 3 мас.% аскорбиновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

24. Фармацевтически приемлемая лекарственная форма, содержащая (i) от примерно 8 до примерно 12 мас.% леводопы, от примерно 1 до примерно 3 мас.% карбидопы, от примерно 15 до примерно 35 мас.% аргинина; или (ii) от примерно 8 до примерно 12 мас.% леводопы, от примерно 1 до примерно 3 мас.% карбидопы, от примерно 12 до примерно 15 мас.% аргинина и от примерно 3 до примерно 10 мас.% меглумаина, причем указанная фармацевтически приемлемая лекарственная форма может дополнительно содержать примерно 0,25-3 мас.% аскорбиновой кислоты.

25. Фармацевтически приемлемая жидкая композиция, содержащая аргинин и энтакапон или толкапон, причем предпочтительно указанная композиция содержит по меньшей мере примерно 2%, по меньшей мере примерно 4% или по меньшей мере от примерно 2 до примерно 12 мас.% энтакапона или толкапона.

26. Фармацевтически приемлемая жидкая композиция по п.21, отличающаяся тем, что молярное соотношение энтакапона или толкапона и аргинина равно от примерно 1:0,5 до примерно 1:2,5 или от примерно 1:1 до примерно 1:1,5.

27. Фармацевтически приемлемая жидкая композиция по п.21, отличающаяся тем, что значение pH жидкой композиции составляет от примерно 6 до примерно 9 при 25°C или жидкая композиция, по существу, стабильна при 25°C в течение 48 ч или более.

28. Фармацевтически приемлемая лекарственная форма по п.24, отличающаяся тем, что указанная лекарственная форма пригодна для, по существу, непрерывного подкожного, интрадуоденального или внутривенного введения.

29. Фармацевтически приемлемая лекарственная форма по любому из п.п.25-27, отличающаяся тем, что указанная лекарственная форма пригодна для, по существу, непрерывного подкожного, интрадуоденального или внутривенного введения.

30. Способ получения стабильного жидкого раствора, содержащего леводопу и/или карбидопу и аргинин, при этом способ включает:

получение порошковой смеси леводопы и/или карбидопы и аргинина; добавление воды к указанной порошковой смеси с образованием суспензии; нагревание указанной суспензии при температуре от примерно 40 до примерно 90°C с образованием раствора и

охлаждение указанного раствора с получением стабильной жидкой композиции.

31. Фармацевтически приемлемая композиция, содержащая (i) карбидопу, по меньшей мере, 4 мас.% леводопы, аргинин и, необязательно, меглумин; или (ii) леводопу, аргинин, необязательно, меглумин, и аскорбиновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, для применения для лечения неврологического нарушения или двигательного расстройства, такого как болезнь Паркинсона.

А  
7  
5  
4  
3  
2  
1  
3  
1  
0  
2  
R  
U

R  
U  
2  
0  
1  
3  
1  
2  
3  
4  
5  
7  
A