



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116113402 A

(43) 申请公布日 2023.05.12

(21) 申请号 202180053119.3

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(22) 申请日 2021.08.30

专利代理师 蔡晓菡 梅黎

(30) 优先权数据

2020-145967 2020.08.31 JP

(51) Int.Cl.

A61K 9/70 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.02.27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2021/031722 2021.08.30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/045336 JA 2022.03.03

(71) 申请人 住友制药株式会社

地址 日本大阪府大阪市中央区道修町二丁目6番8号

(72) 发明人 栗田光将 池田友纪 中塔充宏

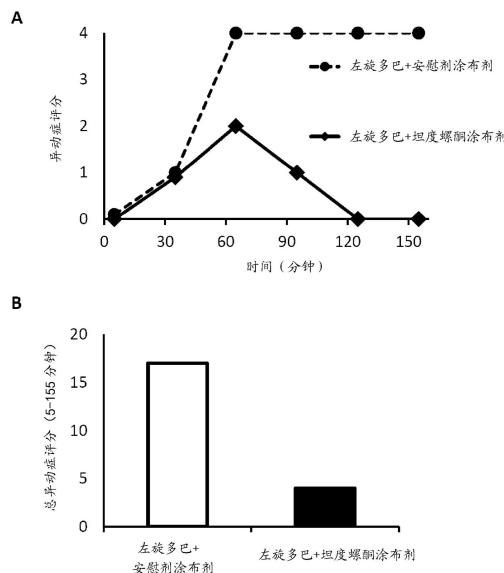
权利要求书5页 说明书87页 附图26页

(54) 发明名称

帕金森病的运动并发症治疗药

(57) 摘要

本公开提供作为帕金森病日内波动(例如疗效减退)的治疗有用的治疗药。特别地,本公开提供组合物和方法,所述组合物含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,是用于帕金森病的运动并发症(motor complications)、特别是日内波动的治疗、改善、进展抑制或预防的坦度螺酮或其药学上可接受的盐或前药,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与。



1. 用于治疗、改善或预防运动并发症(motor complications)的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与。

2. 用于治疗、改善或预防帕金森病的运动并发症(motor complications)的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与。

3. 用于治疗、改善或预防帕金森病的运动并发症(motor complications)的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与,该受试者正在接受帕金森病的药物治疗。

4. 用于治疗、改善或预防帕金森病的运动并发症(motor complications)的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与,该受试者正在接受选自含左旋多巴的制剂、左旋多巴的代谢酶抑制药、多巴胺受体激动药等帕金森病的药物治疗、和帕金森病的辅助药中的药物治疗。

5. 用于治疗、改善或预防帕金森病的运动并发症(motor complications)的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与,该受试者正在接受帕金森病的多巴胺补充疗法。

6. 用于治疗、改善或预防帕金森病的运动并发症(motor complications)的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与,该受试者正在接受帕金森病的左旋多巴疗法。

7. 用于治疗、改善或预防帕金森病的运动并发症(motor complications)的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐的有效量被非经口(parenteral)施与,持续保持受试者的纹状体的突触间隙的多巴胺量,抑制多巴胺量的急剧波动和/或抑制间歇性(intermittent)多巴胺受体刺激。

8. 根据权利要求1~7中任一项所述的组合物,其特征在于,对前述受试者以不发生反弹症状的方式施与。

9. 根据权利要求1~8中任一项所述的组合物,其中,前述运动并发症(motor complications)包括日内波动(motor fluctuations)。

10. 根据权利要求1~9中任一项所述的组合物,其中,前述非经口施与选自透皮施与、皮内施与、皮下施与、肌肉内施与和它们的组合。

11. 根据权利要求1~10中任一项所述的组合物,其特征在于,前述非经口施与具有持续性,或被持续施与。

12. 根据权利要求1~11中任一项所述的组合物,其中,前述非经口施与包括透皮施与。

13. 根据权利要求1~12中任一项所述的组合物,其特征在于,前述治疗、改善或预防不使帕金森病中的异动症症状恶化地改善运动并发症(motor complications)。

14. 根据权利要求1~13中任一项所述的组合物,其特征在于,前述治疗、改善或预防不使左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状恶化地改善运动并发症(motor complications)。

15. 根据权利要求1~14中任一项所述的组合物,其特征在于,前述治疗、改善或预防不使帕金森病中的异动症症状恶化地改善日内波动(motor fluctuations)。

16. 根据权利要求1~15中任一项所述的组合物,其特征在于,前述治疗、改善或预防不

使左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状恶化地改善日内波动(motor fluctuations)。

17. 根据权利要求1~16中任一项所述的组合物,其特征在于,前述治疗、改善或预防不使帕金森病中的异动症症状恶化地改善运动并发症(motor complications)或日内波动(motor fluctuations)。

18. 根据权利要求1~17中任一项所述的组合物,其特征在于,前述治疗、改善或预防不发生左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)的反弹症状地改善运动并发症(motor complications)或日内波动(motor fluctuations)。

19. 根据权利要求9~18中任一项所述的组合物,其中,前述日内波动(motor fluctuations)包括疗效减退(wearing-off)现象、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象和它们的组合。

20. 根据权利要求9~19中任一项所述的组合物,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的治疗、改善或预防包括抗帕金森病作用效果时间(开时间)的延长、不起效时间(关时间)的缩短或它们的组合。

21. 根据权利要求1~20中任一项所述的组合物,其中,前述运动并发症进一步包括帕金森病中的异动症症状。

22. 根据权利要求1~21中任一项所述的组合物,其中,前述运动并发症进一步包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)。

23. 根据权利要求21~22中任一项所述的组合物,其中,帕金森病中的异动症症状包括剂峰异动症(peak-dose dyskinesia)、双相异动症(diphasic dyskinesia)和它们的组合。

24. 根据权利要求22所述的组合物,其中,左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)包括剂峰异动症(peak-dose dyskinesia)、双相异动症(diphasic dyskinesia)和它们的组合。

25. 根据权利要求1~24中任一项所述的组合物,其特征在于,前述治疗、改善或预防不伴有异动症症状地改善日内波动(motor fluctuations)。

26. 根据权利要求1~25中任一项所述的组合物,其特征在于,前述治疗、改善或预防不伴有存在痛苦的异动症症状地改善日内波动(motor fluctuations)。

27. 用于实现帕金森病患者的异动症症状的改善或预防、帕金森病患者的异动症表现时间的缩短或它们的组合的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该组合物不使日内波动恶化,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

28. 根据权利要求27所述的组合物,其中,前述组合物用于实现左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状的改善或预防、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)表现时间的缩短或它们的组合。

29. 用于实现帕金森病患者的异动症症状的改善或预防、帕金森病患者的异动症表现时间的缩短或它们的组合的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该组合物未以临床上有意义的时间以上缩短帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的抗帕金森病作用效果时间(开时间),和/或未以临床上有意义的时间以上延长不起效时间(关时间),该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

30. 根据权利要求29所述的组合物,其为用于实现左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状的改善或预防、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)表现时间的缩短或它们的组合的组合物,其特征在于,该组合物未以临床上有意义的时间以上缩短帕金森病的左旋多巴治疗所

伴随的抗帕金森病作用效果时间(开时间),和/或未以临床上有意义的时间以上延长不起效时间(关时间)。

31. 根据权利要求20所述的组合物,其中,前述不起效时间(关时间)的缩短是临床上有意义的时间以上。

32. 根据权利要求20所述的组合物,其中,前述不起效时间(关时间)的缩短是对于得到临床效果充分的时间。

33. 用于实现帕金森病中的抗帕金森病作用效果时间(开时间)的延长、不起效时间(关时间)的缩短、异动症症状的改善或预防、异动症表现时间的缩短或它们的组合的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

34. 用于实现帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的抗帕金森病作用效果时间(开时间)的延长、不起效时间(关时间)的缩短、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状的改善或预防、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)表现时间的缩短或它们的组合的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

35. 根据权利要求9~34中任一项所述的组合物,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的改善是临床上有意义的改善以上。

36. 根据权利要求9~35中任一项所述的组合物,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的改善是对于得到临床效果充分的水平。

37. 根据权利要求1~36中任一项所述的组合物,其为透皮吸收制剂。

38. 根据权利要求1~37中任一项所述的组合物,其作为贴付制剂而被提供。

39. 根据权利要求37所述的组合物,其中,前述透皮吸收制剂为贴剂/贴片剂。

40. 根据权利要求1~39中任一项所述的组合物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物施与量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~500mg。

41. 根据权利要求1~40中任一项所述的组合物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物施与量以坦度螺酮的游离体计为每日3~250mg。

42. 根据权利要求1~41中任一项所述的组合物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物递送量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~100mg。

43. 根据权利要求1~42中任一项所述的组合物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物递送量以坦度螺酮的游离体计为每日1~60mg。

44. 根据权利要求1~43中任一项所述的组合物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐作为透皮吸收制剂而被提供,每次的贴付面积的总计为1~100cm²。

45. 根据权利要求1~44中任一项所述的组合物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐作为透皮吸收制剂而被提供,每次的贴付面积的总计为9~60cm²。

46. 根据权利要求1~45中任一项所述的组合物,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以每日12小时以上、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

47. 根据权利要求1~46中任一项所述的组合物,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以每日12小时以上、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.5~15ng/mL的方式被施与。

48. 根据权利要求1~47中任一项所述的组合物,其特征在於,前述坦度螺酮或其药學上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药學上可接受的盐单次施与后12小时至30小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

49. 根据权利要求1~48中任一项所述的组合物,其特征在於,前述坦度螺酮或其药學上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药學上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

50. 根据权利要求1~49中任一项所述的组合物,其特征在於,前述坦度螺酮或其药學上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药學上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.1~15ng/mL的方式被施与。

51. 根据权利要求1~50中任一项所述的组合物,其特征在於,前述坦度螺酮或其药學上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药學上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到施与后的最大血中浓度的10~100%的方式被施与。

52. 根据权利要求1~51中任一项所述的组合物,其特征在於,前述坦度螺酮或其药學上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药學上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度在以施与后的最大血中浓度作为100%时的最小浓度的比率达到10~95%的方式被施与,在此施与后最大血中浓度为1~15ng/mL。

53. 根据权利要求1~52中任一项所述的组合物,其特征在於,前述坦度螺酮或其药學上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药學上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度在以施与后的最大血中浓度作为100%时的最小浓度的比率达到10~95%的方式被施与。

54. 根据权利要求1~53中任一项所述的组合物,其特征在於,前述坦度螺酮或其药學上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药學上可接受的盐施与后、稳态下的人血中(血浆中)坦度螺酮的最大血中浓度为1~15ng/mL、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度的最大浓度作为100%时的最小浓度的比率达到30~95%的方式被施与。

55. 根据权利要求1~54中任一项所述的组合物,其特征在於,前述坦度螺酮或其药學上可接受的盐以该坦度螺酮或其药學上可接受的盐施与后左旋多巴施与前和施与1小时后的纹状体的 $[^{11}\text{C}]$ 雷氯必利受体结合变化量(变化量B/1h)低于10%的方式被施与。

56. 根据权利要求1~55中任一项所述的组合物,其作为左旋多巴的助剂(adjunct)而被提供。

57. 根据权利要求1~56中任一项所述的组合物,其与左旋多巴以同一制剂或单独制剂组合使用。

58. 用于不伴有运动并发症或使其最小限度地治疗或预防帕金森病的药物,其特征在於,该药物包含坦度螺酮或其药學上可接受的盐、与(1)左旋多巴或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂的组合,该坦度螺酮或其药學上可接受的盐被非经口施与。

59. 根据权利要求58所述的药物,其中,前述运动并发症包括日内波动(motor fluctuations)。

60. 根据权利要求58或59所述的药物,其中,前述运动并发症进一步包括异动症。

61. 根据权利要求57~59中任一项所述的药物,其中,前述运动并发症进一步包括药剂诱发性异动症。

62. 根据权利要求58~61中任一项所述的药物,其中,前述运动并发症进一步包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)。

63. 根据权利要求58~62中任一项所述的药物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

64. 用于不伴有运动并发症或使其最小限度化地治疗或预防帕金森病的药物,其特征在于,该药物包含(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂,该(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂与坦度螺酮或其药学上可接受的盐被组合施与,坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

65. 根据权利要求64所述的药物,其中,前述运动并发症包括异动症。

66. 根据权利要求64所述的药物,其中,前述运动并发症包括药剂诱发性异动症。

67. 根据权利要求64~66中任一项所述的药物,其中,前述运动并发症包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)。

68. 根据权利要求64~67中任一项所述的药物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

69. 用于改善帕金森病患者对左旋多巴治疗的应答质量的恶化的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

70. 根据权利要求69所述的组合物,其中,前述改善包括日内波动(motor fluctuations)的改善。

71. 根据权利要求69或70所述的组合物,其中,前述改善包括异动症的改善。

72. 根据权利要求69~71中任一项所述的组合物,其中,前述改善包括药剂诱发性异动症的改善。

73. 根据权利要求69~72中任一项所述的组合物,其中,前述改善包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)的改善。

帕金森病的运动并发症治疗药

技术领域

[0001] 本公开涉及作为药物有用的含有坦度螺酮和其药学上可接受的盐或前药作为有效成分、通过非经口施与(例如透皮施与)而治疗或预防帕金森病的日内波动(motor fluctuations)等运动并发症的制剂、或其治疗方法。

背景技术

[0002] 帕金森病是以锥体束外功能的异常为主症状的进行性的神经变性疾病之一。就病理学而言,发现黑质致密部中多巴胺神经细胞脱落和 α -突触核蛋白的沉积。就临床而言,呈现运动不能(akinesia)、静止时震颤(tremor)、肌肉僵硬(rigidity)、姿势保持障碍(loss of postural reflexes)等各种各样的运动症状。

[0003] 帕金森病治疗的基础是以补充脑内多巴胺为目的的药物疗法,含有作为多巴胺前体物质的左旋多巴(L-dopa, levodopa)的药物被用作帕金森病初期治疗的第一选择药。然而,随着病况进展,进行左旋多巴治疗的几乎所有患者中,出现帕金森症状的日内波动(motor fluctuations)、帕金森病中的左旋多巴诱发性异动症(以下也称为“PD-LID”(Parkinson's disease levodopa induced dyskinesia))、肌张力障碍(dystonia)之类的运动并发症(motor complications)。

[0004] 作为日内波动的代表性症状,已知疗效减退(wearing-off)、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象等。其中,疗效减退是如果如前述那样根据病况的进展多巴胺在突触间隙的保持能力降低,则脑内多巴胺浓度根据左旋多巴的血中浓度发生波动,其结果是因血中浓度低于安全治疗区域的左旋多巴的效果持续时间缩短而出现的症状。

[0005] PD-LID在左旋多巴治疗开始后5年中的发病频率为30~50%,随着病况进展而上升,在治疗开始后10年达到50~100%。作为PD-LID的代表性症状,已知剂峰异动症(peak-dose dyskinesia),是在左旋多巴血中浓度高的时期在面部、舌、颈部、四肢、躯干等出现的不随意运动。

[0006] 专利文献1中有涉及坦度螺酮的透皮吸收剂的公开内容。

现有技术文献

专利文献

[0007] 专利文献1:日本特开平11-228414号公报

发明内容

用于解决课题的手段

[0008] 本发明人等进行深入研究的结果发现,坦度螺酮或其药学上可接受的盐兼具在帕金森病的左旋多巴施与时等各种情况下抑制纹状体的突触间隙的多巴胺量的急剧增加的作用和延迟随时间减少的作用,发现能够提供在帕金森病的左旋多巴治疗中观察到的运动并发症(motor complications)的优选的治疗、改善、进展抑制(delay或suppression)和预

防的技术。此外,发现通过非经口施与(例如透皮施与、皮内施与、皮下施与、肌肉内施与等)坦度螺酮,与经口施与相比,在帕金森病中观察到的运动并发症(motor complications)的改善效果高,能够提供有用的治疗、改善、进展抑制和预防的技术。这些运动并发症(motor complications)改善的对象包括疗效减退(wearing-off)、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象等日内波动(motor fluctuations)、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)等帕金森病中的异动症等。

应予说明,本公开中,以左旋多巴治疗的说明为中心,但要理解针对除此之外的原因的,本公开也同样适用。

帕金森病等的治疗中,非运动症状的控制也是重要的。本公开的组合物与针对帕金森病的运动症状的其他治疗药(例如金刚烷胺缓释剂等)相比,还具有不存在异动症改善等运动并发症的治疗时对非运动症状的不良影响这一优点。根据患者,除了异动症改善、日内波动等运动并发症的改善效果之外,还能够期待非运动症状的改善。

作为上述的非运动症状,可以举出精神症状、睡眠障碍、感觉障碍、疼痛、嗅觉障碍、自主神经系统症状等。作为精神症状,可以举出抑郁、焦虑、冷漠、兴奋、易怒性、幻觉、妄想、认知功能障碍等。作为睡眠障碍,可以举出白天嗜睡、失眠、不安腿综合征、REM睡眠行为异常等。作为自主神经系统症状,可以举出便秘、排尿障碍、起立性低血压等。

本公开的组合物与帕金森病的运动症状的其他治疗药(例如金刚烷胺缓释剂等)相比,特别能够期待不使抑郁、焦虑、易怒性、不安腿综合征、REM睡眠行为异常、幻觉恶化,期待抑郁、焦虑、易怒性、不安腿综合征或REM睡眠行为异常的改善效果。

[0009] 即,本公开包括以下。

[项H1]用于治疗、改善或预防运动并发症(motor complications)的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与。

[项H1B]用于治疗、改善或预防异动症的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与。

[项H1C]用于治疗、改善或预防受试者的异动症的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与,该受试者正在接受帕金森病的药物治疗。

[项H1D]用于治疗、改善或预防受试者的异动症的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与,该受试者正在接受左旋多巴疗法。

[项H1E-1]用于减少为帕金森病患者的受试者的关时间的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与,该受试者正在接受药物治疗。

[项H1E]用于减少为帕金森病患者的受试者的关时间的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与,该受试者正在接受药物治疗。

[项H1F]用于减少为帕金森病患者的受试者的关时间、且增加开时间的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被

非经口 (parenteral) 施与, 该受试者正在接受药物治疗法。

[项H1 G] 用于在帕金森病患者中减少不起效时间(关时间)、且增加不伴有存在痛苦的 (troublesome) 异动症的开时间的组合物, 其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口 (parenteral) 施与, 该受试者正在接受药物治疗法。

[项H1H] 用于在帕金森病患者中减少不起效时间(关时间)、且增加不伴有存在痛苦的 (troublesome) 异动症的抗帕金森病作用效果时间(开时间)的组合物, 其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口 (parenteral) 施与, 该受试者正在接受左旋多巴疗法。

[项H2] 用于治疗、改善或预防帕金森病的运动并发症 (motor complications) 的组合物, 其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口 (parenteral) 施与。

[项H3] 用于治疗、改善或预防帕金森病的运动并发症 (motor complications) 的组合物, 其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口 (parenteral) 施与, 该受试者正在接受帕金森病的药物治疗法。

[项H4] 用于治疗、改善或预防帕金森病的运动并发症 (motor complications) 的组合物, 其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口 (parenteral) 施与, 该受试者正在接受选自含左旋多巴的制剂、左旋多巴的代谢酶抑制药、多巴胺受体激动剂等帕金森病的药物治疗法、和帕金森病的辅助药中的药物治疗法。

[项H5] 用于治疗、改善或预防帕金森病的运动并发症 (motor complications) 的组合物, 其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口 (parenteral) 施与, 该受试者正在接受帕金森病的多巴胺补充疗法。

[项H6] 用于治疗、改善或预防帕金森病的运动并发症 (motor complications) 的组合物, 其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口 (parenteral) 施与, 该受试者正在接受帕金森病的左旋多巴疗法。

[项H7] 用于治疗、改善或预防帕金森病的运动并发症 (motor complications) 的组合物, 其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 该坦度螺酮或其药学上可接受的盐的有效量被非经口 (parenteral) 施与, 持续保持受试者纹状体的突触间隙的多巴胺量, 抑制多巴胺量的急剧波动和/或抑制间歇性 (intermittent) 多巴胺受体刺激。

[项H8] 根据前述项中任一项所述的组合物, 其特征在于, 对前述受试者以不发生反弹症状的方式施与。

[项H9] 根据前述项中任一项所述的组合物, 其中, 前述运动并发症 (motor complications) 包括日内波动 (motor fluctuations)。

[项H10] 根据前述项中任一项所述的组合物, 其中, 前述非经口施与选自透皮施与、皮内施与、皮下施与、肌肉内施与和它们的组合。

[项H11] 根据前述项中任一项所述的组合物, 其特征在于, 前述非经口施与具有持续性, 或被持续施与。

[项H12] 根据前述项中任一项所述的组合物, 其中, 前述非经口施与包括透皮施

与。

[项H13]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述治疗、改善或预防不使帕金森病中的异动症症状恶化地改善运动并发症(motor complications)。

[项H14]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述治疗、改善或预防不使左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状恶化地改善运动并发症(motor complications)。

[项H15]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述治疗、改善或预防不使帕金森病中的异动症症状恶化地改善日内波动(motor fluctuations)。

[项H16]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述治疗、改善或预防不使左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状恶化地改善日内波动(motor fluctuations)。

[项H17]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述治疗、改善或预防不使帕金森病中的异动症症状恶化地改善运动并发症(motor complications)或日内波动(motor fluctuations)。

[项H18]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述治疗、改善或预防不发生左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)的反弹症状地改善运动并发症(motor complications)或日内波动(motor fluctuations)。

[项H19]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述日内波动(motor fluctuations)包括疗效减退(wearing-off)现象、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象、和它们的组合。

[项H20]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的治疗、改善或预防包括抗帕金森病作用效果时间(开时间)的延长、不起效时间(关时间)的缩短或它们的组合。

[项H21]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述运动并发症进一步包括帕金森病中的异动症症状。

[项H22]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述运动并发症进一步包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)。

[项H23]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,帕金森病中的异动症症状包括剂峰异动症(peak-dose dyskinesia)、双相异动症(diphasic dyskinesia)和它们的组合。

[项H24]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)包括剂峰异动症(peak-dose dyskinesia)、双相异动症(diphasic dyskinesia)和它们的组合。

[项H25]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述治疗、改善或预防不伴有异动症症状地改善日内波动(motor fluctuations)。

[项H26]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述治疗、改善或预防不伴有存在痛苦的异动症症状地改善日内波动(motor fluctuations)。

[项H27]用于实现帕金森病患者的异动症症状的改善或预防、帕金森病患者的异动症表现时间的缩短或它们的组合的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该组合物不使日内波动恶化,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项H28]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述组合物用于实现左旋多巴

诱发性异动症(PD-LID)症状的改善或预防、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)表现时间的缩短或它们的组合。

[项H29]用于实现帕金森病患者的异动症症状的改善或预防、帕金森病患者的异动症表现时间的缩短或它们的组合的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该组合物未以临床上有意义的时间以上缩短帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的抗帕金森病作用效果时间(开时间),和/或未以临床上有意义的时间以上延长不起效时间(关时间),该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项H30]根据前述项中任一项所述的组合物,前述组合物为用于实现左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状的改善或预防、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)表现时间的缩短或它们的组合的组合物,其特征在于,该组合物未以临床上有意义的时间以上缩短帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的抗帕金森病作用效果时间(开时间),和/或未以临床上有意义的时间以上延长不起效时间(关时间)。

[项H31]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述不起效时间(关时间)的缩短是临床上有意义的时间以上。

[项H32]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述不起效时间(关时间)的缩短是对于得到临床效果充分的时间。

[项H33]用于实现帕金森病中的抗帕金森病作用效果时间(开时间)的延长、不起效时间(关时间)的缩短、异动症症状的改善或预防、异动症表现时间的缩短或它们的组合的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项H34]用于实现帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的抗帕金森病作用效果时间(开时间)的延长、不起效时间(关时间)的缩短、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状的改善或预防、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)表现时间的缩短或它们的组合的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项H35]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的改善是临床上有意义的改善以上。

[项H36]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的改善是对于得到临床效果充分的水平。

[项H37]根据前述项中任一项所述的组合物,其为透皮吸收制剂。

[项H38]根据前述项中任一项所述的组合物,其作为贴付制剂而被提供。

[项H39]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述透皮吸收制剂为贴剂/贴片剂。

[项H40]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物施与量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~500mg。

[项H41]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物施与量以坦度螺酮的游离体计为每日3~250mg。

[项H42]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物递送量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~100mg。

[项H43]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物递送量以坦度螺酮的游离体计为每日1~60mg。

[项H44]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐作为透皮吸收制剂而被提供,每次的贴付面积的总计为1~100cm²。

[项H45]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐作为透皮吸收制剂而被提供,每次的贴付面积的总计为9~60cm²。

[项H46]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以每日12小时以上、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项H47]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以每日12小时以上、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.5~15ng/mL的方式被施与。

[项H48]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐单次施与后12小时至30小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项H49]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项H50]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.1~15ng/mL的方式被施与。

[项H51]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到施与后的最大血中浓度的10~100%的方式被施与。

[项H52]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度在以施与后的最大血中浓度作为100%时的最小浓度的比率达到10~95%的方式被施与,在此施与后最大血中浓度为1~15ng/mL。

[项H53]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度在以施与后的最大血中浓度作为100%时的最小浓度的比率达到10~95%的方式被施与。

[项H54]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后、稳态下的人血中(血浆中)坦度螺酮的最大血中浓度为1~15ng/mL、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度的最大浓度作为100%时的最小浓度的比率达到30~95%的方式被施与。

[项H55]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以该坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后左旋多巴施与前和施与1小时后的纹状体的[¹¹C]雷氯必利受体结合变化量(变化量B/1h)低于10%的方式被施与。

[项H56]根据前述项中任一项所述的组合物,其作为左旋多巴的助剂(adjunct)而被提供。

[项H57]根据前述项中任一项所述的组合物,其与左旋多巴以同一制剂或单独制剂组合使用。

[项H58]用于不伴有运动并发症或使其最小限度化地治疗或预防帕金森病的药物,其特征不在于,该药物包含坦度螺酮或其药学上可接受的盐、与(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂的组合,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项H59]根据前述项中任一项所述的药物,其中,前述运动并发症包括日内波动(motor fluctuations)。

[项H60]根据前述项中任一项所述的药物,其中,前述运动并发症进一步包括异动症。

[项H61]根据前述项中任一项所述的药物,其中,前述运动并发症进一步包括药剂诱发性异动症。

[项H62]根据前述项中任一项所述的药物,其中,前述运动并发症进一步包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)。

[项H63]根据前述项中任一项所述的药物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项H64]用于不伴有运动并发症或使其最小限度化地治疗或预防帕金森病的药物,其特征不在于,该药物包含(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂,该(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂与坦度螺酮或其药学上可接受的盐被组合施与,坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项H65]根据前述项中任一项所述的药物,其中,前述运动并发症包括异动症。

[项H66]根据前述项中任一项所述的药物,其中,前述运动并发症包括药剂诱发性异动症。

[项H67]根据前述项中任一项所述的药物,其中,前述运动并发症包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)。

[项H68]根据前述项中任一项所述的药物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项H69]用于改善帕金森病患者对左旋多巴治疗的应答质量的恶化的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征不在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项H70]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述改善包括日内波动(motor fluctuations)的改善。

[项H71]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述改善包括异动症的改善。

[项H72]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述改善包括药剂诱发性异动症的改善。

[项H73]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述改善包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)的改善。

[项J1]用于制造用于治疗、改善或预防运动并发症(motor complications)的药物的用途,所述药物含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,该用途的特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与。

[项J1B]用于制造用于治疗、改善或预防异动症的药物的用途,所述药物含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,该用途的特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与。

[项J1C]用于制造用于治疗、改善或预防受试者的异动症的药物的用途,所述药物含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,该用途的特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与,该受试者正在接受帕金森病的药物治疗。

[项J1D]用于制造用于治疗、改善或预防受试者的异动症的药物的用途,所述药物含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,该用途的特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与,该受试者正在接受左旋多巴疗法。

[项J1E-1]用于制造用于减少为帕金森病患者的受试者的关时间的药物的用途,所述药物含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,该用途的特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与,该受试者正在接受药物治疗。

[项J1E]用于制造用于减少为帕金森病患者的受试者的关时间的药物的用途,所述药物含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,该用途的特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与,该受试者正在接受药物治疗。

[项J1F]用于制造用于减少为帕金森病患者的受试者的关时间、且增加开时间的药物的用途,所述药物含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,该用途的特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与,该受试者正在接受药物治疗。

[项J1G]用于制造用于在帕金森病患者中减少不起效时间(关时间)、且增加不伴有存在痛苦的(troublesome)异动症的开时间的药物的用途,所述药物含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,该用途的特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与,该受试者正在接受药物治疗。

[项J1H]用于制造用于在帕金森病患者中减少不起效时间(关时间)、且增加不伴有存在痛苦的(troublesome)异动症的抗帕金森病作用效果时间(开时间)的药物的用途,所述药物含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,该用途的特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与,该受试者正在接受左旋多巴疗法。

[项J2]用于制造用于治疗、改善或预防帕金森病的运动并发症(motor complications)的药物的用途,所述药物含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,该用途的特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与。

[项J3]用于制造用于治疗、改善或预防帕金森病的运动并发症(motor complications)的药物的用途,所述药物含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,该用途的特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与,该受试者正在接受帕金森病的药物治疗。

[项J4]用于制造用于治疗、改善或预防帕金森病的运动并发症(motor complications)的药物的用途,所述药物含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,该用途的特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与,该受试者正在

接受选自含左旋多巴的制剂、左旋多巴的代谢酶抑制药、多巴胺受体激动药等帕金森病的药物疗法、和帕金森病的辅助药中的药物疗法。

[项J5]用于制造用于治疗、改善或预防帕金森病的运动并发症(motor complications)的药物的用途,所述药物含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,该用途的特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与,该受试者正在接受帕金森病的多巴胺补充疗法。

[项J6]用于制造用于治疗、改善或预防帕金森病的运动并发症(motor complications)的药物的用途,所述药物含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,该用途的特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与,该受试者正在接受帕金森病的左旋多巴疗法。

[项J7]用于制造用于治疗、改善或预防帕金森病的运动并发症(motor complications)的药物的用途,所述药物含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,该用途的特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐的有效量被非经口(parenteral)施与,持续保持受试者的纹状体的突触间隙的多巴胺量,抑制多巴胺量的急剧波动和/或抑制间歇性(intermittent)多巴胺受体刺激。

[项J8]根据前述项中任一项所述的用途,其特征不在于,对前述受试者以不发生反弹症状的方式施与。

[项J9]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述运动并发症(motor complications)包括日内波动(motor fluctuations)。

[项J10]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述非经口施与选自透皮施与、皮内施与、皮下施与、肌肉内施与和它们的组合。

[项J11]根据前述项中任一项所述的用途,其特征不在于,前述非经口施与具有持续性,或被持续施与。

[项J12]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述非经口施与包括透皮施与。

[项J13]根据前述项中任一项所述的用途,其特征不在于,前述治疗、改善或预防不使帕金森病中的异动症症状恶化地改善运动并发症(motor complications)。

[项J14]根据前述项中任一项所述的用途,其特征不在于,前述治疗、改善或预防不使左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状恶化地改善运动并发症(motor complications)。

[项J15]根据前述项中任一项所述的用途,其特征不在于,前述治疗、改善或预防不使帕金森病中的异动症症状恶化地改善日内波动(motor fluctuations)。

[项J16]根据前述项中任一项所述的用途,其特征不在于,前述治疗、改善或预防不使左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状恶化地改善日内波动(motor fluctuations)。

[项J17]根据前述项中任一项所述的用途,其特征不在于,前述治疗、改善或预防不使帕金森病中的异动症症状恶化地改善运动并发症(motor complications)或日内波动(motor fluctuations)。

[项J18]根据前述项中任一项所述的用途,其特征不在于,前述治疗、改善或预防不发生左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)的反弹症状地改善运动并发症(motor complications)或日内波动(motor fluctuations)。

[项J19]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述日内波动(motor

fluctuations) 包括疗效减退 (wearing-off) 现象、开关 (on-off) 现象、无开期 (no-on) 现象、开期延迟 (delayed on) 现象、和它们的组合。

[项J20] 根据前述项中任一项所述的用途, 其中, 前述日内波动 (motor fluctuations) 的治疗、改善或预防包括抗帕金森病作用效果时间 (开时间) 的延长、不起效时间 (关时间) 的缩短或它们的组合。

[项J21] 根据前述项中任一项所述的用途, 其中, 前述运动并发症进一步包括帕金森病中的异动症症状。

[项J22] 根据前述项中任一项所述的用途, 其中, 前述运动并发症进一步包括左旋多巴诱发性异动症 (PD-LID)。

[项J23] 根据前述项中任一项所述的用途, 其中, 帕金森病中的异动症症状包括剂峰异动症 (peak-dose dyskinesia)、双相异动症 (diphasic dyskinesia) 和它们的组合。

[项J24] 根据前述项中任一项所述的用途, 其中, 左旋多巴诱发性异动症 (PD-LID) 包括剂峰异动症 (peak-dose dyskinesia)、双相异动症 (diphasic dyskinesia) 和它们的组合。

[项J25] 根据前述项中任一项所述的用途, 其特征不在于, 前述治疗、改善或预防不伴有异动症症状地改善日内波动 (motor fluctuations)。

[项J26] 根据前述项中任一项所述的用途, 其特征不在于, 前述治疗、改善或预防不伴有存在痛苦的异动症症状地改善日内波动 (motor fluctuations)。

[项J27] 用于制造用于实现帕金森病患者的异动症症状的改善或预防、帕金森病患者的异动症表现时间的缩短或它们的组合的药物的用途, 所述药物含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐, 该用途的特征在于, 不使日内波动恶化, 该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项J28] 根据前述项中任一项所述的用途, 其中, 前述用途用于实现左旋多巴诱发性异动症 (PD-LID) 症状的改善或预防、左旋多巴诱发性异动症 (PD-LID) 表现时间的缩短或它们的组合。

[项J29] 用于制造用于实现帕金森病患者的异动症症状的改善或预防、帕金森病患者的异动症表现时间的缩短或它们的组合的药物的用途, 所述药物含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐, 其特征不在于, 该用途未以临床上有意义的时间以上缩短帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的抗帕金森病作用效果时间 (开时间), 和/或未以临床上有意义的时间以上延长不起效时间 (关时间), 该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项J30] 根据前述项中任一项所述的用途, 前述用途为用于实现左旋多巴诱发性异动症 (PD-LID) 症状的改善或预防、左旋多巴诱发性异动症 (PD-LID) 表现时间的缩短或它们的组合的用途, 其特征不在于, 该用途未以临床上有意义的时间以上缩短帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的抗帕金森病作用效果时间 (开时间), 和/或未以临床上有意义的时间以上延长不起效时间 (关时间)。

[项J31] 根据前述项中任一项所述的用途, 其中, 前述不起效时间 (关时间) 的缩短是临床上有意义的时间以上。

[项J32] 根据前述项中任一项所述的用途, 其中, 前述不起效时间 (关时间) 的缩短是对于得到临床效果充分的时间。

[项J33]用于制造用于实现帕金森病中的抗帕金森病作用效果时间(开时间)的延长、不起效时间(关时间)的缩短、异动症症状的改善或预防、异动症表现时间的缩短或它们的组合的药物的用途,所述药物含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,该用途的特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项J34]用于制造用于实现帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的抗帕金森病作用效果时间(开时间)的延长、不起效时间(关时间)的缩短、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状的改善或预防、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)表现时间的缩短或它们的组合的药物的用途,所述药物含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,该用途的特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项J35]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的改善是临床上有意义的改善以上。

[项J36]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的改善是对于得到临床效果充分的水平。

[项J37]根据前述项中任一项所述的用途,其为透皮吸收制剂。

[项J38]根据前述项中任一项所述的用途,其中,其作为贴付制剂而被提供。

[项J39]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述透皮吸收制剂为贴剂/贴片剂。

[项J40]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物施与量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~500mg。

[项J41]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物施与量以坦度螺酮的游离体计为每日3~250mg。

[项J42]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物递送量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~100mg。

[项J43]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物递送量以坦度螺酮的游离体计为每日1~60mg。

[项J44]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐作为透皮吸收制剂而被提供,每次的贴付面积的总计为1~100cm²。

[项J45]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐作为透皮吸收制剂而被提供,每次的贴付面积的总计为9~60cm²。

[项J46]根据前述项中任一项所述的用途,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以每日12小时以上、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项J47]根据前述项中任一项所述的用途,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以每日12小时以上、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.5~15ng/mL的方式被施与。

[项J48]根据前述项中任一项所述的用途,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐单次施与后12小时至30小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项J49]根据前述项中任一项所述的用途,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上

可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项J50]根据前述项中任一项所述的用途,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.1~15ng/mL的方式被施与。

[项J51]根据前述项中任一项所述的用途,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到施与后的最大血中浓度的10~100%的方式被施与。

[项J52]根据前述项中任一项所述的用途,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度在以施与后的最大血中浓度作为100%时的最小浓度的比率达到10~95%的方式被施与,在此施与后最大血中浓度为1~15ng/mL。

[项J53]根据前述项中任一项所述的用途,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度在以施与后的最大血中浓度作为100%时的最小浓度的比率达到10~95%的方式被施与。

[项J54]根据前述项中任一项所述的用途,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后、稳态下的人血中(血浆中)坦度螺酮的最大血中浓度为1~15ng/mL、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度的最大浓度作为100%时的最小浓度的比率达到30~95%的方式被施与。

[项J55]根据前述项中任一项所述的用途,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以该坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后左旋多巴施与前和施与1小时后的纹状体的 $[^{11}\text{C}]$ 雷氯必利受体结合变化量(变化量B/1h)低于10%的方式被施与。

[项J56]根据前述项中任一项所述的用途,其作为左旋多巴的助剂(adjunct)而被提供。

[项J57]根据前述项中任一项所述的用途,其与左旋多巴以同一制剂或单独制剂组合使用。

[项J58]坦度螺酮或其药学上可接受的盐与(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂的组合用于制造用于不伴有运动并发症或使其最小限度化地治疗或预防帕金森病的药物的用途,该用途的特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项J59]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述运动并发症包括日内波动(motor fluctuations)。

[项J60]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述运动并发症进一步包括异动症。

[项J61]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述运动并发症进一步包括药剂诱发性异动症。

[项J62]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述运动并发症进一步包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)。

[项J63]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项J64]用于制造用于不伴有运动并发症或使其最小限度化地治疗或预防帕金森病的药物的用途,其特征在于,该药物包含(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂,该(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂与坦度螺酮或其药学上可接受的盐被组合施与,坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项J65]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述运动并发症包括异动症。

[项J66]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述运动并发症包括药剂诱发性异动症。

[项J67]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述运动并发症包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)。

[项J68]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项J69]用于改善帕金森病患者对左旋多巴治疗的应答质量的恶化的用途,含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,该用途的特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项J70]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述改善包括日内波动(motor fluctuations)的改善。

[项J71]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述改善包括异动症的改善。

[项J72]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述改善包括药剂诱发性异动症的改善。

[项J73]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述改善包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)的改善。

[项K1]用于治疗、改善或预防运动并发症(motor complications)的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与。

[项K1B]用于治疗、改善或预防异动症的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与。

[项K1C]用于治疗、改善或预防受试者的异动症的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与,该受试者正在接受帕金森病的药物治疗。

[项K1D]用于治疗、改善或预防受试者的异动症的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与,该受试者正在接受左旋多巴疗法。

[项K1E-1]用于减少为帕金森病患者的受试者的关时间的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与,该受试者正在接受药物治疗。

[项K1E]用于减少为帕金森病患者的受试者的关时间的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与,该受

试者正在接受药物疗法。

[项K1F]用于减少为帕金森病患者的受试者的关时间、且增加开时间的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口 (parenteral)施与,该受试者正在接受药物疗法。

[项K1G]用于在帕金森病患者中减少不起效时间(关时间)、且增加不伴有存在痛苦的 (troublesome)异动症的开时间的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口 (parenteral)施与,该受试者正在接受药物疗法。

[项K1H]用于在帕金森病患者中减少不起效时间(关时间)、且增加不伴有存在痛苦的 (troublesome)异动症的抗帕金森病作用效果时间(开时间)的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口 (parenteral)施与,该受试者正在接受左旋多巴疗法。

[项K2]用于治疗、改善或预防帕金森病的运动并发症(motor complications)的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口 (parenteral)施与。

[项K3]用于治疗、改善或预防帕金森病的运动并发症(motor complications)的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口 (parenteral)施与,该受试者正在接受帕金森病的药物疗法。

[项K4]用于治疗、改善或预防帕金森病的运动并发症(motor complications)的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口 (parenteral)施与,该受试者正在接受选自含左旋多巴的制剂、左旋多巴的代谢酶抑制剂、多巴胺受体激动药等帕金森病的药物疗法、和帕金森病的辅助药中的药物疗法。

[项K5]用于治疗、改善或预防帕金森病的运动并发症(motor complications)的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口 (parenteral)施与,该受试者正在接受帕金森病的多巴胺补充疗法。

[项K6]用于治疗、改善或预防帕金森病的运动并发症(motor complications)的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口 (parenteral)施与,该受试者正在接受帕金森病的左旋多巴疗法。

[项K7]用于治疗、改善或预防帕金森病的运动并发症(motor complications)的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐的有效量被非经口 (parenteral)施与,持续保持受试者的纹状体的突触间隙的多巴胺量,抑制多巴胺量的急剧波动和/或抑制间歇性(intermittent)多巴胺受体刺激。

[项K8]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,对前述受试者以不发生反弹症状的方式施与。

[项K9]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述运动并发症(motor complications)包括日内波动(motor fluctuations)。

[项K10]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述非经口施与选自透皮施与、皮内施与、皮下施与、肌肉内施与和它们的组合。

[项K11]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述非经口施与具有持续性,或被持续施与。

[项K12]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述非经口施与包括透皮施与。

[项K13]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述治疗、改善或预防不使帕金森病中的异动症症状恶化地改善运动并发症(motor complications)。

[项K14]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述治疗、改善或预防不使左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状恶化地改善运动并发症(motor complications)。

[项K15]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述治疗、改善或预防不使帕金森病中的异动症症状恶化地改善日内波动(motor fluctuations)。

[项K16]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述治疗、改善或预防不使左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状恶化地改善日内波动(motor fluctuations)。

[项K17]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述治疗、改善或预防不使帕金森病中的异动症症状恶化地改善运动并发症(motor complications)或日内波动(motor fluctuations)。

[项K18]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述治疗、改善或预防不发生左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)的反弹症状地改善运动并发症(motor complications)或日内波动(motor fluctuations)。

[项K19]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述日内波动(motor fluctuations)包括疗效减退(wearing-off)现象、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象、和它们的组合。

[项K20]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的治疗、改善或预防包括抗帕金森病作用效果时间(开时间)的延长、不起效时间(关时间)的缩短或它们的组合。

[项K21]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述运动并发症进一步包括帕金森病中的异动症症状。

[项K22]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述运动并发症进一步包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)。

[项K23]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,帕金森病中的异动症症状包括剂峰异动症(peak-dose dyskinesia)、双相异动症(diphasic dyskinesia)和它们的组合。

[项K24]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)包括剂峰异动症(peak-dose dyskinesia)、双相异动症(diphasic dyskinesia)和它们的组合。

[项K25]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述治疗、改善或预防不伴有异动症症状地改善日内波动(motor fluctuations)。

[项K26]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在

于,前述治疗、改善或预防不伴有存在痛苦的异动症症状地改善日内波动(motor fluctuations)。

[项K27]用于实现帕金森病患者的异动症症状的改善或预防、帕金森病患者的异动症表现时间的缩短或它们的组合的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐不使日内波动恶化,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项K28]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐用于实现左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状的改善或预防、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)表现时间的缩短或它们的组合。

[项K29]用于实现帕金森病患者的异动症症状的改善或预防、帕金森病患者的异动症表现时间的缩短或它们的组合的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐未以临床上有意义的时间以上缩短帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的抗帕金森病作用效果时间(开时间),和/或未以临床上有意义的时间以上延长不起效时间(关时间),该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项K30]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐用于实现左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状的改善或预防、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)表现时间的缩短或它们的组合,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐未以临床上有意义的时间以上缩短帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的抗帕金森病作用效果时间(开时间),和/或未以临床上有意义的时间以上延长不起效时间(关时间)。

[项K31]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述不起效时间(关时间)的缩短是临床上有意义的时间以上。

[项K32]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述不起效时间(关时间)的缩短是对于得到临床效果充分的时间。

[项K33]用于实现帕金森病中的抗帕金森病作用效果时间(开时间)的延长、不起效时间(关时间)的缩短、异动症症状的改善或预防、异动症表现时间的缩短或它们的组合的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项K34]用于实现帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的抗帕金森病作用效果时间(开时间)的延长、不起效时间(关时间)的缩短、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状的改善或预防、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)表现时间的缩短或它们的组合的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项K35]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的改善是临床上有意义的改善以上。

[项K36]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的改善是对于得到临床效果充分的水平。

[项K37]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其为透皮吸收制剂。

[项K38]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,其作

为贴付制剂而被提供。

[项K39]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述透皮吸收制剂为贴剂/贴片剂。

[项K40]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物施与量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~500mg。

[项K41]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物施与量以坦度螺酮的游离体计为每日3~250mg。

[项K42]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物递送量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~100mg。

[项K43]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物递送量以坦度螺酮的游离体计为每日1~60mg。

[项K44]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐作为透皮吸收制剂而被提供,每次的贴付面积的总计为1~100cm²。

[项K45]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐作为透皮吸收制剂而被提供,每次的贴付面积的总计为9~60cm²。

[项K46]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以每日12小时以上、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项K47]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以每日12小时以上、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.5~15ng/mL的方式被施与。

[项K48]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐单次施与后12小时至30小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项K49]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项K50]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.1~15ng/mL的方式被施与。

[项K51]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到施与后的最大血中浓度的10~100%的方式被施与。

[项K52]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8

小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度在以施与后的最大血中浓度作为100%时的最小浓度的比率达到10~95%的方式被施与,在此施与后最大血中浓度为1~15ng/mL。

[项K53]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度在以施与后的最大血中浓度作为100%时的最小浓度的比率达到10~95%的方式被施与。

[项K54]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后、稳态下的人血中(血浆中)坦度螺酮的最大血中浓度为1~15ng/mL、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度的最大浓度作为100%时的最小浓度的比率达到30~95%的方式被施与。

[项K55]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以该坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后左旋多巴施与前和施与1小时后的纹状体的 $[^{11}\text{C}]$ 雷氯必利受体结合变化量(变化量B/1h)低于10%的方式被施与。

[项K56]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其作为左旋多巴的助剂(adjunct)而被提供。

[项K57]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其与左旋多巴以同一制剂或单独制剂组合使用。

[项K58]坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,其为用于不伴有运动并发症或使其最小限度地治疗或预防帕金森病的坦度螺酮或其药学上可接受的盐与(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂的组合,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项K59]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述运动并发症包括日内波动(motor fluctuations)。

[项K60]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述运动并发症进一步包括异动症。

[项K61]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述运动并发症进一步包括药剂诱发性异动症。

[项K62]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述运动并发症进一步包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)。

[项K63]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项K64]用于不伴有运动并发症或使其最小限度地治疗或预防帕金森病的(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂,其特征在于,该(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂与坦度螺酮或其药学上可接受的盐被组合施与,坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项K65]根据前述项中任一项所述的(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂,其中,前述运动并发症包括异动症。

[项K66]根据前述项中任一项所述的(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂,其中,前述运动并发症包括药剂诱发性异动症。

[项K67]根据前述项中任一项所述的(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂,其中,前述运动并发症包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)。

[项K68]根据前述项中任一项所述的(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项K69]用于改善帕金森病患者对左旋多巴治疗的应答质量的恶化的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项K70]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述改善包括日内波动(motor fluctuations)的改善。

[项K71]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述改善包括异动症的改善。

[项K72]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述改善包括药剂诱发性异动症的改善。

[项K73]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述改善包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)的改善。

[项L1]用于治疗、改善或预防受试者中的运动并发症(motor complications)的方法,其包括将坦度螺酮或其药学上可接受的盐的有效量向受试者非经口(parenteral)施与。

[项L1B]用于治疗、改善或预防受试者的异动症的方法,其包括将坦度螺酮或其药学上可接受的盐的有效量向受试者非经口(parenteral)施与。

[项L1C]用于治疗、改善或预防受试者的异动症的方法,其包括将坦度螺酮或其药学上可接受的盐的有效量向受试者非经口(parenteral)施与,其特征在于,该受试者正在接受帕金森病的药物治疗。

[项L1D]用于治疗、改善或预防受试者的异动症的方法,其包括将坦度螺酮或其药学上可接受的盐的有效量向受试者非经口(parenteral)施与,其特征在于,该受试者正在接受左旋多巴疗法。

[项L1E-1]用于减少为帕金森病患者的受试者的关时间的方法,其包括将坦度螺酮或其药学上可接受的盐的有效量向受试者非经口(parenteral)施与,其特征在于,该受试者正在接受药物治疗。

[项L1E]用于减少为帕金森病患者的受试者的关时间的方法,其包括将坦度螺酮或其药学上可接受的盐的有效量向受试者非经口(parenteral)施与,其特征在于,该受试者正在接受药物治疗。

[项L1F]用于减少为帕金森病患者的受试者的关时间、且增加开时间的方法,其包括将坦度螺酮或其药学上可接受的盐的有效量向受试者非经口(parenteral)施与,其特征在于,该受试者正在接受药物治疗。

[项L1G]用于在帕金森病患者中减少不起效时间(关时间)、且增加不伴有存在痛苦的(troublesome)异动症的开时间的方法,其包括将坦度螺酮或其药学上可接受的盐的

有效量向受试者非经口 (parenteral) 施与,其特征在于,该受试者正在接受药物治疗。

[项L1H]用于在帕金森病患者中减少不起效时间(关时间)、且增加不伴有存在痛苦的(troublesome)异动症的抗帕金森病作用效果时间(开时间)的方法,其包括将坦度螺酮或其药学上可接受的盐的有效量向受试者非经口 (parenteral) 施与,其特征在于,该受试者正在接受左旋多巴疗法。

[项L2]用于治疗、改善或预防帕金森病的运动并发症(motor complications)的方法,其包括将坦度螺酮或其药学上可接受的盐的有效量向受试者非经口 (parenteral) 施与。

[项L3]用于治疗、改善或预防帕金森病的运动并发症(motor complications)的方法,其包括将坦度螺酮或其药学上可接受的盐的有效量向受试者非经口 (parenteral) 施与,其特征在于,该受试者正在接受帕金森病的药物治疗。

[项L4]用于治疗、改善或预防帕金森病的运动并发症(motor complications)的方法,其包括将坦度螺酮或其药学上可接受的盐的有效量向受试者非经口 (parenteral) 施与,其特征在于,该受试者正在接受选自含左旋多巴的制剂、左旋多巴的代谢酶抑制药、多巴胺受体激动药等帕金森病的药物治疗、和帕金森病的辅助药中的药物治疗。

[项L5]用于治疗、改善或预防帕金森病的运动并发症(motor complications)的方法,其包括将坦度螺酮或其药学上可接受的盐的有效量向受试者非经口 (parenteral) 施与,其特征在于,该受试者正在接受帕金森病的多巴胺补充疗法。

[项L6]用于治疗、改善或预防帕金森病的运动并发症(motor complications)的方法,其包括将坦度螺酮或其药学上可接受的盐的有效量向受试者非经口 (parenteral) 施与,其特征在于,该受试者正在接受帕金森病的左旋多巴疗法。

[项L7]用于治疗、改善或预防帕金森病的运动并发症(motor complications)的方法,其包括将坦度螺酮或其药学上可接受的盐的有效量向受试者非经口 (parenteral) 施与,其特征在于,持续保持受试者的纹状体的突触间隙的多巴胺量,抑制多巴胺量的急剧波动和/或抑制间歇性(intermittent)多巴胺受体刺激。

[项L8]根据前述项中任一项所述的方法,其特征在于,对前述受试者以不发生反弹症状的方式施与。

[项L9]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述运动并发症(motor complications)包括日内波动(motor fluctuations)。

[项L10]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述非经口施与选自透皮施与、皮内施与、皮下施与、肌肉内施与和它们的组合。

[项L11]根据前述项中任一项所述的方法,其特征在于,前述非经口施与具有持续性,或被持续施与。

[项L12]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述非经口施与包括透皮施与。

[项L13]根据前述项中任一项所述的方法,其特征在于,前述治疗、改善或预防不使帕金森病中的异动症症状恶化地改善运动并发症(motor complications)。

[项L14]根据前述项中任一项所述的方法,其特征在于,前述治疗、改善或预防不使左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状恶化地改善运动并发症(motor complications)。

[项L15]根据前述项中任一项所述的方法,其特征在于,前述治疗、改善或预防不

使帕金森病中的异动症症状恶化地改善日内波动(motor fluctuations)。

[项L16]根据前述项中任一项所述的方法,其特征在于,前述治疗、改善或预防不使左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状恶化地改善日内波动(motor fluctuations)。

[项L17]根据前述项中任一项所述的方法,其特征在于,前述治疗、改善或预防不使帕金森病中的异动症症状恶化地改善运动并发症(motor complications)或日内波动(motor fluctuations)。

[项L18]根据前述项中任一项所述的方法,其特征在于,前述治疗、改善或预防不发生左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)的反弹症状地改善运动并发症(motor complications)或日内波动(motor fluctuations)。

[项L19]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述日内波动(motor fluctuations)包括疗效减退(wearing-off)现象、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象、和它们的组合。

[项L20]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的治疗、改善或预防包括抗帕金森病作用效果时间(开时间)的延长、不起效时间(关时间)的缩短或它们的组合。

[项L21]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述运动并发症进一步包括帕金森病中的异动症症状。

[项L22]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述运动并发症进一步包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)。

[项L23]根据前述项中任一项所述的方法,其中,帕金森病中的异动症症状包括剂峰异动症(peak-dose dyskinesia)、双相异动症(diphasic dyskinesia)和它们的组合。

[项L24]根据前述项中任一项所述的方法,其中,左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)包括剂峰异动症(peak-dose dyskinesia)、双相异动症(diphasic dyskinesia)和它们的组合。

[项L25]根据前述项中任一项所述的方法,其特征在于,前述治疗、改善或预防不伴有异动症症状地改善日内波动(motor fluctuations)。

[项L26]根据前述项中任一项所述的方法,其特征在于,前述治疗、改善或预防不伴有存在痛苦的异动症症状地改善日内波动(motor fluctuations)。

[项L27]用于实现帕金森病患者的异动症症状的改善或预防、帕金森病患者的异动症表现时间的缩短或它们的组合的方法,其包括将坦度螺酮或其药学上可接受的盐的有效量向受试者非经口(parenteral)施与,其特征在于,该方法不使日内波动恶化。

[项L28]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述方法用于实现左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状的改善或预防、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)表现时间的缩短或它们的组合。

[项L29]用于实现帕金森病患者的异动症症状的改善或预防、帕金森病患者的异动症表现时间的缩短或它们的组合的方法,其包括将坦度螺酮或其药学上可接受的盐的有效量向受试者非经口(parenteral)施与,其特征在于,该方法未以临床上有意义的时间以上缩短帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的抗帕金森病作用效果时间(开时间),和/或未以临床上有意义的时间以上延长不起效时间(关时间)。

[项L30]根据前述项中任一项所述的方法,前述方法用于实现左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状的改善或预防、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)表现时间的缩短或它们的组合,其特征在于,该方法未以临床上有意义的时间以上缩短帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的抗帕金森病作用效果时间(开时间),和/或未以临床上有意义的时间以上延长不起效时间(关时间)。

[项L31]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述不起效时间(关时间)的缩短是临床上有意义的时间以上。

[项L32]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述不起效时间(关时间)的缩短是对于得到临床效果充分的时间。

[项L33]用于实现帕金森病中的抗帕金森病作用效果时间(开时间)的延长、不起效时间(关时间)的缩短、异动症症状的改善或预防、异动症表现时间的缩短或它们的组合的方法,其包括将坦度螺酮或其药学上可接受的盐的有效量向受试者非经口(parenteral)施与。

[项L34]用于实现帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的抗帕金森病作用效果时间(开时间)的延长、不起效时间(关时间)的缩短、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状的改善或预防、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)表现时间的缩短或它们的组合的方法,其包括将坦度螺酮或其药学上可接受的盐的有效量向受试者非经口(parenteral)施与。

[项L35]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的改善是临床上有意义的改善以上。

[项L36]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的改善是对于得到临床效果充分的水平。

[项L37]根据前述项中任一项所述的方法,其中,其为透皮吸收制剂。

[项L38]根据前述项中任一项所述的方法,其中,其作为贴付制剂而被提供。

[项L39]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述透皮吸收制剂为贴剂/贴片剂。

[项L40]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物施与量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~500mg。

[项L41]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物施与量以坦度螺酮的游离体计为每日3~250mg。

[项L42]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物递送量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~100mg。

[项L43]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物递送量以坦度螺酮的游离体计为每日1~60mg。

[项L44]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐作为透皮吸收制剂而被提供,每次的贴付面积的总计为1~100cm²。

[项L45]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐作为透皮吸收制剂而被提供,每次的贴付面积的总计为9~60cm²。

[项L46]根据前述项中任一项所述的方法,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以每日12小时以上、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式

被施与。

[项L47]根据前述项中任一项所述的方法,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以每日12小时以上、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.5~15ng/mL的方式被施与。

[项L48]根据前述项中任一项所述的方法,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐单次施与后12小时至30小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项L49]根据前述项中任一项所述的方法,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项L50]根据前述项中任一项所述的方法,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.1~15ng/mL的方式被施与。

[项L51]根据前述项中任一项所述的方法,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到施与后的最大血中浓度的10~100%的方式被施与。

[项L52]根据前述项中任一项所述的方法,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度在以施与后的最大血中浓度作为100%时的最小浓度的比率达到10~95%的方式被施与,在此施与后最大血中浓度为1~15ng/mL。

[项L53]根据前述项中任一项所述的方法,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度在以施与后的最大血中浓度作为100%时的最小浓度的比率达到10~95%的方式被施与。

[项L54]根据前述项中任一项所述的方法,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后、稳态下的人血中(血浆中)坦度螺酮的最大血中浓度为1~15ng/mL、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度的最大浓度作为100%时的最小浓度的比率达到30~95%的方式被施与。

[项L55]根据前述项中任一项所述的方法,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以该坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后左旋多巴施与前和施与1小时后的纹状体的¹¹C]雷氯必利受体结合变化量(变化量B/1h)低于10%的方式被施与。

[项L56]根据前述项中任一项所述的方法,其作为左旋多巴的助剂(adjunct)而被提供。

[项L57]根据前述项中任一项所述的方法,其与左旋多巴以同一制剂或单独制剂组合使用。

[项L58]用于不伴有运动并发症或使其最小限度化地治疗或预防帕金森病的方法,其特征在于,该方法包含施与有效量的坦度螺酮或其药学上可接受的盐、与(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂的组合,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项L59]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述运动并发症包括日内波动(motor fluctuations)。

[项L60]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述运动并发症进一步包括异动症。

[项L61]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述运动并发症进一步包括药剂诱发性异动症。

[项L62]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述运动并发症进一步包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)。

[项L63]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项L64]用于不伴有运动并发症或使其最小限度化地治疗或预防帕金森病的方法,其特征在于,该方法包含施与(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂,该(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂与坦度螺酮或其药学上可接受的盐被组合施与,坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项L65]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述运动并发症包括异动症。

[项L66]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述运动并发症包括药剂诱发性异动症。

[项L67]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述运动并发症包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)。

[项L68]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项L69]用于改善帕金森病患者对左旋多巴治疗的应答质量的恶化的方法,其包括将坦度螺酮或其药学上可接受的盐的有效量向帕金森病患者非经口(parenteral)施与。

[项L70]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述改善包括日内波动(motor fluctuations)的改善。

[项L71]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述改善包括异动症的改善。

[项L72]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述改善包括药剂诱发性异动症的改善。

[项L73]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述改善包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)的改善。

[0010] [项1]用于治疗、改善或预防帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的运动并发症(motor complications)的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与。

[项2]根据项1所述的组合物,其中,前述运动并发症(motor complications)包括日内波动(motor fluctuations)。

[项3]根据项1或2所述的组合物,其中,前述非经口施与选自透皮施与、皮内施与、皮下施与、肌肉内施与和它们的组合。

[项4]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述非经口施与具有持续性,或被持续施与。

[项5]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述非经口施与包括透皮施与。

[项6]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述治疗、改善或预防不使左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状恶化地改善运动并发症(motor complications)。

[项7]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述治疗、改善或预防不使左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状恶化地改善日内波动(motor fluctuations)。

[项8]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,不发生左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)的反弹症状地改善运动并发症(motor complications)或日内波动(motor fluctuations)。

[项9]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述日内波动(motor fluctuations)包括疗效减退(wearing-off)现象、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象和它们的组合。

[项10]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的治疗、改善或预防包括抗帕金森病作用效果时间(开时间)的延长、不起效时间(关时间)的缩短或它们的组合。

[项11]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述运动并发症进一步包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)。

[项12]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)包括剂峰异动症(peak-dose dyskinesia)、双相异动症(diphasic dyskinesia)和它们的组合。

[项13]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述治疗、改善或预防不伴有异动症症状地改善日内波动(motor fluctuations)。

[项14]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述治疗、改善或预防不伴有存在痛苦的异动症症状地改善日内波动(motor fluctuations)。

[项15]用于实现左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状的改善或预防、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)表现时间的缩短或它们的组合的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该组合物不使日内波动恶化,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项16]用于实现左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状的改善或预防、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)表现时间的缩短或它们的组合的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该组合物未以临床上有意义的时间以上缩短帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的抗帕金森病作用效果时间(开时间),和/或未以临床上有意义的时间以上延长不起效时间(关时间),该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项17]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述不起效时间(关时间)的缩短是临床上有意义的时间以上。

[项18]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述不起效时间(关时间)的缩短是对于得到临床效果充分的时间。

[项19]用于实现帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的抗帕金森病作用效果时间(开时间)的延长、不起效时间(关时间)的缩短、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状的改善或预防、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)表现时间的缩短或它们的组合的组合物,其含有坦

度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项20]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的改善是临床上有意义的改善以上。

[项21]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的改善是对于得到临床效果充分的水平。

[项22]根据前述项中任一项所述的组合物,其为透皮吸收制剂。

[项23]根据前述项中任一项所述的组合物,其作为贴付制剂而被提供。

[项24]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述透皮吸收制剂为贴剂/贴片剂。

[项25]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物施与量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~180mg。

[项26]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物递送量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~20mg。

[项27]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐作为透皮吸收制剂而被提供,每次的贴付面积的总计为1~100cm²。

[项28]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以每日12小时以上、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项29]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项30]根据前述项中任一项所述的组合物,其作为左旋多巴的助剂(adjunct)而被提供。

[项31]根据前述项中任一项所述的组合物,其与左旋多巴以同一制剂或单独制剂组合使用。

[项32]用于不伴有运动并发症或使其最小限度化地治疗或预防帕金森病的药物,其特征在于,该药物包含坦度螺酮或其药学上可接受的盐、与(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂的组合,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项33]根据前述项中任一项所述的药物,其中,前述运动并发症包括日内波动(motor fluctuations)。

[项34]根据前述项中任一项所述的药物,其中,前述运动并发症进一步包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)。

[项35]根据前述项中任一项所述的药物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项36]用于不伴有运动并发症或使其最小限度化地治疗或预防帕金森病的药物,其特征在于,该药物包含(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂,该(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂与坦度螺酮或其药学上可接受的盐被组合施与,坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项37]根据前述项中任一项所述的药物,其中,前述运动并发症进一步包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)。

[项38]根据前述项中任一项所述的药物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项39]用于改善帕金森病患者对左旋多巴治疗的应答质量的恶化的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项40]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述改善包括日内波动(motor fluctuations)的改善。

[项41]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述改善包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)的改善。

[项42]前述项中任一项所述的药物或组合物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐为坦度螺酮的游离体。

[项1A]用于治疗、改善或预防帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的日内波动(motor fluctuations)的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该组合物被以非经口施与的方式施与。

[项2A]根据项1A所述的组合物,其中,前述非经口施与选自透皮施与、皮内施与、皮下施与、肌肉内施与和它们的组合。

[项3A]根据项1A或2A中任一项所述的组合物,其特征在于,前述非经口施与具有持续性,或被持续施与。

[项4A]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述非经口施与的血中浓度的波动少。

[项5A]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述非经口施与包括透皮施与。

[项6A]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述治疗、改善或预防不使异动症恶化地改善日内波动(motor fluctuations)。

[项7A]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述帕金森症状的日内波动(motor fluctuations)包括疗效减退(wearing-off)现象、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象、和它们的组合。

[项8A]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的治疗、改善或预防包括抗帕金森病作用效果时间(开时间)的延长、不起效时间(关时间)的缩短或它们的组合。

[项9A]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述关时间的缩短是临床上有意义的时间以上。

[项10A]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述关时间的缩短是对于得到临床效果充分的时间。

[项11A]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的改善是临床上有意义的改善以上。

[项12A]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的改善是对于得到临床效果充分的水平。

[项13A]根据前述项中任一项所述的组合物,其为透皮吸收制剂。

[项14A]根据前述项中任一项所述的组合物,其作为贴付制剂而被提供。

[项15A]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述透皮吸收制剂为贴剂/贴片剂。

[项16A]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物施与量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~180mg。

[项17A]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物递送量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~20mg。

[项18A]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐作为透皮吸收制剂而被提供,每次的贴付面积的总计为1~100cm²。

[项19A]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以每日12小时以上、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项20A]根据前述项中任一项所述的组合物,其进一步用于治疗、改善或预防左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)。

[项21A]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)包括剂峰异动症(peak-dose dyskinesia)、双相异动症(diphasic dyskinesia)和它们的组合。

[项22A]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项23A]根据前述项中任一项所述的组合物,其作为左旋多巴的助剂(adjunct)而被提供。

[项24A]根据前述项中任一项所述的组合物,其与左旋多巴以同一制剂或单独制剂组合使用。

[项25A]用于不伴有日内波动(motor fluctuations)或使其最小限度化地治疗或预防帕金森病的药物,该药物包含坦度螺酮或其药学上可接受的盐、与(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂的组合。

[项26A]根据前述项中任一项所述的药物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项27A]用于不伴有日内波动(motor fluctuations)或使其最小限度化地治疗或预防帕金森病的药物,其特征在于,该药物包含(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂,该(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂与坦度螺酮或其药学上可接受的盐被组合施与。

[项28A]根据前述项中任一项所述的药物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项29A]用于改善帕金森病患者对左旋多巴治疗的应答质量的恶化的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该改善包括日内波动(motorfluctuations)的改善。

[项30A]前述项中任一项所述的药物或组合物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐为坦度螺酮的游离体。

[项A1]用于治疗、改善或预防帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的运动并发症(motor complications)的方法,其包括将坦度螺酮或其药学上可接受的盐的有效量向受试者非经口(parenteral)施与的步骤。

[项A2]根据项A1所述的方法,其中,前述运动并发症(motor complications)包括日内波动(motor fluctuations)。

[项A3]根据项A1或A2所述的方法,其中,前述非经口施与选自透皮施与、皮内施与、皮下施与、肌肉内施与和它们的组合。

[项A4]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述非经口施与具有持续性,或被持续施与。

[项A5]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述非经口施与包括透皮施与。

[项A6]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述治疗、改善或预防不使左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状恶化地改善运动并发症(motor complications)。

[项A7]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述治疗、改善或预防不使左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状恶化地改善日内波动(motor fluctuations)。

[项A8]根据前述项中任一项所述的方法,其中,不发生左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)的反弹症状地改善运动并发症(motor complications)或日内波动(motor fluctuations)。

[项A9]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述日内波动(motor fluctuations)包括疗效减退(wearing-off)现象、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象、和它们的组合。

[项A10]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的治疗、改善或预防包括抗帕金森病作用效果时间(开时间)的延长、不起效时间(关时间)的缩短或它们的组合。

[项A11]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述运动并发症进一步包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)。

[项A12]根据前述项中任一项所述的方法,其中,左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)包括剂峰异动症(peak-dose dyskinesia)、双相异动症(diphasic dyskinesia)和它们的组合。

[项A13]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述治疗、改善或预防不伴有异动症症状地改善日内波动(motor fluctuations)。

[项A14]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述治疗、改善或预防不伴有存在痛苦的异动症症状地改善日内波动(motor fluctuations)。

[项A15]用于实现左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状的改善或预防、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)表现时间的缩短或它们的组合的方法,其包括将坦度螺酮或其药学上可接受的盐的有效量非经口(parenteral)施与,该方法不使日内波动恶化。

[项A16]用于实现左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状的改善或预防、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)表现时间的缩短或它们的组合的方法,其包括将坦度螺酮或其药学

上可接受的盐的有效量非经口施与,该方法未以临床上有意义的时间以上缩短帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的抗帕金森病作用效果时间(开时间),和/或未以临床上有意义的时间以上延长不起效时间(关时间)。

[项A17]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述不起效时间(关时间)的缩短是临床上有意义的时间以上。

[项A18]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述不起效时间(关时间)的缩短是对于得到临床效果充分的时间。

[项A19]用于实现帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的抗帕金森病作用效果时间(开时间)的延长、不起效时间(关时间)的缩短、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状的改善或预防、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)表现时间的缩短或它们的组合的方法,其包括将坦度螺酮或其药学上可接受的盐的有效量非经口施与。

[项A20]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的改善是临床上有意义的改善以上。

[项A21]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的改善是对于得到临床效果充分的水平。

[项A22]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐作为透皮吸收制剂而被提供。

[项A23]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐作为贴付制剂而被提供。

[项A24]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述透皮吸收制剂为贴剂/贴片剂。

[项A25]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物施与量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~180mg。

[项A26]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物递送量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~20mg。

[项A27]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐作为透皮吸收制剂而被提供,每次的贴付面积的总计为1~100cm²。

[项A28]根据前述项中任一项所述的方法,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以每日12小时以上、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项A29]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项A30]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐作为左旋多巴的助剂(adjunct)而被提供。

[项A31]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与左旋多巴以同一制剂或单独制剂组合使用。

[项A32]用于不伴有运动并发症或使其最小限度化地治疗或预防帕金森病的方法,其包括施与有效量的坦度螺酮或其药学上可接受的盐、与有效量的(1)左旋多巴、或(2)

左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂的组合,坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。[项A33]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述运动并发症包括日内波动(motor fluctuations)。

[项A34]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述运动并发症进一步包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)。

[项A35]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项A36]用于不伴有运动并发症或使其最小程度地治疗或预防帕金森病的方法,其包括将有效量的(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂与坦度螺酮或其药学上可接受的盐组合施与,坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项A37]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述运动并发症进一步包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)。

[项A38]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项A39]用于改善帕金森病患者对左旋多巴治疗的应答质量的恶化的方法,其包括将坦度螺酮或其药学上可接受的盐的有效量非经口施与。

[项A40]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述改善包括日内波动(motor fluctuations)的改善。

[项A41]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述改善包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)的改善。

[项A42]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐为坦度螺酮的游离体。

[项A1A]用于治疗、改善或预防受试者中的帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的日内波动(motor fluctuations)的方法,其包括将坦度螺酮或其药学上可接受的盐的有效量向受试者非经口(parenteral)施与。

[项A2A]根据项A1A所述的方法,其中,前述非经口施与选自透皮施与、皮内施与、皮下施与、肌肉内施与和它们的组合。

[项A3A]根据项A1A或A2A中任一项所述的方法,其特征在于,前述非经口施与具有持续性,或被持续施与。

[项A4A]根据前述项中任一项所述的方法,其特征在于,前述非经口施与的血中浓度的波动少。

[项A5A]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述非经口施与包括透皮施与。

[项A6A]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述治疗、改善或预防不使异动症恶化地改善日内波动(motor fluctuations)。

[项A7A]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述帕金森症状的日内波动(motor fluctuations)包括疗效减退(wearing-off)现象、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象、和它们的组合。

[项A8A]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的治疗、改善或预防包括抗帕金森病作用效果时间(开时间)的延长、不起效

时间(关时间)的缩短或它们的组合。

[项A9A]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述关时间的缩短是临床上有意义的时间以上。

[项A10A]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述关时间的缩短是对于得到临床效果充分的时间。

[项A11A]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的改善是临床上有意义的改善以上。

[项A12A]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的改善是对于得到临床效果充分的水平。

[项A13A]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐作为透皮吸收制剂而被提供。

[项A14A]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐作为贴付制剂而被提供。

[项A15A]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述透皮吸收制剂为贴剂/贴片剂。

[项A16A]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物施与量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~180mg。

[项A17A]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物递送量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~20mg。

[项A18A]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐作为透皮吸收制剂而被提供,每次的贴付面积的总计为1~100cm²。

[项A19A]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以每日12小时以上、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项A20A]根据前述项中任一项所述的方法,其进一步用于治疗、改善或预防左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)。

[项A21A]根据前述项中任一项所述的方法,其中,左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)包括剂峰异动症(peak-dose dyskinesia)、双相异动症(diphasic dyskinesia)和它们的组合。

[项A22A]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项A23A]根据前述项中任一项所述的方法,其中,其作为左旋多巴的助剂(adjunct)而被提供。

[项A24A]根据前述项中任一项所述的方法,其与左旋多巴以同一制剂或单独制剂组合使用。

[项A25A]用于不伴有日内波动(motor fluctuations)或使其最小限度化地治疗或预防受试者中的帕金森病的方法,其包括将有效量的坦度螺酮或其药学上可接受的盐、与(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂的组合向受试者施与。

[项A26A]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项A27A]用于不伴有日内波动(motor fluctuations)或使其最小限度地治疗或预防帕金森病的方法,其包括有效量的(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂,其包括将该(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂与坦度螺酮或其药学上可接受的盐组合施与。

[项A28A]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项A29A]用于改善帕金森病患者对左旋多巴治疗的应答质量的恶化的方法,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该改善包括日内波动(motor fluctuations)的改善。

[项A30A]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐为坦度螺酮的游离体。

[项B1]坦度螺酮或其药学上可接受的盐用于制造用于治疗、改善或预防帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的运动并发症(motor complications)的药物的用途,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与。

[项B2]根据项B1所述的用途,其中,前述运动并发症(motor complications)包括日内波动(motor fluctuations)。

[项B3]根据项B1或B2所述的用途,其中,前述非经口施与选自透皮施与、皮内施与、皮下施与、肌肉内施与和它们的组合。

[项B4]根据前述项中任一项所述的用途,其特征在于,前述非经口施与具有持续性,或被持续施与。

[项B5]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述非经口施与包括透皮施与。

[项B6]根据前述项中任一项所述的用途,其特征在于,前述治疗、改善或预防不使左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状恶化地改善运动并发症(motor complications)。

[项B7]根据前述项中任一项所述的用途,其特征在于,前述治疗、改善或预防不使左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状恶化地改善日内波动(motor fluctuations)。

[项B8]根据前述项中任一项所述的用途,其特征在于,不发生左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)的反弹症状地改善运动并发症(motor complications)或日内波动(motor fluctuations)。

[项B9]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述日内波动(motor fluctuations)包括疗效减退(wearing-off)现象、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象、和它们的组合。

[项B10]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的治疗、改善或预防包括抗帕金森病作用效果时间(开时间)的延长、不起效时间(关时间)的缩短或它们的组合。

[项B11]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述运动并发症进一步包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)。

[项B12]根据前述项中任一项所述的用途,其中,左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)

包括剂峰异动症(peak-dose dyskinesia)、双相异动症(diphasic dyskinesia)和它们的组合。

[项B13]根据前述项中任一项所述的用途,其特征在于,前述治疗、改善或预防不伴有异动症症状地改善日内波动(motor fluctuations)。

[项B14]根据前述项中任一项所述的用途,其特征在于,前述治疗、改善或预防不伴有存在痛苦的异动症症状地改善日内波动(motor fluctuations)。

[项B15]坦度螺酮或其药学上可接受的盐用于制造用于实现左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状的改善或预防、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)表现时间的缩短或它们的组合的药物的用途,其特征在于,该药物不使日内波动恶化,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项B16]坦度螺酮或其药学上可接受的盐用于制造用于实现左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状的改善或预防、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)表现时间的缩短或它们的组合的药物的用途,其特征在于,该药物未以临床上有意义的时间以上缩短帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的抗帕金森病作用效果时间(开时间),和/或未以临床上有意义的时间以上延长不起效时间(关时间),该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项B17]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述不起效时间(关时间)的缩短是临床上有意义的时间以上。

[项B18]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述不起效时间(关时间)的缩短是对于得到临床效果充分的时间。

[项B19]坦度螺酮或其药学上可接受的盐用于制造用于实现帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的抗帕金森病作用效果时间(开时间)的延长、不起效时间(关时间)的缩短、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状的改善或预防、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)表现时间的缩短或它们的组合的药物的用途,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项B20]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的改善是临床上有意义的改善以上。

[项B21]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的改善是对于得到临床效果充分的水平。

[项B22]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述药物作为透皮吸收制剂而被提供。

[项B23]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述药物作为贴付制剂而被提供。

[项B24]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述透皮吸收制剂为贴剂/贴片剂。

[项B25]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物施与量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~180mg。

[项B26]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物递送量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~20mg。

[项B27]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受

的盐作为透皮吸收制剂而被提供,每次的贴付面积的总计为1~100cm²。

[项B28]根据前述项中任一项所述的用途,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以每日12小时以上、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项B29]根据前述项中任一项所述的用途,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项B30]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述药物作为左旋多巴的助剂(adjunct)而被提供。

[项B31]根据前述项中任一项所述的用途,前述药物与左旋多巴以同一制剂或单独制剂组合使用。

[项B32]坦度螺酮或其药学上可接受的盐与(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂的组合用于制造用于不伴有运动并发症或使其最小限度化地治疗或预防帕金森病的药物的用途,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项B33]根据前述项中任一项所述的药物,其中,前述运动并发症包括日内波动(motor fluctuations)。

[项B34]根据前述项中任一项所述的药物,其中,前述运动并发症进一步包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)。

[项B35]根据前述项中任一项所述的药物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项B36] (1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂用于制造用于不伴有运动并发症或使其最小限度化地治疗或预防帕金森病的药物的用途,其特征在于,该(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂与坦度螺酮或其药学上可接受的盐被组合施与,坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项B37]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述运动并发症进一步包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)。

[项B38]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项B39]坦度螺酮或其药学上可接受的盐用于制造用于改善帕金森病患者对左旋多巴治疗的应答质量的恶化的药物的用途,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项B40]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述改善包括日内波动(motor fluctuations)的改善。

[项B41]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述改善包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)的改善。

[项B42]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐为坦度螺酮的游离体。

[项B1A]用于制造用于治疗、改善或预防帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的日内

波动(motor fluctuations)的药物的用途,含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该用途被以非经口施与的方式施与。

[项B2A]根据项B1A所述的用途,其中,前述非经口施与选自透皮施与、皮内施与、皮下施与、肌肉内施与和它们的组合。

[项B3A]根据项B1A或B2A中任一项所述的用途,其特征在于,前述非经口施与具有持续性,或被持续施与。

[项B4A]根据前述项中任一项所述的用途,其特征在于,前述非经口施与的血中浓度的波动少。

[项B5A]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述非经口施与包括透皮施与。

[项B6A]根据前述项中任一项所述的用途,其特征在于,前述治疗、改善或预防不使异动症恶化地改善日内波动(motor fluctuations)。

[项B7A]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述帕金森症状的日内波动(motor fluctuations)包括疗效减退(wearing-off)现象、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象、和它们的组合。

[项B8A]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的治疗、改善或预防包括抗帕金森病作用效果时间(开时间)的延长、不起效时间(关时间)的缩短或它们的组合。

[项B9A]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述关时间的缩短是临床上有意义的时间以上。

[项B10A]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述关时间的缩短是对于得到临床效果充分的时间。

[项B11A]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的改善是临床上有意义的改善以上。

[项B12A]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的改善是对于得到临床效果充分的水平。

[项B13A]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述药物作为透皮吸收制剂而被提供。

[项B14A]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述药物作为贴付制剂而被提供。

[项B15A]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述透皮吸收制剂为贴剂/贴片剂。

[项B16A]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物施与量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~180mg。

[项B17A]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物递送量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~20mg。

[项B18A]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐作为透皮吸收制剂而被提供,每次的贴付面积的总计为1~100cm²。

[项B19A]根据前述项中任一项所述的用途,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以每日12小时以上、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方

式被施与。

[项B20A]根据前述项中任一项所述的用途,其进一步用于治疗、改善或预防左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)。

[项B21A]根据前述项中任一项所述的用途,其中,左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)包括剂峰异动症(peak-dose dyskinesia)、双相异动症(diphasic dyskinesia)和它们的组合。

[项B22A]根据前述项中任一项所述的用途,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项B23A]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述药物作为左旋多巴的助剂(adjunct)而被提供。

[项B24A]根据前述项中任一项所述的用途,前述药物与左旋多巴以同一制剂或单独制剂组合使用。

[项B25A]坦度螺酮或其药学上可接受的盐与(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂的组合用于制造用于不伴有日内波动(motor fluctuations)或使其最小限度化地治疗或预防帕金森病的药物的用途。

[项B26A]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项B27A]坦度螺酮或其药学上可接受的盐与(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂的组合用于制造用于不伴有日内波动(motor fluctuations)或使其最小限度化地治疗或预防帕金森病的药物的用途,其特征在于,该(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂与坦度螺酮或其药学上可接受的盐被组合施与。

[项B28A]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项B29A]坦度螺酮或其药学上可接受的盐用于制造用于改善帕金森病患者对左旋多巴治疗的应答质量的恶化的药物的用途,该改善包括日内波动(motor fluctuations)的改善。

[项B30A]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐为坦度螺酮的游离体。

[项C1]用于治疗、改善或预防帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的运动并发症(motor complications)的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口(parenteral)施与。

[项C2]根据项C1所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述运动并发症(motor complications)包括日内波动(motor fluctuations)。

[项C3]根据项C1或C2所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述非经口施与选自透皮施与、皮内施与、皮下施与、肌肉内施与和它们的组合。

[项C4]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述非经口施与具有持续性,或被持续施与。

[项C5]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述

非经口施与包括透皮施与。

[项C6]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述治疗、改善或预防不使左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状恶化地改善运动并发症(motor complications)。

[项C7]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述治疗、改善或预防不使左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状恶化地改善日内波动(motor fluctuations)。

[项C8]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,不发生左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)的反弹症状地改善运动并发症(motor complications)或日内波动(motor fluctuations)。

[项C9]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述日内波动(motor fluctuations)包括疗效减退(wearing-off)现象、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象、和它们的组合。

[项C10]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的治疗、改善或预防包括抗帕金森病作用效果时间(开时间)的延长、不起效时间(关时间)的缩短或它们的组合。

[项C11]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述运动并发症进一步包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)。

[项C12]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)包括剂峰异动症(peak-dose dyskinesia)、双相异动症(diphasic dyskinesia)和它们的组合。

[项C13]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述治疗、改善或预防不伴有异动症症状地改善日内波动(motor fluctuations)。

[项C14]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述治疗、改善或预防不伴有存在痛苦的异动症症状地改善日内波动(motor fluctuations)。

[项C15]用于实现左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状的改善或预防、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)表现时间的缩短或它们的组合的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐不使日内波动恶化,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项C16]用于实现左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状的改善或预防、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)表现时间的缩短或它们的组合的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐未以临床上有意义的时间以上缩短帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的抗帕金森病作用效果时间(开时间),和/或未以临床上有意义的时间以上延长不起效时间(关时间),该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项C17]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述不起效时间(关时间)的缩短是临床上有意义的时间以上。

[项C18]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述不起效时间(关时间)的缩短是对于得到临床效果充分的时间。

[项C19]用于实现帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的抗帕金森病作用效果时间(开时间)的延长、不起效时间(关时间)的缩短、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状的改善或预防、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)表现时间的缩短或它们的组合的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项C20]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的改善是临床上有意义的改善以上。

[项C21]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的改善是对于得到临床效果充分的水平。

[项C22]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其为透皮吸收制剂。

[项C23]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其作为贴付制剂而被提供。

[项C24]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述透皮吸收制剂为贴剂/贴片剂。

[项C25]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物施与量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~180mg。

[项C26]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物递送量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~20mg。

[项C27]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐作为透皮吸收制剂而被提供,每次的贴付面积的总计为1~100cm²。

[项C28]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以每日12小时以上、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项C29]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项C30]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其作为左旋多巴的助剂(adjunct)而被提供。

[项C31]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其与左旋多巴以同一制剂或单独制剂组合使用。

[项C32]用于不伴有运动并发症或使其最小限度化地治疗或预防帕金森病的坦度螺酮或其药学上可接受的盐与(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂的组合,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项C33]根据前述项中任一项所述的组合,其中,前述运动并发症包括日内波动(motor fluctuations)。

[项C34]根据前述项中任一项所述的组合,其中,前述运动并发症进一步包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)。

[项C35]根据前述项中任一项所述的组合,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项C36]用于不伴有运动并发症或使其最小限度化地治疗或预防帕金森病的(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂,其特征在于,该(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂与坦度螺酮或其药学上可接受的盐被组合施与,坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项C37]根据前述项中任一项所述的(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂,其中,前述运动并发症进一步包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)。

[项C38]根据前述项中任一项所述的(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项C39]用于改善帕金森病患者对左旋多巴治疗的应答质量的恶化的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被非经口施与。

[项C40]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述改善包括日内波动(motor fluctuations)的改善。

[项C41]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述改善包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)的改善。

[项C42]根据前述项中任一项所述的药物或坦度螺酮或其药学上可接受的盐、组合或(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐为坦度螺酮的游离体。

[项C1A]用于治疗、改善或预防帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的日内波动(motor fluctuations)的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被以非经口施与的方式施与。

[项C2A]根据项C1A所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述非经口施与选自透皮施与、皮内施与、皮下施与、肌肉内施与和它们的组合。

[项C3A]根据C1A或C2A中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述非经口施与具有持续性,或被持续施与。

[项C4A]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述非经口施与的血中浓度的波动少。

[项C5A]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述非经口施与包括透皮施与。

[项C6A]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述治疗、改善或预防不使异动症恶化地改善日内波动(motor fluctuations)。

[项C7A]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述帕金森症状的日内波动(motor fluctuations)包括疗效减退(wearing-off)现象、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象、和它们的组合。

[项C8A]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的治疗、改善或预防包括抗帕金森病作用效果时间(开时间)的延长、不起效时间(关时间)的缩短或它们的组合。

[项C9A]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述关时间的缩短是临床上有意义的时间以上。

[项C10A]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述关时间的缩短是对于得到临床效果充分的时间。

[项C11A]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的改善是临床上有意义的改善以上。

[项C12A]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述日内波动(motor fluctuations)的改善是对于得到临床效果充分的水平。

[项C13A]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其为透皮吸收制剂。

[项C14A]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其作为贴付制剂而被提供。

[项C15A]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述透皮吸收制剂为贴剂/贴片剂。

[项C16A]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物施与量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~180mg。

[项C17A]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物递送量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~20mg。

[项C18A]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐作为透皮吸收制剂而被提供,每次的贴付面积的总计为1~100cm²。

[项C19A]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以每日12小时以上、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项C20A]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其进一步用于治疗、改善或预防左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)。

[项C21A]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)包括剂峰异动症(peak-dose dyskinesia)、双相异动症(diphasic dyskinesia)和它们的组合。

[项C22A]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项C23A]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其作为左旋多巴的助剂(adjunct)而被提供。

[项C24A]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其与左旋多巴以同一制剂或单独制剂组合使用。

[项C25A]用于不伴有日内波动(motor fluctuations)或使其最小限度化地治疗

或预防帕金森病的坦度螺酮或其药学上可接受的盐、与(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂的组合。

[项C26A]根据前述项中任一项所述的组合,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项C27A]用于不伴有日内波动(motor fluctuations)或使其最小限度地治疗或预防帕金森病的(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂,其特征在于,该(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂与坦度螺酮或其药学上可接受的盐被组合施与。

[项C28A]根据前述项中任一项所述的(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项C29A]用于改善帕金森病患者对左旋多巴治疗的应答质量的恶化的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,该改善包括日内波动(motor fluctuations)的改善。

[项C30A]根据前述项中任一项所述的药物或坦度螺酮或其药学上可接受的盐、组合或(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐为坦度螺酮的游离体。

[项1D]用于治疗、改善或预防帕金森病的左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该组合物被以非经口施与的方式施与。

[项2D]根据项1D所述的组合物,其中,前述非经口施与选自透皮施与、皮内施与、皮下施与、肌肉内施与和它们的组合。

[项3D]根据项1D或2D所述的组合物,其特征在于,前述非经口施与具有持续性,或被持续施与。

[项4D]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述非经口施与的血中浓度的波动少。

[项5D]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述非经口施与包括透皮施与。

[项6D]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述PD-LID的治疗或改善不发生反弹症状地改善PD-LID。

[项7D]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述PD-LID包括剂峰异动症(peak-dose dyskinesia)、双相异动症(diphasic dyskinesia)和它们的组合。

[项8D]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述PD-LID的治疗、改善或预防包括PD-LID症状的治疗、改善或预防、PD-LID表现时间的缩短或它们的组合。

[项9D]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述PD-LID的治疗或改善是临床上有意义的时间以上。

[项10D]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述PD-LID的治疗或改善是对于得到临床效果充分的时间。

[项11D]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述PD-LID的治疗或改善是临床上有意义的改善以上。

[项12D]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述PD-LID的治疗或改善是对

于得到临床效果充分的水平。

[项13D]根据前述项中任一项所述的组合物,其为透皮吸收制剂。

[项14D]根据前述项中任一项所述的组合物,其作为贴付制剂而被提供。

[项15D]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述透皮吸收制剂为贴剂/贴片剂。

[项16D]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物施与量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~180mg。

[项17D]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物递送量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~20mg。

[项18D]根据前述项中任一项所述的组合物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐作为透皮吸收制剂而被提供,每次的贴付面积的总计为1~100cm²。

[项19D]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以每日12小时以上、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项20D]根据前述项中任一项所述的组合物,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项21D]根据前述项中任一项所述的组合物,其作为左旋多巴的助剂(adjunct)而被提供。

[项22D]根据前述项中任一项所述的组合物,其与左旋多巴以同一制剂或单独制剂组合使用。

[项23D]用于不伴有左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)或使其最小限度化地治疗或预防帕金森病的药物,该药物包含坦度螺酮或其药学上可接受的盐、与(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂的组合。

[项24D]根据前述项中任一项所述的药物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项25D]用于不伴有左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)或使其最小限度化地治疗或预防帕金森病的药物,其特征在于,该药物包含(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂,该(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂与坦度螺酮或其药学上可接受的盐被组合施与。

[项26D]根据前述项中任一项所述的药物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项27D]用于改善帕金森病患者对左旋多巴治疗的应答质量的恶化的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该改善包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)的改善。

[项28D]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐、组合物、或药物,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐为坦度螺酮的游离体。

[项D1D]用于在受试者中治疗、改善或预防帕金森病的左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)的方法,其包括将坦度螺酮或其药学上可接受的盐的有效量向受试者非经口施

与。

[项D2D]根据项D1D所述的方法,其中,前述非经口施与选自透皮施与、皮内施与、皮下施与、肌肉内施与和它们的组合。

[项D3D]根据项D1D或D2D所述的方法,其中,前述非经口施与具有持续性,或被持续施与。

[项D4D]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述非经口施与的血中浓度的波动少。

[项D5D]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述非经口施与包括透皮施与。

[项D6D]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述PD-LID的治疗或改善不发生反弹症状地改善PD-LID。

[项D7D]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述PD-LID包括剂峰异动症(peak-dose dyskinesia)、双相异动症(diphasic dyskinesia)和它们的组合。

[项D8D]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述PD-LID的治疗、改善或预防包括PD-LID症状的治疗、改善或预防、PD-LID表现时间的缩短或它们的组合。

[项D9D]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述PD-LID的治疗或改善是临床上有意义的时间以上。

[项D10D]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述PD-LID的治疗或改善是对于得到临床效果充分的时间。

[项D11D]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述PD-LID的治疗或改善是临床上有意义的改善以上。

[项D12D]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述PD-LID的治疗或改善是对于得到临床效果充分的水平。

[项D13D]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐作为透皮吸收制剂而被施与。

[项D14D]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐作为贴付制剂而被施与。

[项D15D]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述透皮吸收制剂为贴剂/贴片剂。

[项D16D]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物施与量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~180mg。

[项D17D]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物递送量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~20mg。

[项D18D]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐作为透皮吸收制剂而被提供,每次的贴付面积的总计为1~100cm²。

[项D19D]根据前述项中任一项所述的方法,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以每日12小时以上、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项D20D]根据前述项中任一项所述的方法,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中

(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项D21D]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐作为左旋多巴的助剂(adjunct)而被提供。

[项D22D]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与左旋多巴以同一制剂或单独制剂组合使用。

[项D23D]用于在受试者中不伴有左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)或使其最小限度地治疗或预防帕金森病的方法,其包括将有效量的坦度螺酮或其药学上可接受的盐、与(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂的组合向受试者施与。

[项D24D]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项D25D]用于不伴有左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)或使其最小限度地治疗或预防帕金森病的方法,其包括施与有效量的坦度螺酮或其药学上可接受的盐、与有效量的(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂的组合。

[项D26D]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项D27D]用于改善帕金森病患者对左旋多巴治疗的应答质量的恶化的方法,其包括将坦度螺酮或其药学上可接受的盐的有效量向帕金森患者施与,其特征在于,该改善包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)的改善。

[项D28D]根据前述项中任一项所述的方法,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐为坦度螺酮的游离体。

[项E1D]坦度螺酮或其药学上可接受的盐用于制造用于治疗、改善或预防帕金森病的左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)的药物的用途,该用途的特征在于,被以非经口施与的方式施与。

[项E2D]根据项E1D所述的用途,其中,前述非经口施与选自透皮施与、皮内施与、皮下施与、肌肉内施与和它们的组合。

[项E3D]根据项E1D或E2D所述的用途,其特征在于,前述非经口施与具有持续性,或被持续施与。

[项E4D]根据前述项中任一项所述的用途,其特征在于,前述非经口施与的血中浓度的波动少。

[项E5D]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述非经口施与包括透皮施与。

[项E6D]根据前述项中任一项所述的用途,其特征在于,前述PD-LID的治疗或改善不发生反弹症状地改善PD-LID。

[项E7D]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述PD-LID包括剂峰异动症(peak-dosedyskinesia)、双相异动症(diphasicdyskinesia)和它们的组合。

[项E8D]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述PD-LID的治疗、改善或预防包括PD-LID症状的治疗、改善或预防、PD-LID表现时间的缩短或它们的组合。

[项E9D]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述PD-LID的治疗或改善是临床上有意义的时间以上。

[项E10D]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述PD-LID的治疗或改善是对

于得到临床效果充分的时间。

[项E11D]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述PD-LID的治疗或改善是临床上有意义的改善以上。

[项E12D]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述PD-LID的治疗或改善是对于得到临床效果充分的水平。

[项E13D]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述药物作为透皮吸收制剂而被提供。

[项E14D]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述药物作为贴付制剂而被提供。

[项E15D]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述透皮吸收制剂为贴剂/贴片剂。

[项E16D]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物施与量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~180mg。

[项E17D]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物递送量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~20mg。

[项E18D]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐作为透皮吸收制剂而被提供,每次的贴付面积的总计为1~100cm²。

[项E19D]根据前述项中任一项所述的用途,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以每日12小时以上、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项E20D]根据前述项中任一项所述的用途,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项E21D]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述药物作为左旋多巴的助剂(adjunct)而被提供。

[项E22D]根据前述项中任一项所述的用途,前述药物与左旋多巴以同一制剂或单独制剂组合使用。

[项E23D]坦度螺酮或其药学上可接受的盐与(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂的组合用于制造用于不伴有左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)或使其最小限度化地治疗或预防帕金森病的药物的用途。

[项E24D]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项E25D](1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂用于制造用于不伴有左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)或使其最小限度化地治疗或预防帕金森病的药物的用途,其特征在于,该(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂与坦度螺酮或其药学上可接受的盐被组合施与。

[项E26D]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项E27D]坦度螺酮或其药学上可接受的盐用于制造用于改善帕金森病患者对左

旋多巴治疗的应答质量的恶化的药物的用途,该改善包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)的改善。

[项E28D]根据前述项中任一项所述的用途,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐为坦度螺酮的游离体。

[项F1D]用于治疗、改善或预防帕金森病的左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,该坦度螺酮或其药学上可接受的盐被以非经口施与的方式施与。

[项F2D]根据项F1D所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述非经口施与选自透皮施与、皮内施与、皮下施与、肌肉内施与和它们的组合。

[项F3D]根据F1D或F2D所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述非经口施与具有持续性,或被持续施与。

[项F4D]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述非经口施与的血中浓度的波动少。

[项F5D]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述非经口施与包括透皮施与。

[项F6D]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述PD-LID的治疗或改善不发生反弹症状地改善PD-LID。

[项F7D]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述PD-LID包括剂峰异动症(peak-dose dyskinesia)、双相异动症(diphasic dyskinesia)和它们的组合。

[项F8D]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述PD-LID的治疗、改善或预防包括PD-LID症状的治疗、改善或预防、PD-LID表现时间的缩短或它们的组合。

[项F9D]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述PD-LID的治疗或改善是临床上有意义的时间以上。

[项F10D]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述PD-LID的治疗或改善是对于得到临床效果充分的时间。

[项F11D]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述PD-LID的治疗或改善是临床上有意义的改善以上。

[项F12D]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述PD-LID的治疗或改善是对于得到临床效果充分的水平。

[项F13D]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐作为透皮吸收制剂而被提供。

[项F14D]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐作为贴付制剂而被提供。

[项F15D]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述透皮吸收制剂为贴剂/贴片剂。

[项F16D]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物施与量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~

180mg。

[项F17D]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐的药物递送量以坦度螺酮的游离体计为每日0.1~20mg。

[项F18D]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐作为透皮吸收制剂而被提供,每次的贴付面积的总计为1~100cm²。

[项F19D]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以每日12小时以上、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项F20D]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其特征在于,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后8小时至16小时之间、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL的方式被施与。

[项F21D]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其作为左旋多巴的助剂(adjunct)而被提供。

[项F22D]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,其与左旋多巴以同一制剂或单独制剂组合使用。

[项F23D]用于不伴有左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)或使其最小限度化地治疗或预防帕金森病的与(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂的组合。

[项F24D]根据前述项中任一项所述的组合,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项F25D]用于不伴有左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)或使其最小限度化地治疗或预防帕金森病的(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂,其特征在于,该(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂与坦度螺酮或其药学上可接受的盐被组合施与。

[项F26D]根据前述项中任一项所述的(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐与前述(1)或(2)被同时或不同时施与。

[项F27D]用于改善帕金森病患者对左旋多巴治疗的应答质量的恶化的坦度螺酮或其药学上可接受的盐,该改善包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)的改善。

[项F28D]根据前述项中任一项所述的坦度螺酮或其药学上可接受的盐、或坦度螺酮或其药学上可接受的盐、组合或(1)左旋多巴、或(2)左旋多巴和左旋多巴的代谢酶抑制剂,其中,前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐为坦度螺酮的游离体。

[0011] 具体的实施方式中,本公开能够作为贴付剂(也称为贴剂)而提供。如果贴付本公开的贴剂,则能够更优选地治疗、改善或预防帕金森病的药剂治疗(例如左旋多巴治疗)等时所伴随的疗效减退(wearing-off)、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象等日内波动(motor fluctuations)、和/或包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)在内的异动症等运动并发症(motor complications),或不使异动症症状恶化地治疗、改善或预防日内波动(motor fluctuations)。像这样,如果贴付本公开的贴剂,则能

够更优选地治疗、改善或预防帕金森病中的运动并发症,不使异动症症状恶化地治疗、改善或预防日内波动(motor fluctuations)。

[0012] 此外,如果贴付本公开的贴剂更优选地治疗、改善或预防帕金森病的药剂治疗(例如左旋多巴治疗)等时所伴随的运动并发症(motor complications),则与进行使用本公开的贴剂的治疗前相比,在实际临床中可以进行增加左旋多巴等药剂的每次和/或每日的施与量的帕金森病的治疗,而不使异动症症状恶化。

当前的治疗中,针对表现出异动症的帕金森病患者,尝试通过以低剂量且频繁给药进行左旋多巴治疗(帕金森病诊疗指南2018年版(第III篇帕金森病诊疗相关Q&A第3章运动症状的治疗)(パーキンソン病診療ガイドライン2018年バージョン(第III編パーキンソン病診療に関するQ&A第3章運動症状の治療))),但本公开在除此之外的情况中也能够适用。

[0013] 通过施与由本公开提供的坦度螺酮的非经口施与制剂,能够抑制疗效减退(wearing-off)、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象等日内波动(motor fluctuations)、包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)等药剂诱发性异动症在内的在帕金森病中观察到的异动症等运动并发症(motor complications)的表现,将含左旋多巴制剂调整至适当量。即,对表现出疗效减退(wearing-off)、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象等日内波动(motor fluctuations)、包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)等药剂诱发性异动症在内的在帕金森病中观察到的异动症等运动并发症(motor complications)、或有表现风险的帕金森病患者,能够增加左旋多巴的1次量而减少施与次数,或者即使增加左旋多巴的1日施与量也不使疗效减退(wearing-off)、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象等日内波动(motor fluctuations)、包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)等药剂诱发性异动症在内的在帕金森病中观察到的异动症等运动并发症(motor complications)恶化,能够更优选地治疗帕金森病症状。

[0014] 通过本公开的坦度螺酮或其药学上可接受的盐或前药和治法,能够实现减少日本神经学会发行的帕金森病诊疗指南2018年版或者美国、欧洲的对对应指南中记载的左旋多巴治疗的通常1日施与量所伴随的左旋多巴诱发性的运动并发症、特别是疗效减退(wearing-off)、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象等日内波动(motor fluctuations)、包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)等药剂诱发性异动症在内的在帕金森病中观察到的异动症等运动并发症(motor complications)的治疗、改善或预防。

[0015] 对于恩他卡朋等现有的日内波动的改善药,已知存在发生异动症症状(作为多巴胺激动性的副作用的异动症)的风险,但通过本公开的组合物,首次发现能够延长不伴有异动症症状的开时间(帕金森病的左旋多巴治疗等药物疗法所伴随的抗帕金森病作用效果时间)。

[0016] 本发明人等首次发现,如果期待疗效减退(wearing-off)、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象等日内波动(motor fluctuations)、包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)等药剂诱发性异动症在内的在帕金森病中观察到的异动症等运动并发症(motor complications)的改善效果而将坦度螺酮经口施与,则暂时性地反

而导致包括左旋多巴诱发性异动症 (PD-LID) 等药剂诱发性异动症在内的在帕金森病中观察到的异动症等运动并发症 (motor complications) 恶化的状态。即, 发现坦度螺酮的经口施与伴随异动症的“反弹症状”, 因此作为疗效减退 (wearing-off)、开关 (on-off) 现象、无开期 (no-on) 现象、开期延迟 (delayed on) 现象等日内波动 (motor fluctuations)、包括左旋多巴诱发性异动症 (PD-LID) 等药剂诱发性异动症在内的在帕金森病中观察到的异动症等运动并发症 (motor complications) 的改善治疗药是不优选的。应予说明, 本公开中的“反弹症状”是指 [0052] 所述的状况。此外, 坦度螺酮的经口施与发生“反弹症状”, 也不优选增加含左旋多巴制剂的施与量。此外, 本公开中的“不使异动症恶化”是指 [0041] 所述的状况。本公开能够不使异动症恶化地改善疗效减退 (wearing-off)、开关 (on-off) 现象、无开期 (no-on) 现象、开期延迟 (delayed on) 现象等日内波动 (motor fluctuations)。

[0017] 本发明人等发现, 本公开的坦度螺酮非经口组合物能够不伴有异动症的“反弹症状”地改善疗效减退 (wearing-off)、开关 (on-off) 现象、无开期 (no-on) 现象、开期延迟 (delayed on) 现象等日内波动 (motor fluctuations)、包括左旋多巴诱发性异动症 (PD-LID) 等药剂诱发性异动症在内的在帕金森病中观察到的异动症等运动并发症 (motor complications)。应予说明, 疗效减退 (wearing-off)、开关 (on-off) 现象、无开期 (no-on) 现象、开期延迟 (delayed on) 现象等日内波动 (motor fluctuations)、包括左旋多巴诱发性异动症 (PD-LID) 等药剂诱发性异动症在内的在帕金森病中观察到的异动症等运动并发症 (motor complications) 的评分能够通过 [0140] 所述的方法作为“AIMs 评分” (AIMs 是指“abnormal involuntary movements (异常的自主运动)”的简称) 而测定。

[0018] 本发明人等发现, 本公开的组合物能够对日内波动和包括左旋多巴诱发性异动症 (PD-LID) 等药剂诱发性异动症在内的在帕金森病中观察到的异动症两者, 期待治疗、改善或预防效果。其意味着作为运动并发症 (motor complications) 的治疗药是优异的。尚无对日内波动和包括左旋多巴诱发性异动症 (PD-LID) 等药剂诱发性异动症在内的在帕金森病中观察到的异动症两者示出效果的被批准药物。

[0019] 因此, 本公开在一例中, 可以通过以下的特定的实施方式实施。

(1)

治疗、改善或预防帕金森病的方法、治疗、改善或预防疗效减退 (wearing-off)、开关 (on-off) 现象、无开期 (no-on) 现象、开期延迟 (delayed on) 现象等日内波动 (motor fluctuations)、包括左旋多巴诱发性异动症 (PD-LID) 等药剂诱发性异动症在内的在帕金森病中观察到的异动症等运动并发症 (motor complications) 的方法、或者改善了疗效减退 (wearing-off)、开关 (on-off) 现象、无开期 (no-on) 现象、开期延迟 (delayed on) 现象等日内波动 (motor fluctuations)、包括左旋多巴诱发性异动症 (PD-LID) 等药剂诱发性异动症在内的在帕金森病中观察到的异动症等运动并发症 (motor complications) 的治疗、改善或预防帕金森病的方法, 其包括:

(A) 坦度螺酮的非经口施与步骤; 和

(B) 与以往施与量相比增量施与左旋多巴的步骤。

(2)

治疗、改善或预防帕金森病的方法、治疗、改善或预防疗效减退 (wearing-off)、开关 (on-off) 现象、无开期 (no-on) 现象、开期延迟 (delayed on) 现象等日内波动 (motor

fluctuations)、包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)等药剂诱发性异动症在内的在帕金森病中观察到的异动症等运动并发症(motor complications)的方法、或者改善了疗效减退(wearing-off)、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象等日内波动(motor fluctuations)、包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)等药剂诱发性异动症在内的在帕金森病中观察到的异动症等运动并发症(motor complications)的治疗、改善或预防帕金森病的方法,其包括:

(A)坦度螺酮的非经口施与步骤;和

(B)将左旋多巴与以往的1次施与量相比增量、并调整每日的服用次数的步骤。

(3)

对于表现出疗效减退(wearing-off)、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象等日内波动(motor fluctuations)、包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)等药剂诱发性异动症在内的在帕金森病中观察到的异动症等运动并发症(motor complications)、或有表现风险的患者,治疗、改善或预防帕金森病的方法、治疗、改善或预防疗效减退(wearing-off)、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象等日内波动(motor fluctuations)、包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)等药剂诱发性异动症在内的在帕金森病中观察到的异动症等运动并发症(motor complications)的方法、或者改善了疗效减退(wearing-off)、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象等日内波动(motor fluctuations)、左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)等运动并发症(motor complications)的治疗、改善或预防帕金森病的方法,其包括:

(A)坦度螺酮的非经口施与步骤;和

(B)将左旋多巴施与量维持或增量而施与的步骤。

(4)

对于表现疗效减退(wearing-off)、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象等日内波动(motor fluctuations)、包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)等药剂诱发性异动症在内的在帕金森病中观察到的异动症等运动并发症(motor complications)、或有表现风险的患者,治疗、改善或预防帕金森病的方法、治疗、改善或预防疗效减退(wearing-off)、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象等日内波动(motor fluctuations)、包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)等药剂诱发性异动症在内的在帕金森病中观察到的异动症等运动并发症(motor complications)的方法、或者改善了疗效减退(wearing-off)、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象等日内波动(motor fluctuations)、包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)等药剂诱发性异动症在内的在帕金森病中观察到的异动症等运动并发症(motor complications)的治疗、改善或预防帕金森病的方法,其包括:

(A)在以往的左旋多巴治疗中,追加坦度螺酮的非经口施与的步骤;和

(B)将左旋多巴施与量在不使疗效减退(wearing-off)、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象等日内波动(motor fluctuations)、包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)等药剂诱发性异动症在内的在帕金森病中观察到的异动症等运动并发症(motor complications)恶化的范围内增加,并组合使用坦度螺酮的非经口施与的步骤。

(5)

治疗、改善或预防帕金森病的方法、改善异动症的方法、或者改善了疗效减退(wearing-off)、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象等日内波动(motorfluctuations)、包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)等药剂诱发性异动症在内的在帕金森病中观察到的异动症等运动并发症(motorcomplications)的治疗、改善或预防帕金森病的方法,其包括:

- (A)使达到坦度螺酮的血浆中浓度维持为0.05~20ng/mL的状态的步骤;和
- (B)施与左旋多巴的步骤。

(6)

对表现疗效减退(wearing-off)、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayedon)现象等日内波动(motorfluctuations)、包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)等药剂诱发性异动症在内的在帕金森病中观察到的异动症等运动并发症(motorcomplications)、或有表现风险的患者,治疗、改善或预防帕金森病的方法、治疗、改善或预防疗效减退(wearing-off)、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象等日内波动(motor fluctuations)、包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)等药剂诱发性异动症在内的在帕金森病中观察到的异动症等运动并发症(motor complications)的方法、或者改善了疗效减退(wearing-off)、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象等日内波动(motor fluctuations)、包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)等药剂诱发性异动症在内的在帕金森病中观察到的异动症等运动并发症(motor complications)的治疗、改善或预防帕金森病的方法,其包括:

- (A)使达到坦度螺酮的血浆中浓度维持为0.05~20ng/mL的状态的步骤;和
- (B)施与左旋多巴的步骤。

[0020] 日内波动等运动并发症中本公开是有效的根据虽不意图受到理论束缚,但如下所述。

左旋多巴的半衰期短,效果也不持续,因此通常1日多次服用,但如果将本公开的坦度螺酮以贴剂施与,即1日贴付1片,则24小时维持坦度螺酮的血中浓度。因此,透皮吸收制剂的情况下,无论在什么样的时机施与左旋多巴,都在存在坦度螺酮的暴露的状态下服用左旋多巴。另一方面,如果例如将希德(Sediel)片和左旋多巴以1日3次相同时机服用(经口施与),则在坦度螺酮浓度降低的状态下服用左旋多巴。即,与口服剂的差异可以说是其优点。此外,认为施与左旋多巴时,维持坦度螺酮的血中浓度是优选的。

[0021] 另一方面,提供用于治疗、改善或预防帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的日内波动(motor fluctuations)的组合物,其含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐或前药,其特征在于,该组合物被非经口施与。

[0022] 详细的实施方式中,本公开能够在各种用途(适应症·效能效果)中使用,可以附上例如疗效减退(wearing-off)、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象等日内波动(motor fluctuations)、包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)等药剂诱发性异动症在内的在帕金森病中观察到的异动症等运动并发症(motor complications)的改善、用左旋多巴治疗的帕金森病患者中的疗效减退(wearing-off)、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象等日内波动(motor

fluctuations)、包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)等药剂诱发性异动症在内的在帕金森病中观察到的异动症等运动并发症(motor complications)的治疗(与增大脑内的多巴胺的效果的药物组合使用或不组合使用)等效能效果、使用上的注意、标签(药品说明书)。

[0023] 本公开中,上述1或多个特征除了明示的组合之外,也能以另外的组合提供。本公开的更进一步的实施方式和优点只要根据阅读理解以下的详细说明,则能被本领域技术人员认识到。

[0024] 本说明书中,在没有特别说明的情况下,日内波动、异动症等运动并发症是指帕金森病的左旋多巴治疗等药物治疗或与其等同状况所伴随的症状。不包括源自其他疾病的症状、且除了左旋多巴等帕金森病的药物治疗或与其等同状况之外的治疗所伴随的症状。在此,“源自其他疾病的症状、且除了左旋多巴等帕金森病的药物治疗或与其等同状况之外的治疗所伴随的症状”是指仅源自除了帕金森病之外的症状。因此,日内波动、异动症等运动并发症中包括源自帕金森病的运动并发症(同时存在)的情况,理解为包括在本公开的范围内。此外,日内波动、异动症等运动并发症不需要证明与左旋多巴等药剂的因果关系,只要在服用左旋多巴等抗帕金森病药时或在被认为其影响残留的时期中发生,则理解为被包括在内(例如包括治疗正在接受左旋多巴治疗的患者中发生的异动症的方法)。此外,还包括源自纹状体的多巴胺缺乏的帕金森病的类似的神经变性疾病所伴随的运动并发症等。例如,可以举出多系统萎缩症、进行性核上性麻痹、大脑皮质基底核变性症、路易小体型痴呆等。

发明的效果

[0025] 本公开的药物组合物能够期待作为帕金森病的左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)等药剂诱发性的运动并发症(motor complications)(例如疗效减退(wearing-off)、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象等日内波动(motor fluctuations)、包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)等药剂诱发性异动症在内的在帕金森病中观察到的异动症等运动并发症(motor complications)等)的治疗、改善或预防药。本公开还期待作为不使异动症症状恶化的日内波动(motor fluctuations)的治疗、改善或预防药。

本公开还期待缩短不伴有异动症症状的疗效减退时间、和/或延长不伴有异动症症状的开时间。本公开还期待作为不使日内波动恶化的包括左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)等药剂诱发性异动症在内的在帕金森病中观察到的异动症等运动并发症(motor complications)的治疗、改善或预防药。

附图说明

[0026] 图1示出通过坦度螺酮的经口施与,在帕金森病模型大鼠(6-OHDA损伤大鼠)中,通过测定左旋多巴施与后的旋转行为(5分钟的总旋转次数)180分钟,测定开时间(帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的抗帕金森病作用效果时间(开时间))的结果。开时间被定义为因左旋多巴施与而导致的5分钟的总旋转次数示出峰值的20%以上的旋转次数的时间。通过坦度螺酮柠檬酸盐的经口施与(30mg/kg,100mg/kg),与溶剂施与组相比,确认到左旋多巴施与120分钟~180分钟的开时间的延长(图1A),确认到180分钟的总开时间的显著性延长(图1B)。

图2示出通过坦度螺酮的透皮施与,在帕金森病模型大鼠(6-OHDA损伤大鼠)中,通过测定左旋多巴施与后的旋转行为(5分钟的总旋转次数)180分钟,测定开时间的结果。开时间被定义为因左旋多巴施与而导致的5分钟的总旋转次数示出峰值的20%以上的旋转次数的时间。通过坦度螺酮贴剂($60\text{cm}^2/\text{kg}$ (含6.5%W/V坦度螺酮游离体))的贴付,与溶剂施与组相比,确认到左旋多巴施与120分钟~180分钟的开时间的延长(图2A),确认到180分钟的总开时间的显著性延长(图2B)。

图3-1示出通过坦度螺酮的经口施与,对PD-LID模型大鼠施与左旋多巴,每隔20分钟测定180分钟,由此测定异动症样症状和旋转行为(开评分)的结果。行为观察评价在左旋多巴的腹腔内施与20分钟后起,每隔20分钟在透明的亚克力笼内进行1分钟,进行至施与3小时后。行为观察被分类为肢体AIMs(障碍相反侧前肢的不随意的屈伸、掌的开合、手腕的上下、舞蹈病样的颤抖、肌张力障碍样的僵直)、轴向AIMs(上半身·头部向障碍相反侧扭曲、失去平衡而摔倒、或者持续维持该不稳定的姿势)、口舌AIMs(下颌哆嗦、或者舌向前方急剧伸出)、移动行为(Locomotive behavior)(向破坏相反侧的旋转行为),进行0至4(0:完全没有,1:表现低于30秒,2:表现30秒以上,3:经常但因声音等刺激而停止,4:经常表现且也不因声音等刺激而停止)的评分。3小时的肢体AIMs、轴向AIMs、口舌AIMs的评分的总计记作总异动症样症状(AIMs)评分。对PD-LID模型大鼠经口施与坦度螺酮柠檬酸盐(以柠檬酸盐浓度计,30、100mg/kg),5分钟后施与左旋多巴,对异动症样症状(图3A)和旋转行为(图3B)进行评分评价,结果用平均值±标准误差表示。通过坦度螺酮柠檬酸盐的经口施与(100mg/kg),确认到总开评分的增加(图3C),确认到180分钟的非异动症的开时间(移动行为 ≥ 1 ,AIMs评分=0)的显著性延长(图3D)。

图3-2示出通过坦度螺酮的经口施与,对PD-LID模型大鼠施与左旋多巴,每隔20分钟测定180分钟,由此测定异动症样症状和旋转行为(开评分)的结果。行为观察评价在左旋多巴的腹腔内施与20分钟后起,每隔20分钟在透明的亚克力笼内进行1分钟,进行至施与3小时后。行为观察被分类为肢体AIMs(障碍相反侧前肢的不随意的屈伸、掌的开合、手腕的上下、舞蹈病样的颤抖、肌张力障碍样的僵直)、轴向AIMs(上半身·头部向障碍相反侧扭曲、失去平衡而摔倒、或者持续维持该不稳定的姿势)、口舌AIMs(下颌哆嗦、或者舌向前方急剧伸出)、移动行为(向破坏相反侧的旋转行为),进行0至4(0:完全没有,1:表现低于30秒,2:表现30秒以上,3:经常但因声音等刺激而停止,4:经常表现且也不因声音等刺激而停止)的评分。3小时的肢体AIMs、轴向AIMs、口舌AIMs的评分的总计记作总异动症样症状(AIMs)评分。对PD-LID模型大鼠经口施与坦度螺酮柠檬酸盐(以柠檬酸盐浓度计,30、100mg/kg),5分钟后施与左旋多巴,对异动症样症状(图3A)和旋转行为(图3B)进行评分评价,结果用平均值±标准误差表示。通过坦度螺酮柠檬酸盐的经口施与(100mg/kg),确认到总开评分的增加(图3C),确认到180分钟的非异动症的开时间(移动行为 ≥ 1 ,AIMs评分=0)的显著性延长(图3D)。

图4-1示出通过坦度螺酮的透皮施与(未剥离),对PD-LID模型大鼠施与左旋多巴,每隔20分钟测定180分钟,由此测定异动症样症状和旋转行为(开评分)的结果。详细而言,对PD-LID模型大鼠透皮施与坦度螺酮贴剂,4小时后施与左旋多巴,对异动症样症状(图4A)和旋转行为(图4B)进行评价,结果用平均值±标准误差表示。通过坦度螺酮贴剂的贴付,确认到总开评分的增加(图4C),确认到180分钟的非异动症的开时间(移动行为 ≥ 1 ,AIMs评分

=0)的显著性延长(图4D)。

图4-2示出通过坦度螺酮的透皮施与(未剥离),对PD-LID模型大鼠施与左旋多巴,每隔20分钟测定180分钟,由此测定异动症样症状和旋转行为(开评分)的结果。详细而言,对PD-LID模型大鼠透皮施与坦度螺酮贴剂,4小时后施与左旋多巴,对异动症样症状(图4A)和旋转行为(图4B)进行评价,结果用平均值±标准误差表示。通过坦度螺酮贴剂的贴付,确认到总开评分的增加(图4C),确认到180分钟的无异动症的开时间(移动行为 ≥ 1 ,AIMs评分=0)的显著性延长(图4D)。

图5-1示出通过坦度螺酮的透皮施与(有剥离),对PD-LID模型大鼠施与左旋多巴,每隔20分钟测定180分钟,由此测定异动症样症状和旋转行为(开评分)的结果。详细而言,对实施了贴剂贴付部位的角质剥离处置的PD-LID模型大鼠透皮施与坦度螺酮贴剂,4小时后施与左旋多巴,对异动症样症状(图5A)和旋转行为(图5B)进行评价,结果用平均值±标准误差表示。通过角质剥离处置后的坦度螺酮贴剂的贴付,确认到总开评分的增加(图5C),确认到180分钟的无异动症的开时间(移动行为 ≥ 1 ,AIMs评分=0)的显著性延长(图5D)。

图5-2示出通过坦度螺酮的透皮施与(有剥离),对PD-LID模型大鼠施与左旋多巴,每隔20分钟测定180分钟,由此测定异动症样症状和旋转行为(开评分)的结果。详细而言,对实施了贴剂贴付部位的角质剥离处置的PD-LID模型大鼠透皮施与坦度螺酮贴剂,4小时后施与左旋多巴,对异动症样症状(图5A)和旋转行为(图5B)进行评价,结果用平均值±标准误差表示。通过角质剥离处置后的坦度螺酮贴剂的贴付,确认到总开评分的增加(图5C),确认到180分钟的无异动症的开时间(移动行为 ≥ 1 ,AIMs评分=0)的显著性延长(图5D)。

图6-1是对PD-LID模型大鼠腹腔内施与左旋多巴,通过微透析法测定纹状体中多巴胺随时间的波动量的结果。

图6-2是算出确认多巴胺游离变化量为0.2pg以上的时间的结果。通过坦度螺酮贴剂的贴付,与安慰剂组相比,确认到纹状体多巴胺的游离时间的延长效果。图6C是左旋多巴施与后的多巴胺总游离量的结果。多巴胺总游离量未确认到差异。

图7示出将实施例4的坦度螺酮贴剂贴付于正常大鼠的情况的血浆中浓度推移的评价。详细而言,通过对正常大鼠贴付坦度螺酮贴剂($9\text{cm}^2:31\pm 2\text{cm}^2/\text{kg}$)得到的血浆中坦度螺酮浓度的推移用平均值±标准偏差表示。x轴表示贴付起算的时间,y轴表示坦度螺酮血浆中浓度。

图8示出实施例5的施与条件1的结果,通过透皮施与(条件1)贴付坦度螺酮贴剂(制剂2:药物施与量37mg/kg),使坦度螺酮透皮吸收的情况下,总异动症样症状(AIMs)评分为12.6。与贴付不含坦度螺酮的安慰剂贴剂的情况相比,总AIMs评分降低17.7,确认到异动症样症状的显著性改善。详细而言,对PD-LID模型大鼠透皮施与坦度螺酮贴剂,4小时后施与左旋多巴,对异动症样症状进行评价,结果用平均值±标准误差表示。**表示 $p < 0.01$,表示与安慰剂贴剂贴付组相比存在显著性差异(Wilcoxon的秩和检验)。图中,图A示出180分钟的AIMs评分的总计。图B示出100-180分钟的AIMs评分的总计。

图9示出实施例5的施与条件2的结果,在角质剥离条件下贴付坦度螺酮贴剂(制剂3:药物施与量45mg/kg),使高暴露的坦度螺酮透皮吸收的情况下,总异动症样症状(AIMs)评分为5.8。详细而言,对实施了贴剂贴付部位的角质剥离处置的PD-LID模型大鼠透皮施与坦度螺酮贴剂,4小时后施与左旋多巴,对异动症样症状进行评价,结果用平均值±标准误

差表示。**表示 $p < 0.01$,表示与安慰剂贴剂贴付组相比存在显著性差异(Wilcoxon的顺位和检验)。图中,图9-A示出180分钟的AIMs评分的总计。图9-B示出100-180分钟的AIMs评分的总计。

图10-1示出实施例6的坦度螺酮皮下持续施与的异动症样症状改善的评价。详细而言,对PD-LID模型大鼠皮下持续施与坦度螺酮,4小时后施与左旋多巴,对异动症样症状进行评价,结果用平均值±标准误差表示。*表示 $p < 0.05$,表示与溶剂施与组相比存在显著性差异(Steel检验)。通过坦度螺酮的皮下持续施与,异动症样症状剂量依赖性地改善,1.25mg/kg/hour下确认到显著性改善(图10-A、B)。进一步,100-180分钟的总计异动症样症状中,通过坦度螺酮的皮下持续施与,总计异动症样症状(AIMs)评分剂量依赖性地降低,1.25mg/kg/hour下确认到显著性改善(图10-C)。

图10-2示出实施例6的坦度螺酮皮下持续施与的异动症样症状改善的评价。详细而言,对PD-LID模型大鼠皮下持续施与坦度螺酮,4小时后施与左旋多巴,对异动症样症状进行评价,结果用平均值±标准误差表示。*表示 $p < 0.05$,表示与溶剂施与组相比存在显著性差异(Steel检验)。通过坦度螺酮的皮下持续施与,异动症样症状剂量依赖性地改善,1.25mg/kg/hour下确认到显著性改善(图10-A、B)。进一步,100-180分钟的总计异动症样症状中,通过坦度螺酮的皮下持续施与,总计异动症样症状(AIMs)评分剂量依赖性地降低,1.25mg/kg/hour下确认到显著性改善(图10-C)。

图11示出实施例7的坦度螺酮皮下持续施与的长期的异动症样症状改善的评价。将注入了坦度螺酮柠檬酸盐或者溶剂的渗透压泵以各组 $n=8$ 在大鼠的皮下埋置,4小时后施与左旋多巴配合液,实施行为观察评价(泵埋置第0天)(图11-A)。其后,也持续1日1次左旋多巴配合液的反复施与,在泵埋置第13天也实施行为观察评价(图11-B)。用3小时的总异动症样症状(AIMs)评分的平均值±标准误差表示。以总AIMs评分为指标,通过Wilcoxon的秩和检验,实施试验结果的统计分析。与溶剂施与组相比,**表示 $p < 0.01$,表示存在显著性差异。此外,各行为观察评价后,从坦度螺酮施与组的半数的大鼠($n=4$)中采集血液,分析血浆中的坦度螺酮的浓度。

图12示出实施例8的坦度螺酮皮下持续施与的异动症样症状的预防·抑制效果的评价。以6-OHDA损伤大鼠中的阿扑吗啡盐酸盐0.5水合物诱发旋转次数、体重为指标,实施对各施与组的分组,在与实施例2相同组成的左旋多巴配合液反复施与开始第2天,将注入了坦度螺酮柠檬酸盐或者溶剂的渗透压泵在大鼠的皮下埋置。左旋多巴反复施与开始第3天、第5天、第9天、第15天,使用与实施例2相同的方法,实施行为观察评价,第15天的行为观察评价后,取出在皮下埋置的渗透压泵,在其第2天(左旋多巴反复施与第16天)也实施行为观察评价,示出结果。用3小时的总异动症样症状(AIMs)评分的平均值±标准误差表示。图12-A示出左旋多巴反复施与的随时间的结果,图12-B示出坦度螺酮柠檬酸盐的施与结束的第2天(第16天)的结果。以左旋多巴反复施与第16天的总AIMs评分为指标,通过Steel检验与溶剂施与组相比,由此实施试验结果的统计分析。与溶剂施与组相比,*表示 $p < 0.05$ 、**表示 $p < 0.01$,表示存在显著性差异。

图13示出比较例1的坦度螺酮经口施与对异动症症状的评价。使用与实施例2相同的方法,实施行为观察评价。坦度螺酮柠檬酸盐混悬在0.5%甲基纤维素溶液中并对大鼠经口施与(以柠檬酸盐浓度计,10、30mg/kg),5分钟后腹腔内施与左旋多巴配合液,实施行为

观察评价。图中的结果用平均值±标准误差表示。以3小时的总异动症样症状 (AIMs) 评分 (图13-A)、100-180分钟的总计异动症样症状评分 (图13-B) 为指标,通过Steel检验与溶剂施与组对比,由此实施试验结果的统计分析。*表示 $p < 0.05$,表示存在显著性差异。

图14示出比较例1的坦度螺酮经口施与对异动症症状的评价。使用与实施例2相同的方法,实施行为观察评价。坦度螺酮柠檬酸盐混悬在0.5%甲基纤维素溶液中并对大鼠经口施与(以柠檬酸盐浓度计,30、100mg/kg),5分钟后腹腔内施与左旋多巴配合液,实施行为观察评价。图中的结果用平均值±标准误差表示。以3小时的总异动症样症状 (AIMs) 评分 (图14-A)、100-180分的总计异动症样症状评分 (图14-B) 为指标,通过Steel检验,与溶剂施与组对比,由此实施试验结果的统计分析。*表示 $p < 0.05$,表示存在显著性差异。

图15-1示出比较例2的坦度螺酮代谢体对异动症症状的评价。使用与实施例2相同的方法,实施行为观察评价。1-PP二盐酸盐(东京化成工业)溶解在生理食盐水中并对大鼠皮下施与(10、30mg/kg),5分钟后腹腔内施与左旋多巴配合液,实施行为观察评价(图15-A)。图中的结果用平均值±标准误差表示。以3小时的总异动症样症状 (AIMs) 评分 (图15-B)、100-180分的总计异动症样症状评分 (图15-C) 为指标,通过Steel检验,与溶剂施与组对比,由此实施试验结果的统计分析。

图15-2示出比较例2的坦度螺酮代谢体对异动症症状的评价。使用与实施例2相同的方法,实施行为观察评价。1-PP二盐酸盐(东京化成工业)溶解在生理食盐水中并对大鼠皮下施与(10、30mg/kg),5分钟后腹腔内施与左旋多巴配合液,实施行为观察评价(图15-A)。图中的结果用平均值±标准误差表示。以3小时的总异动症样症状 (AIMs) 评分 (图15-B)、100-180分钟的总计异动症样症状评分 (图15-C) 为指标,通过Steel检验,与溶剂施与组对比,由此实施试验结果的统计分析。

图16是示出坦度螺酮游离体、坦度螺酮柠檬酸盐(水合物)和坦度螺酮柠檬酸盐(无水物)的粉末X射线衍射图的图。

图17示出实施例9中的结果。示出将坦度螺酮贴剂进行24小时单次透皮施与时的血浆中坦度螺酮游离体浓度推移预测值(平均值)。图17的B中,示出由17.6mg的实测值进行预测分析的值。

图18也示出实施例9中的结果。示出将坦度螺酮贴剂1日1次反复透皮施与时的血浆中坦度螺酮浓度推移的预测值。

图19也示出实施例9中的结果。示出将坦度螺酮贴剂1日1次反复透皮施与时的稳态下的血浆中坦度螺酮浓度推移的预测值。

图20示出实施例10中的结果。MPTP诱发帕金森病左旋多巴诱发异动症(PD-LID)模型恒河猴中,经口施与左旋多巴/苄丝肼(左旋多巴22mg/kg、苄丝肼为左旋多巴的1/4重量),示出施与后5分钟后至150分钟每隔30分钟评价异动症症状的结果。对模型猴,透皮施与包含坦度螺酮的软膏或者不含坦度螺酮的安慰剂软膏。将恒河猴的背面剃毛,在试验的19小时前在4cm×10cm的范围内涂布软膏,用贴剂和清洁的布覆盖后,穿上夹克。异动症的评价中,分析拍摄了模型猴的视频,由对行为评价熟练的评价者进行评分。异动症评分基于Revised non-human primate dyskinesia rating scale(J Neurosci 2001;21:6853-6861.)进行评价。如果异动症完全观察不到则评分记作0,如果观察到低于评价时间的3成的异动症则视为轻度的异动症,评分记作1,观察到评价时间的3成以上的异动症,且未阻碍

正常行为的情况下,视为中等程度的异动症,评分记作2,观察到评价时间的低于7成且3成以上的异动症,且阻碍正常行为的情况下,视为显著的异动症,评分记作3,在评价时间的7成以上观察到异动症,且阻碍正常行为的情况下,视为重度的异动症,评分记作4。此外,作为重症度特别高的异动症,评价全身性异动症(Systemic dyskinesia)。以将分部位的异动症纳入评价的临床评价量表UDysRS为参考,在面部·右腕·左腕·躯干·右脚·左脚的6个部位之中4个部位以上发生异动症的情况定义为全身性异动症,如果评价时间的3成以上发生全身性异动症,则评分记作1,如果评价时间的7成以上发生全身性异动症,则记作2。

具体实施方式

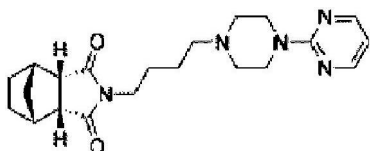
[0027] 以下,示出最优方式的同时说明本公开。本说明书的整体中,单数形式的表达在没有特别说明的情况下,应当理解为也包括其复数形式的概念。因此,单数形式的冠词(例如英语的情况中“a”、“an”、“the”等)在没有特别说明的情况下,应当理解为也包括其复数形式的概念。此外,本说明书中使用的术语在没有特别说明的情况下,应当理解以该领域中通常使用的含义使用。因此,在没有另外定义的情况下,本说明书中使用的所有专业术语和科学技术术语具有与本公开所属领域的本领域技术人员所通常理解的相同含义。在矛盾的情况下,本说明书(包括定义)优先。

[0028] (定义等)

以下,适当说明本说明书中特别使用的术语的定义和/或基本的技术内容。

[0029] 本说明书中“坦度螺酮[化学名:(1R,2S,3R,4S)-N-[4-{4-(咪啉-2-基)哌嗪-1-基}丁基]-2,3-双环[2.2.1]庚烷二甲酰亚胺]具有下述的结构。

[化1]



作为有效成分含有坦度螺酮的柠檬酸盐的希德(Sediel)片作为血清素激动性抗焦虑药用于治疗(例如参照Sediel药品说明书2016年4月修订第14版大日本住友制药株式会社;日本特开昭58-126865号公报)。针对坦度螺酮,已知对慢性精神分裂症的记忆力具有有益效果,特别是在持续利用氟哌啶醇等典型抗精神病药的维持疗法的同时,施与坦度螺酮或其药学上可接受的盐,可以改善认知功能障碍(参照日本特开2002-20291号公报;粉末X射线衍射图示于图16)。

[0030] 作为本公开的药物组合物中使用的有效成分,优选为坦度螺酮(游离体),坦度螺酮的药学上可接受的盐、坦度螺酮的前药也可以与坦度螺酮同样使用。作为坦度螺酮的药学上可接受的盐或前药,包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等与无机酸的盐、乙酸盐、丁酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐等与有机酸的盐。

[0031] 坦度螺酮的前药与坦度螺酮的结构不同,是指施与后通过代谢而转化为坦度螺酮或基于其的有效成分,从而能够发挥药效的任意的成分。

[0032] 坦度螺酮的前药是指在生物体内的生理条件下通过利用酶等的反应而转化为坦度螺酮的化合物,即发生酶促氧化、还原、水解等而转化为坦度螺酮的化合物、通过酸等发生水解等而转化为坦度螺酮的化合物。此外,坦度螺酮的前药可以如记载于广川书店1990

年刊“医药品的开发”第7卷分子设计163页至198页那样,在生理的条件下转化为坦度螺酮。

本公开的坦度螺酮或其盐或者其前药(以下也称为坦度螺酮类)具有优异的血清素5-HT_{1A}受体活化作用。

此外,本公开的坦度螺酮的毒性低,是安全的。

[0033] 以“坦度螺酮柠檬酸盐”为有效成分的药物作为针对(1)神经症中的抑郁、恐惧、和(2)心身疾病(自主神经失调症、原发性高血压症、消化性溃疡)中的身体症候以及抑郁、焦虑、焦虑、睡眠障碍的治疗剂,以口服剂形式被临床应用。坦度螺酮在对各种神经递质受体的体外受体结合评价中,对血清素(serotonin)1A受体(以下也称为“5-HT_{1A}受体”)选择性高,另一方面,对多巴胺(dopamine)2受体(也称为“D₂受体”)亲和性低。据此认为,坦度螺酮通过将5-HT_{1A}受体活化,选择性作用于血清素神经,从而对神经疾病等起效。

本说明书中,“帕金森病的药物疗法”是指接受利用针对帕金森病的治疗药的治疗。

帕金森病的药物疗法中,可以举出多巴胺补充疗法(左旋多巴疗法、左旋多巴的代谢酶抑制剂、多巴胺受体激动剂(多巴胺激动剂)等帕金森病的药物疗法)、和利用帕金森病的辅助药的治疗等。多巴胺补充疗法的代表性例为左旋多巴疗法,左旋多巴疗法中,包括狭义的左旋多巴疗法(也称为利用含左旋多巴制剂的治疗)、左旋多巴的代谢酶抑制剂的药物疗法等。

本公开的药物组合物可以期待作为正在接受这些帕金森病的药物疗法的患者的运动并发症的治疗、改善或预防药。其中,已知正在接受左旋多巴疗法的患者容易发生运动并发症,本公开的药物组合物对这些患者是有用的。

[0034] 本说明书中“左旋多巴”(广义)是除了狭义的左旋多巴(L-3,4-二羟基苯基丙氨酸(IUPAC名(S)-2-氨基-3-(3,4-二羟基苯基)丙酸),也称为L-多巴)之外,还包括实现与L-3,4-二羟基苯基丙氨酸同等药效的任意的其他药剂。作为这样的其他药剂,包括例如L-3,4-二羟基苯基丙氨酸的酯和其盐,但不限于这些。L-3,4-二羟基苯基丙氨酸的酯的例子可以举出左旋多巴乙基酯(LDEE;(2S)-2-氨基-3-(3,4-二羟基苯基)丙酸乙酯)、左旋多巴丙基酯;左旋多巴丙基酯((2S)-2-氨基-3-(3,4-二羟基苯基)丙酸丙酯)、左旋多巴甲基酯((2S)-2-氨基-3-(3,4-二羟基苯基)丙酸甲酯)等,L-3,4-二羟基苯基丙氨酸的酯可以是例如包括水合盐在内的盐。左旋多巴酯的盐可以包括辛酸盐、肉豆蔻酸盐、丁二酸盐、丁二酸盐二水合物、富马酸盐、富马酸盐二水合物、甲磺酸盐、酒石酸盐和盐酸盐中任一者,但不限于这些。例如,L-3,4-二羟基苯基丙氨酸的酯的丁二酸盐或丁二酸盐二水合物可以举出左旋多巴乙基酯丁二酸盐(LDEE-S)或左旋多巴乙基酯丁二酸盐二水合物(LDEE-S-二水合物或LDEE-S(d))。

[0035] 本说明书中,“左旋多巴的代谢酶抑制剂”是指具有抑制左旋多巴代谢的作用而增强广义的左旋多巴的作用的任意药剂,可以举出防止左旋多巴在肠、肝脏、血管内变化为多巴胺的多巴脱羧酶(脱羧酶)抑制剂(DCI)(可以例示出卡比多巴、 α -甲基多巴、苄丝肼(Ro4-4602)、 α -二氟甲基-DOPA(DFMD)或它们的盐等),同样地防止左旋多巴在进入脑前分解的儿茶酚胺-O-甲基转移酶抑制剂(COMT-I)(可以例示出恩他卡朋),防止多巴胺在脑内分解的单胺氧化酶抑制剂(MAO-I)(可以例示出司来吉兰)等。

[0036] (疾病·障碍)

本说明书中,“运动并发症(motor complications)”是指在进行期帕金森病患者中确认到的在治疗上成为问题的任意的运动症状,可以举出作为左旋多巴治疗所伴随的不随意运动的异动症(左旋多巴诱发性异动症(PD-LID))、作为日内波动·运动波动(motor fluctuations)的疗效减退(wearing-off)现象、开关现象、无开期(no-on)现象/开期延迟(delayed on)现象等症状。开/关是如开合开关那样症状剧烈波动的现象,相对于疗效减退能够预测,其特征是开/关无法预测。运动并发症被解释为基于左旋多巴的过量作用或左旋多巴不足,但其机制还不明确(帕金森病诊疗指南2018年版(第III篇帕金森病诊疗相关Q&A第3章运动症状的治疗))。

[0037] “异动症<不随意运动>”是在帕金森病等患者中出现的运动并发症的一种,是指手足、身体自行随意活动的不随意运动。与帕金森病同样地,包括伴随纹状体的多巴胺量的缺乏的神经变性疾病的患者的异动症。异动症被认为因各种原因而发生,可以举出例如各种因药剂(例如左旋多巴)而诱发的异动症、在药剂施与时发生的异动症等。

本说明书中,“左旋多巴诱发性异动症<不随意运动>(PD-LID)”是指因左旋多巴的过量施与而诱发的手足、身体自行随意活动的不随意运动。已知异动症从疾病初期开始如果以必要以上大量持续服用左旋多巴则容易出现,一旦出现的异动症即使对其后左旋多巴的施与量进行各种增减也非常难以控制等。作为PD-LID的代表症状,已知剂峰异动症(peak-dose dyskinesia),在左旋多巴血中浓度高的时期,在面部、舌、颈部、四肢、躯干等出现症状。

[0038] 本说明书中“日内波动”和“运动波动”可以替换使用,是指药的起效时间缩短、至下一次服用前效果消失,其原因被认为在于,随着帕金森病的进行,保持多巴胺的神经末梢减少。作为代表性的日内波动,可以举出疗效减退现象等。本说明书中所称的“不”使日内波动恶化是指例如疗效减退(wearing-off)、开关(on-off)现象、无开期(no-on)现象、开期延迟(delayed on)现象不恶化,未出现开时间缩短或关时间延长等状态。

[0039] 本说明书中“进展抑制”包括帕金森病中的运动并发症的进行与未进行任何处置的情况相比延迟、停止、或改善(包括感知)。帕金森病中的运动并发症的情况下,通过确认不伴有异动症的开时间的延长作用可以判定,但不限于此。本公开的各种疾病、障碍或症状的治疗、预防或改善可以包括帕金森病中的运动并发症的进展抑制。

[0040] 本说明书中,“疗效减退(wearing-off)现象”是指因左旋多巴的药效时间的缩短而产生的现象,是指出现左旋多巴的效果消失的时间的现象。应予说明,左旋多巴有效的时间带被称为开期,左旋多巴效果消失的时间带称为关期。开关(on-off)现象是指与左旋多巴的服用时间无关地,症状突然变好(开)或变差(关),无开期(no-on)现象是指即使服用左旋多巴也确认不到效果,开期延迟(delayed on)现象是指出现左旋多巴的效果需要时间。作为抗帕金森病作用时间的“开(ON)时间”是指确认到左旋多巴的作用的总时间,非临床中,定义为6-OHDA单侧处置大鼠中确认到左旋多巴诱发的旋转行为的时间。旋转行为用向破坏相反侧方向的旋转行为时间或总旋转行为数等表示,是反映纹状体多巴胺亢进的行为。

[0041] 不随意运动(异动症)是指身体的一部分自行活动、无法停止、咬住嘴唇、难以说话、无法静止不动、难以随意活动手足、观察到四肢和/或口腔面部部分和/或身体的轴部分的不随意运动的运动障碍。在正在接受用左旋多巴的治疗的PD患者中观察到的异动症被称

为左旋多巴诱发性异动症(LID),在开始用左旋多巴的治疗经过5至10年的PD患者的超过半数中发生,发生LID的患者的比率(%)随着时间的经过而上升(作为综述,参照例如Encarnacion和Hauser、(2008)、“Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson’s disease:etiology,impact on quality of life,and treatments.”、Eur Neurol、60(2)、57~66页)。本说明书中所称的不使异动症症状恶化是指与例如本公开的治疗开始前或未施与本公开的治疗药的情况相比,未新表现出异动症症状,未使异动症症状恶化,或不伴有伴随反弹的异动症症状等状态。

[0042] 剂峰异动症(peak-dosedyskinesia)是指抗帕金森病药达到过量的状态下发生的不随意运动。双相异动症(diphasicdyskinesia)是指抗帕金森病药的效果表现前与效果消退时的双相中出现的异动症。

[0043] 本公开的“不伴有异动症”、“不使异动症恶化”、“不伴有异动症的反弹症状”中,“异动症”为左旋多巴诱发的剂峰异动症时,通过评价抗帕金森病药的药理作用高的时间带的本发明的治疗药·治疗法的影响而能够确认。例如,为左旋多巴诱发的剂峰异动症时,通过左旋多巴施与后至1~6小时后的时间的评价而能够确认。

[0044] 不伴有异动症的开时间(ONtimewithoutdyskinesia)是指作为抗帕金森病作用时间的“开(ON)时间”之中,未产生异动症的时间的总时间,非临床中,能够定义为例如PD-LID模型动物中的左旋多巴施与后的各评价时点的异动症症状(AIMs)评分为0、且旋转行为(Locomotivebehavior)评分为1以上的时间,但除此之外,存在同样的模型的情况下,也可以使用这样的模型进行评价。

[0045] 作为本说明书中使用的“药学上可接受的盐”,包括通过无机和/或有机的酸和碱形成的酸和/或碱盐,可以举出酸加成盐和碱加成盐。例如,作为酸加成盐,可以举出盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、磷酸盐等无机酸盐、或柠檬酸盐、草酸盐、邻苯二甲酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁二酸盐、苹果酸盐、乙酸盐、甲酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、三氟乙酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、樟脑磺酸盐等有机酸盐。此外,作为碱加成盐,可以举出钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、钡盐、铝盐等无机碱盐、或三甲基胺、三乙基胺、吡啶、甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇[三(羟基甲基)甲基胺]、叔丁基胺、环己基胺、二环己基胺、N,N-二苯甲基乙基胺的有机碱盐等。进一步、作为“药学上可接受的盐”,还可以举出与精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、天冬氨酸或谷氨酸等碱性氨基酸或酸性氨基酸的氨基酸盐。药学上可接受的盐在以往技术中是公知的。例如,Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences(1977)66:1-19中详细说明了药学上可接受的盐。

[0046] 本公开的包含坦度螺酮或其药学上可接受的盐或前药的药物根据需要可以包含载体。本说明书中使用的术语“载体”(carrier)是指涉及将例如对象药物化合物从身体的1个器官·组织或部分递送或输送至身体的另一个器官·组织或部分、或使其成为可能的液体或固体增量剂、稀释剂、添加剂、溶剂、基质或皮肤渗透促进剂等那样的药学可接受的物质、组合物、或赋形剂。“药学可接受”是指与制剂中的其他原料具有适应性,对受试者无害。

[0047] 本发明中能够治疗的疾病包括帕金森病的任意的运动并发症。

[0048] 本公开中能够治疗的疾病包括帕金森病的任意的左旋多巴诱发性的运动并发症和其所伴随的日内波动。

[0049] 具体的实施方式中,本公开中能够治疗的患者包括患有左旋多巴诱发性的运动并

发病、或有可能表现左旋多巴诱发性的运动并发症的帕金森病患者。左旋多巴诱发性的运动并发症包括左旋多巴诱发性的异动症。

[0050] 本发明中对帕金森病的左旋多巴诱发性异动症等帕金森病的异动症的改善效果临床上可以通过Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS)、Clinical Dyskinesia Rating Scale (CDRS)、The Rush Dyskinesia Rating Scale (Rush DRS)、Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)、Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)、EuroQol 5Dimensions (EQ-5D-5L)、PDQ-39 (Parkinson's Disease Questionnaire-39)、Clinical Global Impressions (CGI)、Patient Global Impression (PGI)等临床评价量表、患者日志、由利用加速度计和/或角速度计等可穿戴设备获取的移动运动信息计算的量表等而确认。此外,非临床模型PD-LID模型大鼠中,能够通过异动症样的异常不随意运动行为评价而确认异动症的改善效果。通过使用该方法,除了左旋多巴诱发性异动症 (PD-LID) 症状的改善、进展抑制或预防之外,还可以测定左旋多巴诱发性异动症 (PD-LID) 表现时间的缩短。

[0051] 本公开中的左旋多巴等抗帕金森病治疗药的作用时间 (开时间) 和左旋多巴等抗帕金森病治疗药的不作用时间 (关时间) 就临床而言,可以通过作为例如临床评价量表的 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)、MDS-UPDRS、EQ-5D-5L、PDQ-39、CGI、PGI等临床评价量表、患者日志、由利用加速度计和/或角速度计等可穿戴设备获取的移动运动信息计算的量表等而确认。此外,非临床模型6-OHDA单侧处置大鼠中,通过左旋多巴诱发的旋转行为时间的延长,可以确认对开时间的治疗效果。

[0052] 本公开中,帕金森病等患者的异动症的“反弹症状”是指在利用异动症改善药的治疗中,在左旋多巴的抗帕金森病作用的峰时间 (例如1小时) 以后,与不进行利用异动症改善药的治疗的情况相比,异动症恶化的现象,预想在左旋多巴施与后1~6小时后出现。在此,作为帕金森病等患者的异动症,可以例示出左旋多巴诱发性异动症 (PD-LID)。本公开中,不发生反弹症状地改善帕金森病等的患者的异动症 (例如左旋多巴诱发性异动症 (PD-LID)) 通过评价抗帕金森病药的药理作用高的时间带的本发明的治疗药·治疗法的影响能够确认,例如PD-LID的情况、正在接受左旋多巴疗法的情况下,可以在左旋多巴施与后1~6小时后,通过在评价的1点、优选为多个时点异动症不恶化、异动症的总评分改善而评价。例如,非临床PD-LID模型大鼠的AIMs评价体系中,可以以左旋多巴诱发性异动症 (PD-LID) 的反弹症状在例如左旋多巴施与后120-140分钟时点确认到的明确的异动症样症状 (AIMs评分为2以上)、100-180分钟的总计异动症样症状评分等作为指标而评价。异动症的改善可以用左旋多巴施与后180分钟的总AIMs评分评价。

[0053] 本公开中的是否不使帕金森病等患者的异动症 (例如PD-LID症状) 恶化、延长抗帕金森病治疗药 (例如左旋多巴) 的开时间就临床而言,可以通过UPDRS、MDS-UPDRS、UDysRS、CDRS、Rush DRS、AIMS、EQ-5D-5L、PDQ-39、CGI、PGI等临床评价量表、患者日志中记载的开时间、关时间、由利用加速度计和/或角速度计等可穿戴设备获取的移动运动信息计算的量表等而确认。此外,例如非临床模型PD-LID模型大鼠中,可以通过异动症和旋转行为时间的评价确认。

[0054] 本公开中的不伴有异动症的开时间 (On time without dyskinesia) 是否延长就临床而言,可以通过UPDRS、MDS-UPDRS、UDysRS、CDRS、Rush DRS、AIMS、EQ-5D-5L、PDQ-39、

CGI、PGI等临床评价量表、患者日志中记载的开时间、关时间、由利用加速度计和/或角速度计等可穿戴设备获取的移动运动信息计算的量表等而确认。例如,可以将UDysRS和患者日志组合评价。此外,例如非临床模型PD-LID模型大鼠中,可以通过不伴有异动症的旋转行为时间的评价确认。

[0055] 本公开中的不伴有存在痛苦的异动症的开时间(On time without troublesome dyskinesia)是否延长就临床而言,可以通过临床评价量表、患者日志中的UPDRS、MDS-UPDRS、UDysRS、CDRS、Rush DRS、AIMS、EQ-5D-5L、PDQ-39、CGI、PGI等临床评价量表、患者日志中记载的开时间、关时间、由利用加速度计和/或角速度计等可穿戴设备获取的移动运动信息计算的量表等而确认。例如,可以将UDysRS和患者日志组合评价。

[0056] 本公开中的是否不伴有异动症的反弹症状地延长开时间可以通过例如与不施与本公开的治疗药的情况进行以下对比而确认。就临床而言,可以通过临床评价量表、患者日志中的UPDRS、MDS-UPDRS、UDysRS、CDRS、Rush DRS、AIMS、EQ-5D-5L、PDQ-39、CGI、PGI等临床评价量表、患者日志中记载的开时间、关时间、由利用加速度计和/或角速度计等可穿戴设备获取的移动运动信息计算的量表等而确认。此外,例如非临床模型PD-LID模型大鼠中,可以通过异动症和旋转行为时间的评价确认。例如,可以将UDysRS和患者日志组合评价。

[0057] 本公开中的运动症状的日内波动(motor complications)就临床而言,可以通过临床评价量表、患者日志中的UPDRS、MDS-UPDRS、EQ-5D-5L、PDQ-39、CGI、PGI等临床评价量表、患者日志中记载的开时间、关时间、由利用加速度计和/或角速度计等可穿戴设备获取的移动运动信息计算的量表等而确认。能够确认到临床评价量表的改善或患者日志记载的关时间的缩短的情况下,可以视为日内波动改善。临床评价量表可以通过本领域的公知的方法评价。

[0058] 本公开中,不发生异动症的反弹症状地改善日内波动(motor complications)是指与左旋多巴施与后未进行利用日内波动(motor complications)改善药的治疗的情况相比,未使异动症恶化,即使是暂时性地恶化也没有,日内波动(motor complications)改善。

[0059] 本发明人等发现,坦度螺酮改善日内波动(motor complications),优选不使异动症恶化地改善。不使异动症恶化地改善中,可以举出未发生新表现出异动症症状、异动症的临床评分恶化、或不发生异动症反弹症状地改善等。进一步,本发明人等发现,与坦度螺酮的经口施与的情况相比,坦度螺酮的非经口施与更好地改善日内波动(motor complications),具体而言,不伴有异动症的开时间的延长效果优异。即,非经口施与(透皮施与)中,无论剂量如何,观察到不伴有异动症的开时间的延长效果,但经口施与的情况下,通常剂量(大鼠10,30mg/kg)下未观察到不伴有异动症的开时间的延长,提高施与量至担忧中枢性副作用的剂量(大鼠100mg/kg)不伴有异动症的开时间才延长。本领域技术人员参照这些剂量,可以算出在人中的适当的剂量。(参照例如希德(Sediel)片医药品详细说明2017年12月修订第10版大日本住友制药株式会社)。因此,作为治疗形态,也可以经口施与坦度螺酮,但优选为非经口施与,进一步优选持续地非经口施与、或非经口施与持续性制剂,最优选透皮施与坦度螺酮。

[0060] 本说明书中左旋多巴诱发性的“肌张力障碍(dystonia)”是被称为肌张力障碍、伴随左旋多巴施与发生的因中枢神经系统的障碍而导致的不随意且持续性肌肉收缩所涉及的运动障碍的总称。是指引起姿势异常、全身或者身体的一部分扭曲、或僵直、痉挛之类的

症状。左旋多巴诱发性的肌张力障碍就临床而言,可以通过MDS-UPDRS (Part IV)、UDysRS等评价。

[0061] 本说明书中“助剂(adjunct)”是指除了起主要作用的药剂之外的药剂,本公开中,如果例如左旋多巴为主剂,则坦度螺酮等可以称为助剂。

[0062] 本说明书中,抗帕金森病药的每日的施与量是帕金森病诊疗指南2018年版或者美国、欧洲的对应该指南中记载的抗帕金森病药的通常剂量。本说明书中,作为例示而提供的作为主剂的左旋多巴的每日的施与量是帕金森病诊疗指南2018年版或者美国、欧洲的对应该指南中记载的左旋多巴治疗的通常剂量。一般而言,每日的左旋多巴通常剂量作为外周性多巴脱羧酶抑制药(decarboxylase inhibitor;DCI)的组合使用或配合剂,为50~1200mg/日,优选为100mg~600mg/日。例如,由FDA批准的SINEMET(注册商标)(卡比多巴-左旋多巴配合片)(新药申请(NDA)#017555)作为1:4比率配合片(卡比多巴25mg-左旋多巴100mg)、和1:10比率配合片(卡比多巴10mg-左旋多巴100mg、卡比多巴25mg-左旋多巴250mg)而提供。1日维持量以卡比多巴达到70mg至100mg的方式施与SINEMET(注册商标),1日最大量以卡比多巴计施与SINEMET(注册商标)至200mg。

[0063] 本说明书的坦度螺酮或其药学上可接受的盐或前药或治疗法使左旋多巴治疗的通常剂量的施与所伴随的运动并发症减少的治疗、或运动并发症的预防成为可能。

[0064] 通过施与本公开的坦度螺酮或其药学上可接受的盐或前药,能够适当调整左旋多巴施与量。例如,可以在日本神经学会发行的帕金森病诊疗指南2018年版或者美国、欧洲的对应该指南中规定的1次施与量和1日施与量的范围内增加。

[0065] 通过施与本公开的坦度螺酮或其药学上可接受的盐或前药,能够在与通常剂量相比未提高左旋多巴施与量的情况下,改善日内波动(motor complications)。

[0066] 本说明书中“具有持续性”本领域技术人员可以考虑本说明书中的说明,利用本领域中公知的常识而决定。具体而言,长时间维持血中药物浓度、示出生物学半衰期的延长效果的情况下,可以定义为具有持续性。作为具有持续性的组合物,可以举出[0076]中记载的各种透皮吸收制剂、[0117]中记载的各种持续性注射剂、[0118]所述的各种埋植剂等。此外,本公开中,“持续施与”是指将本公开中的有效成分从体外向体内持续施与。可以选自[0071]所述的非经口的施与途径,可以通过透皮吸收、注射或注入等实现。或者,“具有持续性”可以是指坦度螺酮的血中浓度的波动少。本说明书中,“血中浓度的波动少”是指到达稳态后的最终施与时的坦度螺酮浓度的最高值(C_{max})与最小值(C_{min})的比落入一定的范围内,该一定的范围可以由本领域技术人员参照本说明书的公开,根据想要实现的目的(例如运动并发症的抑制(例如日内波动的抑制)等)而适当决定,是指例如到达稳态后的最终施与时的坦度螺酮浓度的最高值(C_{max})与最小值(C_{min})的比为1.0~3.0、1.0~2.0、1.0~1.8、1.0~1.7。

[0067] 本说明书中,“临床上有意义的时间”可以由本领域技术人员考虑本说明书中的说明,利用本领域中公知的常识而决定。具体而言,本公开作为对象的运动并发症的预防、治疗或减轻等方面示出显著性效果的情况下,其时间可以定义为临床上有意义的时间。同样地,本说明书中“临床上有意义的改善”在本公开作为对象的运动并发症的预防、治疗或减轻等方面示出显著性效果的情况下,其状态可以定义为临床上有意义的改善。这样的时间、改善的测定方法对于本领域技术人员而言是可以适当选择的事项,可以考虑例如本说明书

中记载的任意的的方法,但不限于此,也可以使用例如日本神经学会发行的帕金森病诊疗指南2018年版。或者,有异动症的临床评价指标(MDS UDysRS Part III) 2.32点这一报告(Parkinsonism Relat Disord 21:1349,2015),可以考虑(1)与安慰剂的比较、(2)各患者的治疗前后等事项而适当决定。

本说明书中,“持续保持纹状体的突触间隙的多巴胺量”是指纹状体的突触间隙的多巴胺量维持为一定的浓度以上。例如,可以通过本说明书中前述的参考文献所述的条件下的PET试验等而确认,可以通过纹状体的 $[^{11}\text{C}]$ 雷氯必利受体结合量的变化量1h/4h低于5%、和/或纹状体的 $[^{11}\text{C}]$ 雷氯必利受体结合量的变化比例1h/4h为90%以下、优选为80%以下、进一步优选为70%以下等,在本说明书中确认药物组合物的效果。在此,本说明书中,左旋多巴施与前与施与1小时后的纹状体的 $[^{11}\text{C}]$ 雷氯必利受体结合变化量被称为变化量B/1h。

本说明书中,“抑制纹状体的突触间隙的多巴胺量的急剧波动”是指纹状体的突触间隙的多巴胺量在短时间内未剧烈变化。例如,可以通过前述的参考文献所述的条件下的PET试验等而确认,可以通过纹状体的 $[^{11}\text{C}]$ 雷氯必利受体结合量的变化量B/1h低于10%、和/或变化比例B/1h为90%以下、优选为80%以下、进一步优选为70%以下等,确认本发明的药物组合物的效果。

本说明书中,“抑制间歇性(intermittent)的多巴胺受体刺激”是指抑制纹状体的突触间隙的多巴胺量的随时间的增减。例如,可以通过前述的参考文献所述的条件下的PET试验等而确认,可以通过是否减小了纹状体的 $[^{11}\text{C}]$ 雷氯必利受体结合量的变化量B/1h与变化量B/4h的差等,确认本发明的药物组合物的效果。

[0068] 本说明书中,“对于得到临床效果充分的时间”和“对于得到临床效果充分的水平”也可以由本领域技术人员考虑本说明书中的说明,利用本领域中的公知的常识而决定。具体而言,如果可以测定能够得到本公开作为对象的运动并发症的预防、治疗或减轻等临床效果的时间、水平,则其时间、水平可以评价为对于得到临床效果充分的时间。这样的时间、水平的测定方法对于本领域技术人员而言是可以适当选择的事项,可以考虑例如本说明书中记载的任意的的方法,但不限于此,也可以使用例如日本神经学会发行的帕金森病诊疗指南2018年版或者美国、欧洲的对对应指南。

[0069] 本说明书中“不”“使帕金森病患者中异动症症状(例如左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)症状)恶化”是指不使已经发病的异动症症状以临床上有意义的程度恶化、或不使其显著性恶化、不延长异动症表现时间、如异动症的反弹症状那样即使是暂时性地也不显著性恶化、不新发异动症症状、异动症的副作用频率与未施与本发明的组合物的情况相比不显著性增加。异动症症状可以通过例如UPDRS、MDS-UPDRS、UDysRS、CDRS、Rush DRS、AIMS、EQ-5D-5L、PDQ-39、CGI、PGI等临床评价量表、患者日志中记载的开时间、关时间、由利用加速度计和/或角速度计等可穿戴设备获取的移动运动信息计算的量表等而确认。

[0070] 本说明书中,“帕金森病患者对左旋多巴治疗的应答质量的恶化”是指患者对左旋多巴治疗的应答性的任意的降低,这样的应答质量的恶化可以由日内波动、异动症症状等测定。此外,“帕金森病患者对左旋多巴治疗的应答质量的恶化”的“改善”是指各患者的左旋多巴治疗中的日内波动、异动症症状的程度得到改善,可以通过UPDRS、MDS-UPDRS、UDysRS、CDRS、Rush DRS、AIMS、EQ-5D-5L、PDQ-39、CGI、PGI等临床评价量表、患者日志中记

载的开时间、关时间、由利用加速度计和/或角速度计等可穿戴设备获取的移动运动信息计算的量表等而确认。

[0071] 本说明书中“非经口 (parenteral) 施与”是指非经口施与的任意的途径的施与形态, 优选坦度螺酮以对帕金森病的左旋多巴诱发性的运动并发症有效的形态和水平施与的任意的形态采用, 作为非经口施与的方法, 可以举出利用透皮吸收或经粘膜吸收的施与, 包括注射或注入、它们的组合。例如, 作为利用透皮吸收或经粘膜吸收的施与, 使涂布剂、贴付剂、喷雾剂等透皮吸收制剂与皮肤或粘膜接触, 通过皮肤或粘膜将制剂中的药物移向体内, 由此发挥效果。作为利用注射或注入的施与, 可以举出静脉内、皮内、皮下、肌肉内、经肠(灌肠)施与, 可以为团注施与和/或持续注入。这些可以使用包含混悬化剂、稳定剂和/或分散剂等其他制剂物质的油性或水性介质中的混悬剂、液剂、乳液、埋植剂。作为经肠(灌肠)施与, 可以通过透皮的内窥镜的胃造瘘手术, 使用管和便携型注入泵而向近端小肠持续递送。一个优选的实施方式中, 非经口施与可以以持续施与的形态实施。这样的持续施与可以通过贴片剂、注射或注入等实现。

[0072] 本公开中, 坦度螺酮或其药学上可接受的盐或前药优选通过能够长时间维持血中药物浓度的方法施与, 进一步优选通过可以抑制代谢体的生成的方法施与。作为施与方法, 可以举出透皮施与、皮下、皮内和肌肉内等注射施与。皮下、皮内和肌肉内等注射施与的情况下, 优选为维持血中浓度的施与方法。其中, 透皮施与由于不需要定期去医院, 是侵入性少的施与方法, 故而最优选。

[0073] 本公开中, 利用坦度螺酮或其药学上可接受的盐或前药或含有其的药物或组合物的非经口 (parenteral) 施与的帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的运动并发症 (motor complications) 的治疗、改善或预防从对左旋多巴作用时间 (开时间) 不造成不良影响, 对帕金森症状 (可以通过UPDRS等评价) 不造成负面影响, 即使反复施与也不减弱本公开的效果, 不使运动并发症恶化地增加左旋多巴制剂至最适剂量从而能够减少每日的左旋多巴制剂的施与次数等观点出发, 与利用除了本公开之外的有效成分的治疗、本公开之外的治疗法和组合物相比是优选的。

[0074] 本公开中, 提供含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐或前药的用于治疗、改善或预防帕金森病的日内波动 (motor fluctuations) 的组合物、药物、用于治疗或预防的方法等。帕金森病的日内波动 (motor fluctuations) 已成为问题, 这样的日内波动虽不意图限定, 但有时伴随左旋多巴治疗等帕金森病的药物疗法而发生。本公开中, 本发明人等出乎预料地发现, 坦度螺酮或其药学上可接受的盐或前药使帕金森病的日内波动 (motor fluctuations) 被抑制或消失。进一步, 在非经口施与的情况下, 发现具有延长不伴有异动症的开时间的效果, 表明存在临床上更有意义的更优选的运动并发症的改善效果。像这样, 坦度螺酮的非经口施与发挥不伴有异动症的开时间的延长效果无法由以往的知识预想到。即, 通常作为使日内波动 (motor fluctuations) 被抑制或消失的药剂, 预想会有增加多巴胺量的药理作用, 即预想伴随异动症的恶化。

[0075] 本公开还发现, 可治疗、改善或预防疗效减退 (wearing-off)、开关 (on-off) 现象、无开期 (no-on) 现象、开期延迟 (delayed on) 现象等日内波动 (motor fluctuations), 而且治疗、改善或预防左旋多巴诱发性异动症 (PD-LID) 等帕金森病的异动症。作为代表性的异动症的例子的PD-LID由左旋多巴的过量施与而诱发, 因此可以认为抑制脑内多巴胺浓度是

有效的,但另一方面,为了通过开时间延长、关时间缩短等而抑制日内波动,可以认为提高脑内多巴胺浓度是有效的。因此,本公开的组合物在治疗、改善或预防左旋多巴诱发性异动症(PD-LID)等帕金森病的异动症的同时,能够治疗、改善或预防日内波动(motor fluctuations),是无法由以往的知识预想到的。

[0076] 作为“透皮吸收制剂”,是指涂布剂、贴付剂、喷雾剂(气雾剂)。具体而言,作为贴付剂,可以举出贴剂(贴片剂)、泥敷剂、膏药剂等,作为涂布剂,可以举出软膏剂、霜剂、洗剂、搽剂、液剂、凝胶剂等。优选为贴付剂。进一步优选为贴剂(贴片剂)。本公开中,“贴剂”与“贴片剂”为相同含义,因此本说明书中也有时称为“贴剂/贴片剂”(tape/patch)。

[0077] 透皮吸收制剂使用药理学上可接受的添加剂,通过公知的方法制造。1个实施方式中,本公开中使用的透皮吸收制剂具有在支撑体上设置的粘合剂层,该粘合剂层可以通过包括热塑性弹性体等而制造。“热塑性弹性体”是指如果施加热则软化而示出流动性,如果冷却则恢复至橡胶状弹性体而示出热塑性的弹性体,可以举出氨基甲酸酯系、丙烯酸系、苯乙烯系、烯炔系等各种的热塑性弹性体。

[0078] 本公开的透皮吸收制剂的情况下,粘合剂层可以含有不挥发性烃油。作为不挥发性烃油,优选为碳原子数为20~40左右的链式饱和烃或碳原子数20~40左右的链式不饱和烃,可以举出例如液体石蜡、角鲨烯、角鲨烷、姥鲛烷等。其中,在获取的容易性的观点方面,更优选为液体石蜡。液体石蜡是无色无臭的液状的碳原子数20以上的烷烃的混合物,本公开中,可以优选使用符合日本药典、美国药典等中规定的规格的物质等。不挥发性烃油优选粘度高,特别是使用粘度高的液体石蜡从粘合性的观点出发是优选的。

[0079] 此外,粘合剂层中,根据需要可以含有增粘剂。增粘剂是指通常贴付剂的领域中为了赋予皮肤粘合性而通用的树脂,可以举出例如松香系树脂、聚萘烯树脂、香豆酮-茛树脂、石油系树脂、萘烯-苯酚树脂、脂环族饱和烃树脂等,可以从中选择1种或2种以上使用。

[0080] 应予说明,预想透皮施与的情况下,通过将软膏涂布在皮肤上也可以实现。

[0081] 除了贴剂/贴片剂之外的本公开的坦度螺酮或其药理学上可接受的盐或前药的用于非经口施与(例如透皮施与)的施与剂型中,可以包括粉末、喷雾、软膏、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶剂和溶液。

[0082] 软膏、糊剂、霜剂和凝胶剂除了本公开的坦度螺酮或其药理学上可接受的盐或前药之外,还可以包含动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石以及氧化锌、或它们的混合物等添加剂。

[0083] 粉末和喷雾除了本公开的药物组合物之外,还可以包含乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末等添加剂、或这些物质的混合物。进一步,喷雾可以包含氯氟烃那样的一般的高压气体、以及丁烷和丙烷那样的挥发性未取代烃。

[0084] 除了软膏之外,粉末、溶液等只要适合于非经口施与,则也被解释为本公开的范围。

[0085] 适合于非经口施与的组合物可以包括至少1种的作为医药品可接受的无菌等渗性水性或非水性溶液、分散液、混悬液、乳液、埋植剂、或在即将使用前可以重构为无菌注射用溶液或分散液的无菌粉末。

[0086] 本说明书中公开的组合物可以为了直肠或阴道施与而制成栓剂,可以将本公开所涉及的1种以上的化合物与包含可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡、或水杨酸酯等的1种以上的适当

的非刺激性添加剂或载体一起混合而制备,在室温下为固体但在体温下为液体,因此在直肠或阴道腔内融化而释放本公开的化合物。适合于阴道施与的药物组合物还可以包括包含以往技术中已知为适当的载体的阴道栓、卫生棉条、霜剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂。

[0087] 本公开中,“药物施与量”是指组合物中包含的药物量。标签(药品说明书)中,记载为有效成分的含量。此外,本公开中,“药物递送量”是指摄入体内的药物量。组合物为透皮吸收制剂的情况下,“药物递送量”是指从透皮吸收制剂向皮肤递送的药物量,是通过以下的式算出的值。药物递送量与药效相关。临床制剂的结果中,如果设为施与量100%,则递送量大多为40-50%,但不限于此。“药物残留量”是指贴付后剥离的透皮吸收制剂中残留的药物量,可以通过实施例(参考制造例) ([0127])所述的方法等定量。

$$\text{药物递送量(mg/日)} = \text{药物施与量(mg/日)} - \text{药物残留量(mg/日)}$$

应予说明,除了透皮吸收制剂之外的制剂、例如口服制剂、注射剂中,制剂本身向身体全量施与,因此通常药物施与量与药物递送量解释为实质上相同的量。因此,例如口服制剂中,“在体内摄取”是指提供到消化道内。透皮吸收剂中药物施与量与药物递送量不同的情况下,例如贴剂的情况下,可以通过测定剥离后的贴剂中残留量而确定。

[0088] 本公开中,药物施与量、药物递送量、药物残留量和血中(血浆中)坦度螺酮浓度在没有特别记载的情况下,是换算为坦度螺酮游离体的量。

[0089] 本公开中,坦度螺酮或其盐的药物施与量、药物递送量可以根据化合物的种类、患者的症状·年龄·体重·肝肾功能等而适当调整。例如,每日的药物施与量可以举出0.1~500mg、0.1~400mg、0.1~250mg、0.1~220mg、0.1~180mg、0.1~100mg、优选为0.2~50mg、1~50mg、4~180mg、1~250mg、3~250mg等,作为其上限,可以举出1000mg、800mg、500mg、400mg、250mg、220mg、180mg、150mg、100mg、80mg、50mg、30mg、15mg等,作为下限,可以举出0.1mg、0.2mg、1mg、2mg、3mg、4mg、10mg、15mg等,作为优选的范围,可以举出这些上限和下限的两者的任意的组合。每日的药物递送量可以设为0.1~100mg、0.1~80mg、0.1~60mg、0.1~20mg、优选为0.2~10mg、1~60mg,作为其上限,可以举出100mg、80mg、60mg、40mg、30mg、20mg、10mg、8mg、7mg、5mg、3mg等,作为下限,可以举出0.1mg、0.2mg、1mg、1.5mg、3mg等,作为优选的范围,可以举出这些上限和下限的两者的任意的组合。施与频率可以根据组合物的特性而适当调整。组合物为透皮吸收制剂的情况下,为例如每12小时1次~每7日1次,可以为这些之间的任意频率,也可以为例如1日1次、2日1次、3日1次、4日1次等。优选为1日1次。组合物为注射用制剂的情况,为例如每1日1次~3个月1次,可以为这些之间的任意频率,也可以为例如1周1次、2周1次、4周1次、3个月1次等。此外,通过泵式的自动注入装置,也可以24小时持续施与、或仅苏醒时施与、或根据症状调整施与时间。优选的例子中,本剂也可以与包含左旋多巴的制剂混合,持续施与。

[0090] 本公开中,坦度螺酮或其药学上可接受的盐或前药优选以在想要使左旋多巴发挥作用的时间期间,人血中(血浆中)坦度螺酮浓度以游离体换算量计达到0.05~20ng/mL的方式被施与。具体而言,为每日12小时以上、优选为16小时以上。

[0091] 人血中(血浆中)坦度螺酮浓度以游离体换算量计,可以举出0.05~20ng/mL、0.1~10ng/mL、0.5~15ng/mL、0.5~12ng/mL、0.1~15ng/mL、1~15ng/mL、1~12ng/mL、2~10ng/mL等,作为其上限,可以举出20ng/mL、15ng/mL、12ng/mL、10ng/mL、8ng/mL、5ng/mL、

4ng/mL、3ng/mL、2ng/mL、1ng/mL等,作为下限,可以举出0.01ng/mL、0.02ng/mL、0.05ng/mL、0.1ng/mL、0.2ng/mL、0.5ng/mL、1ng/mL、2ng/mL等。作为优选的范围,可以举出这些上限和下限的两者的任意的组合。上述的人血中(血浆中)坦度螺酮浓度可以以单次施与实现,也可以作为基于反复施与的维持浓度实现。

[0092] 本公开中,人血中(血浆中)坦度螺酮浓度的最高值(C_{max})以游离体换算量计,可以举出0.1~20ng/mL、0.2~15ng/mL、0.3~12ng/mL、0.3~10ng/mL、1~15ng/mL、1~12ng/mL、1~10ng/mL、2~10ng/mL等,作为其上限,可以举出20ng/mL、15ng/mL、12ng/mL、10ng/mL、8ng/mL、5ng/mL、4ng/mL、3ng/mL、2ng/mL、1ng/mL等,作为下限,可以举出0.1ng/mL、0.2ng/mL、0.5ng/mL、1ng/mL、2ng/mL等。作为优选的范围,可以举出这些上限和下限的两者的任意的组合。

[0093] 本公开中,人血中(血浆中)坦度螺酮浓度-时间曲线下面积(AUC)以游离体换算量计,可以举出3~700ng·h/mL、3~500ng·h/mL、3~300ng·h/mL、3~250ng·h/mL、3~200ng·h/mL等,作为其上限,可以举出700ng·h/mL、600ng·h/mL、500ng·h/mL、400ng·h/mL、300ng·h/mL、200ng·h/mL、150ng·h/mL、50ng·h/mL、100ng·h/mL、80ng·h/mL、50ng·h/mL、40ng·h/mL等,作为下限,可以举出3ng·h/mL、5ng·h/mL、10ng·h/mL、20ng·h/mL、30ng·h/mL等。作为优选的范围,可以举出这些上限和下限的两者的任意的组合。坦度螺酮浓度-时间曲线下面积(AUC)可以通过体内动力学的分析手段而算出。例如,算出0~48小时、0~72小时、0小时至最终测定点的值、或外推至无限时间的值。

[0094] 本公开中,含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐或前药的组合物的特征在于,以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐或前药施与后8小时至16小时期间、进一步优选8小时至20小时期间、或者每日12小时以上、优选16小时以上、进一步优选18小时以上、人血中(血浆中)坦度螺酮浓度达到0.05~20ng/mL、0.1~15ng/mL、0.1~10ng/mL、0.5~15ng/mL、0.5~12ng/mL、1~15ng/mL、1~12ng/mL、2~10ng/mL等的上述记载为人血中(血浆中)坦度螺酮浓度的浓度的方式被施与。上述的人血中(血浆中)坦度螺酮浓度可以以单次施与实现,也可以作为基于反复施与的维持浓度(也可以称为稳态)实现。稳态的血中浓度也可以通过单次施与的重合法而计算。利用反复施与的维持浓度(稳态)的情况下,施与后的时间是指最终施与后起算的时间。

本说明书中,坦度螺酮或其药学上可接受的盐以前述坦度螺酮或其药学上可接受的盐施与后、稳态下的人血中(血浆中)坦度螺酮的最大血中浓度为1~15ng/mL、以人血中(血浆中)坦度螺酮浓度的最大浓度作为100%时的最小浓度的比率达到30~95%、优选为35~85%的方式被施与。

[0095] 本公开中,含有坦度螺酮或其药学上可接受的盐或前药的组合物为透皮吸收制剂的情况下,其制剂应用面积通常可以适当调整,优选为每次的贴付面积的总计为1~200cm²、1~100cm²、2~80cm²、9~60cm²。作为其上限,可以举出200cm²、160cm²、130cm²、100cm²、80cm²、60cm²、50cm²、40cm²、30cm²、20cm²等。作为下限,可以举出1cm²、2cm²、4cm²、9cm²等。作为优选的范围,这些上限和下限的两者的任意的组合、可以得到优选的治疗效果。

[0096] 本公开的坦度螺酮或其药学上可接受的盐或前药在单次施与后12小时以内、8小时以内、优选6小时以内、进一步优选4小时以内,大于人血中(血浆中)坦度螺酮浓度的下限值,至单次施与后16小时、优选为至18小时、进一步优选至20小时、至24小时,人血中(血浆

中)坦度螺酮浓度维持为上限与下限的范围。

[0097] 本公开的坦度螺酮或其药学上可接受的盐或前药与经口施与相比,优选为缓慢达到最高血中浓度(Cmax),缓慢消失的体内动力学曲线。

到达最高血中浓度(Cmax)的时间(平均值)为例如单次施与后16小时以后36小时之间、20小时以后32小时之间。到达最高血中浓度(Cmax)的时间的下限(平均值)可以举出16小时、20小时、24小时,上限(平均值)可以举出36小时、32小时。半衰期(平均值)为例如3~20小时之间。半衰期的下限(平均值)可以举出3小时、4小时、5小时、6小时等,上限(平均值)可以举出20小时、18小时、16小时、14小时等。

[0098] 作为能够确认本发明的药物组合物对帕金森病中的异动症的有效性的适当的临床评价之一,可以参考以下的参考文献(J Clin Invest. (2014) 124 (3) :1340-1349.)所述的方案。具体而言,对具有异动症症状的患者,进行利用纹状体多巴胺D2受体的Positron emission tomography (PET,正电子发射断层成像)的脑功能图像分析,能够活用于病况进展度、药剂的有效浓度推定、治疗效果判定。

作为在纹状体多巴胺神经的突触后表达的多巴胺D2受体的PET示踪剂,可以使用例如 $[^{11}\text{C}]$ 雷氯必利。通过测定利用 $[^{11}\text{C}]$ 雷氯必利PET的左旋多巴施与或本发明的药物组合物与左旋多巴施与组合使用的基线(关状态)起算的纹状体 $[^{11}\text{C}]$ 雷氯必利结合变化量,能够评价纹状体的多巴胺游离的变化量。

报告帕金森病中的纹状体 $[^{11}\text{C}]$ 雷氯必利受体结合变化量与帕金森病的病况进展、日内波动、异动症相关联(参考文献:Brain. (2004) 127:2747-2754.)。

通过前述的参考文献的PET试验的条件等,评价纹状体的多巴胺量的结果可以如下考察。

例如,已知具有日内波动、异动症的帕金森病患者中,与无日内波动、异动症的帕金森病患者相比,“左旋多巴施与前与施与1小时后的纹状体的 $[^{11}\text{C}]$ 雷氯必利受体结合变化量(有时省略为变化量B/1h)”大,例如10%以上、15%以上。通过药物治疗而变化量B/1h减少的情况下,表明对异动症等运动并发症存在治疗效果。本发明的药物组合物可以期待减少变化量B/1h,特别地,对与无日内波动、异动症的帕金森病患者相比变化量B/1h显著性大的帕金森病患者,能够期待减少变化量B/1h、对异动症等运动并发症的治疗效果。如果通过本发明的药物组合物进行治疗,则能够期待例如变化量B/1h减少至低于10%。

例如,已知具有日内波动、异动症的帕金森病患者中,与无日内波动、异动症的帕金森病患者相比,“左旋多巴施与1小时后与施与4小时后的纹状体的 $[^{11}\text{C}]$ 雷氯必利受体结合变化量(有时省略为变化量1h/4h)”的绝对值大,例如5%以上。变化量B/1h通过药物治疗而减少的情况下,表示对日内波动等运动并发症有治疗效果。本发明的药物组合物可以期待减少变化量B/1h,特别地,对与无日内波动、异动症的帕金森病患者相比变化量B/1h显著性大的具有日内波动、异动症的帕金森病患者,能够期待减少变化量1h/4h、对日内波动等运动并发症的治疗效果。如果通过本发明的药物组合物进行治疗,则能够期待例如变化量1h/4h减少至低于5%。

例如“利用本发明的组合物的治疗前的左旋多巴施与前与施与1小时后的纹状体的 $[^{11}\text{C}]$ 雷氯必利受体结合变化量(有时省略为治疗前的变化量B/1h)作为100%时,利用本发明的药物组合物的治疗介入后的左旋多巴施与前与施与1小时后的纹状体的 $[^{11}\text{C}]$ 雷氯必

利受体结合变化量(有时省略为治疗后的变化量B/1h)的比例(有时省略为变化比例B/1h)”减少表明对异动症等运动并发症有治疗效果。本发明的药物组合物能够期待减少变化比例B/1h,在文献报告的条件下进行PET试验的情况下,能够例如将变化比例B/1h减少至90%以下、优选为80%以下、进一步优选为70%以下。

例如,具有日内波动、异动症的帕金森病患者中,“与利用本发明的组合物的治疗前的左旋多巴施与施与1小时后与施与4小时后的纹状体的 $[^{11}\text{C}]$ 雷氯必利受体结合变化量(有时省略为治疗前的变化量1h/4h)相比,利用本发明的药物组合物的治疗介入后的左旋多巴施与1小时后与施与4小时后的纹状体的 $[^{11}\text{C}]$ 雷氯必利受体结合变化量(有时省略为治疗后的变化量1h/4h)的比例(有时省略为变化比例1h/4h)”减少表示对日内波动等运动并发症有治疗效果。本发明的药物组合物能够期待减少变化比例1h/4h,在文献报告的条件下进行PET试验的情况下,能够例如将变化比例1h/4h减少至90%以下、优选为80%以下、进一步优选为70%以下。

应予说明,左旋多巴施与前的测定点在左旋多巴施与后经过充分的时间,在未确认到左旋多巴的效果的时间测定。

施与1小时后的测定点可以在左旋多巴施与1~2小时后的确定时间测定。

施与4小时后的测定点可以在左旋多巴施与4~8小时之间的确定时间测定。

纹状体的 $[^{11}\text{C}]$ 雷氯必利受体结合量的

变化量B/1h(%) = (左旋多巴施与前的受体结合量 - 左旋多巴施与1小时后的受体结合量) ÷ 左旋多巴施与前的受体结合量 × 100

变化量B/4h(%) = (左旋多巴施与前的受体结合量 - 左旋多巴施与4小时后的受体结合量) ÷ 左旋多巴施与前的受体结合量 × 100

变化量1h/4h(%) = |左旋多巴施与1小时后的受体结合量 - 左旋多巴施与4小时后的受体结合量| ÷ 左旋多巴施与1小时后的受体结合量 × 100 纹状体的 $[^{11}\text{C}]$ 雷氯必利受体结合量的

变化比例B/1h(%) = 利用本发明的组合物的治疗后的变化量B/1h ÷ 利用本发明的组合物的治疗前的变化量B/1h × 100

变化比例1h/4h(%) = 利用本发明的组合物的治疗后的变化量1h/4h ÷ 利用本发明的组合物的治疗前的变化量1h/4h × 100

本发明的药物组合物对日内波动、异动症等运动并发症的治疗效果可以通过基于 $[^{11}\text{C}]$ 雷氯必利受体结合变化量、UPDRS, MDS-UPDRS, UDysRS, CDRS, Rush DRS, AIMS, EQ-5D-5L, PDQ-39, CGI, PGI等临床评价量表、患者日志中记载的开时间、关时间、由利用加速度计和/或角速度计等可穿戴设备获取的移动运动信息计算的量表等,将异动症表现时间、开时间、关时间、血浆中药物浓度(左旋多巴、药剂)等在安慰剂处置患者组和药剂处置患者组中进行比较,从而确认。

上述试验中,对象患者、施与期间、药剂的施与量、评价方法等方案可以适当变更。(这些实验可以参考J Clin Invest (2014) 124 (3) 1340-1349, Mov Disord. (2017) 32 (2) : 235-240. 等而由本领域技术人员适当实施)。

本公开中,坦度螺酮透皮吸收制剂可以通过与含左旋多巴的制剂等帕金森病的治疗药组合使用而供于帕金森病的治疗。本公开中的坦度螺酮透皮吸收制剂如果将坦度螺酮

透皮吸收制剂在贴付后6小时以后、优选为8小时以后、进一步优选为12小时以后施与含左旋多巴的制剂,则可以期待更优选的效果。此外,通过每隔规定时间替换贴付而反复施与坦度螺酮透皮吸收制剂,可以不依赖于含左旋多巴的制剂的施与时机,得到稳定的治疗效果。

[0099] 以下,说明本公开的透皮吸收制剂的制造方法,但本公开根本不限于此。

[0100] 本公开的透皮吸收制剂可以通过一般已知的方法制造。本公开的贴剂可以通过例如下述的制造例1制造。

[0101] (制造例1)

记载贴剂的一般制造方法。

本公开的贴剂(贴片剂)可以通过通常的方法制造。例如,可以按照“透皮应用制剂开发手册”松本光男编纂(1985)所述的膏药剂(plaster)的制造相关的项而制造。此外,例如可以通过“透皮治疗系统用贴付剂制造装置的开发(膜,32(2),116-119(2007))(Development of Portable Equipment for Manufacturing Transdermal Patches (MEMBRANE),32(2),116-119(2007))”所述的装置、方法等制造。

[0102] 具体而言,本公开的贴剂的制造中,为了形成粘合剂层,可以应用通常的粘合贴剂的制造方法。其代表例为溶剂涂布法,除此之外也可以使用热熔涂布法、电子射线固化乳液涂布法等。

[0103] 为了通过溶剂涂布法形成粘合剂层,可以通过例如将包含坦度螺酮、粘合剂的混合液、和透过促进剂、固化剂等制剂化成分、与有机溶剂混合而制备粘合剂层混合液,将该混合液涂布在支撑体或剥离衬的单面上,干燥而去除有机溶剂,在干燥的前后的任意时机贴合剥离衬或支撑体,从而制造。贴剂的粘合剂层的厚度没有特别限定,为约10 μm ~约600 μm 。优选为约10 μm ~约400 μm 、更优选为约20 μm ~约200 μm 、进一步优选为约50 μm ~约180 μm 、特别优选为约70 μm ~约150 μm 。

[0104] (制造例2)

其他非经口施与制剂的制备

[0105] 软膏剂可以通过一般已知的方法制造。为了制备油脂性软膏剂,可以通常将油脂类、蜡类、石蜡等烃类等油脂性基质加温而熔化,添加有效成分,混合而溶解或分散,混炼至整体达到均质,从而制造。为了制备水溶性软膏剂,可以通常将聚乙二醇等水溶性基质加温而熔化,添加有效成分,混炼至整体达到均质,从而制造。

[0106] 例如,可以向坦度螺酮中,配合鲸蜡醇、硬脂醇等高级醇类、肉豆蔻酸、月桂酸、棕榈酸、硬脂酸、亚油酸等高级脂肪酸或其酯、精制羊毛脂、鲸蜡等蜡类、脱水山梨糖醇脂肪酸酯、蔗糖脂肪酸酯等表面活性剂、亲水凡士林、液体石蜡、Plastibase等烃类而制造。该软膏剂的制剂配方为例如坦度螺酮0.5~10重量%、高级醇0.1~5%、高级脂肪酸或其酯1~15重量%、表面活性剂1~10重量%、蜡类4~10重量%、烃50~80重量%。作为制造方法,例如添加坦度螺酮和前述的添加剂成分,在加温下混合,保持为50~100 $^{\circ}\text{C}$,全成分形成透明溶解液后,用均匀混合机均匀混合。其后,冷却、放置冷却的同时搅拌,由此可以得到软膏剂。

[0107] 皮下、皮内、肌肉内施与用的注射剂可以通过一般已知的方法制造。通常,可以通过下述方法制造。

(i) 将有效成分直接、或向有效成分中加入添加剂得到的物质,在注射用水、其他

水性溶剂或非水性溶剂等中溶解、悬浮或乳化,将制成均质的物质填充至注射剂用的容器中并密封,灭菌。

(ii)将有效成分直接、或向有效成分中加入添加剂得到的物质,在注射用水、其他水性溶剂或非水性溶剂等中溶解、悬浮或乳化,将制成均质的物质进行无菌过滤,或将无菌制备的制成均质的物质填充至注射剂用的容器中并密封。

[0108] 上述的注射剂为了防止有效成分在溶液中分解或失活,可以制成冻干注射剂或粉末注射剂。

[0109] 冻干注射剂通常可以将有效成分直接、或将有效成分和赋形剂等添加剂在注射用水中溶解,无菌过滤,填充至注射剂用的容器中后冷冻干燥,或在专用容器中冷冻干燥后直接填充至容器中而制备。

[0110] 粉末注射剂通常可以通过无菌过滤而处理后,将通过晶析而得到的粉末或向该粉末添加经灭菌处理的添加剂,填充至注射剂用的容器中而制备。

[0111] 例如,将坦度螺酮与表面活性剂一起,溶解在水、有机溶剂、或有机溶剂与水的混合溶剂中,制备活性成分溶液。将所得该溶液通过灭菌用过滤器过滤灭菌,可以制备无菌的活性成分溶液。在此,作为溶解中使用的溶剂(水、有机溶剂、或有机溶剂与水的混合溶剂),优选为有机溶剂、或有机溶剂与水的混合溶剂,更优选为有机溶剂与水的混合溶剂。灭菌用过滤器除了过滤灭菌之外,对于去除源自原料的异物或者制造步骤中混入的外来性的异物是有效的。

[0112] 作为表面活性剂,可以举出聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、聚氧乙烯氢化蓖麻油50、聚氧乙烯氢化蓖麻油60、泊洛沙姆188、聚氧乙烯蓖麻油、苯扎氯铵和月桂基硫酸钠等,可以使用其中2种以上。优选为聚山梨醇酯80。表面活性剂优选使用约0.005% (w/v) ~ 约10% (w/v)。

[0113] 水使用精制水、与精制水同等以上的等级的水、或注射用水。

[0114] 有机溶剂可以举出醇溶剂(例如甲醇、乙醇等)、非质子性溶剂(例如丙酮、二甲基亚砷、N,N-二甲基乙酰胺等)等,此外可以使用2种以上的溶剂。优选为1-丙醇、甲醇、乙醇、2-丙醇、丙酮、二甲基亚砷或N,N-二甲基乙酰胺。

[0115] 本公开的注射剂可以在填充了制剂的预填充注射器上安装注射针后向肌肉内或皮下注射施与。此外,可以从填充了制剂的小瓶等容器中经由注射针而将本制剂抽吸至注射器内后,向肌肉内或皮下排出而注射施与。进一步,制剂也可以制成将本制剂填充至小瓶等容器中后冷冻干燥而得到的冷冻干燥制剂,和将分离本制剂中的活性成分晶体后干燥而得到的干燥粉末晶体向小瓶等容器中进行粉末填充而制成粉末填充制剂。冷冻干燥制剂和粉末填充制剂的情况下,可以用混悬液在容器内在使用时混悬而制备混悬液,将该混悬液从容器中经由注射针抽吸至注射器内后,向肌肉内或皮下注射施与。本公开的注射剂也可以将填充了制剂的容器设置在无针注射器(具有利用通过在注射器装置中组装的气体、起爆剂和弹簧等产生的压力而将在容器中填充的药液排出的机构,不使用注射针就能够施与的形态)上后,向肌肉内或皮下注射施与。

[0116] 持续皮下注入泵的制备例

本公开的注射剂可以使用市售的持续皮下注入泵而持续施与。持续皮下注入泵是指具有药物储存部、和用于持续注入药物的泵,用于将药物经由注入管而向患者的皮下持

续注入的装置。该装置中,通常内装计时器、和能够每隔一定时间变化注入量的程序。药物储存部是为了与泵连接而具有药液出入口的密闭容器,其填充有调整为药效所需药物浓度的药液。泵是能够将该药液微量精密持续注入的泵,是能够注入0.1mL/日至10mL/小时左右的微量液量的装置。药物储存部中,填充保管有保证无菌的坦度螺酮溶液。

[0117] 持续性注射剂是以长期释放有效成分为目的的,应用于皮下、皮内、肌肉内等中的注射剂。持续性注射剂可以通过一般已知的方法制造。通常,通过将有效成分在植物油等中溶解或悬浮,或制成使用生物降解性高分子化合物的微球的混悬液,从而制造。

[0118] 埋植剂是以长期释放有效成分为目的的,使用埋置用的器具或通过手术应用于皮下、肌肉内等中的固体或凝胶状的注射剂。埋植剂可以通过一般已知的方法制造。通常,可以通过使用生物降解性高分子化合物,制成丸粒、微球或凝胶状的制剂,从而得到。

[0119] (组合使用药)

本公开的透皮吸收制剂可以与除了左旋多巴之外的现有的帕金森病治疗药组合使用。作为这样的现有的帕金森病治疗药,可以举出例如多巴胺激动剂(例如溴隐亭、培高利特、他利克索、卡麦角林、普拉克索、罗平尼咯、罗替戈汀(rotigotine)等)、单胺氧化酶B(MAOB)抑制剂(例如司来吉兰、雷沙吉兰(rasagiline)、沙芬酰胺(Safinamide))、邻苯二酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制剂(例如恩他卡朋)、金刚烷胺、阿扑吗啡、伊曲茶碱、抗胆碱药(例如比哌立登、苯海索、普罗吩胺、马扎替可)、泰必利、屈昔多巴、卡比多巴、唑尼沙胺等,但不限于此。

[0120] 以下,通过参考例、实施例和试验例进一步具体说明本公开,但本公开根本不限于此。应予说明,以下的参考例、实施例等中示出的化合物名未必按照IUPAC命名法。

实施例

[0121] 以下记载实施例。

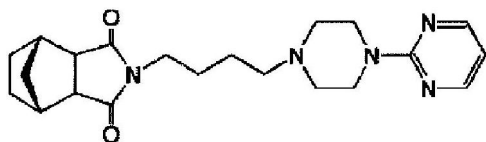
[0122] 试剂类具体使用在实施例中记载的制品,但其他制造商(Sigma-Aldrich、和光纯药、nacalai tesque、R&D Systems、USCN Life Science INC等)的同等品也可以替代使用。

[0123] (制造例)

参考制造例1:坦度螺酮的制造

坦度螺酮((1R,2S,3R,4S)-N-[4-[4-(咪啉-2-基)哌嗪-1-基]丁基]-2,3-双环[2.2.1]庚烷二甲酰亚胺)具有以下所示的化学式,其制造方法等记载于日本特开昭58-126865号公报中,该记载在本说明书中作为参考而援引。

[化2]



[0124] (参考制造例2:坦度螺酮贴剂的制造)

(坦度螺酮贴剂的制造)

混合丙烯酸系粘合剂(MAS683、CosMED制药公司制、固形分35.6重量%、12.5068g)、乙酸乙酯(1.5mL)、和聚氧乙烯月桂基醚(0.2530g)。制作坦度螺酮(0.32512g)的乙酸乙酯(5.5mL)溶液,添加至粘合剂的混合液中,充分搅拌。将所得混合液在支撑体上延展,室温下干燥1日。其后,贴合剥离衬,制造坦度螺酮贴剂。

[0125] (安慰剂贴剂的制造)

混合丙烯酸系粘合剂(MAS683、CosMED制药公司制、固形分35.6重量%、18.6962g)、乙酸乙酯(5.5mL)、和聚氧乙烯月桂基醚(0.3520g),充分搅拌。将所得混合液在支撑体上延展,室温下干燥1日。其后,贴合剥离衬,制造安慰剂贴剂。

[0126] 支撑体使用3M Healthcare公司制的50.8 μ m聚对苯二甲酸乙二醇酯、和/或乙烯-乙酸乙烯酯共聚物层压膜(Scotchpak#9732)。剥离衬使用藤森工业株式会社制的Bynasheet 64S-018B。

[表1]

表1.坦度螺酮贴剂中的药物含量

	厚度 (μ m)	坦度螺酮含量 (mg/cm ²)
制剂1	99	0.6
制剂2	94	0.6
制剂3	114	0.7
制剂4	105	0.7
制剂5	150	1.0

[0127] 贴剂中的药物残留量的测定

应予说明,药物残留量的测定条件的例子记载如下,可以用经验证的其他测定方法替代。

<测定条件例>

标准溶液的制备

制备坦度螺酮溶液(约4、20、100 μ g/mL)。

制剂溶液的制备

(1)将贴剂加入容器中,添加丙酮10mL,照射超声波约30分钟。

(2)在(1)的提取液1mL中添加甲醇1mL并混合。

(3)用过滤器(Millipore公司制:Millex-FH(0.45 μ m、PTFE))过滤。

[0128] 高效液相色谱(HPLC)条件

柱:YMC-Pack ODS-AM 250x4.6mm(粒径5 μ m)

柱烘箱:40 $^{\circ}$ C

检测器:紫外吸光光度计(测定波长:240nm)

流速:0.9mL/min

注入量:10 μ L

流动相:10mM磷酸盐缓冲液(pH6.8)•乙腈混合液(35:65)

[0129] (血浆中浓度评价)

1. 试验方法

1.1. 前处理操作方法

在聚丙烯制微管中分取大鼠血浆试样50 μ L,添加甲醇50 μ L(标准曲线试样中为标准溶液50 μ L)、内标准溶液200 μ L(苯扎贝特甲醇溶液:200nmol/L、空白试样中为甲醇200 μ L),用混合机搅拌约10秒。将其离心分离(4 $^{\circ}$ C、4500rpm、10min)后,将上清液用过滤器(FastRemover MF 0.2 μ m)抽滤。向所得滤液70 μ L中添加10mmol/L乙酸铵水溶液70 μ L,用混

合机搅拌约10秒,制成测定用试样。

通过液相色谱-质谱法,测定坦度螺酮浓度。

[0130] 1.2. 测定条件

柱:XSELECT CSH C18,3.5 μ m,100 \times 3.0mm I.D.

柱温度:50 $^{\circ}$ C

流动相A:10mmol/L乙酸铵水溶液

流动相B:甲醇

流量:0.6mL/min

梯度条件:

[表2]

表2

时间(分钟)	0	0.10	5.00	6.00	6.01	9.00
流动相B(%)	15	15	95	95	15	15

离子化法:电喷雾离子化法

检测法:multiple reaction monitoring、positive ion detection mode(多反应监测,正离子检测模式)

监测离子:384.2/122.1(坦度螺酮Q1/Q3、m/z)、362.02/138.9(苯扎贝特Q1/Q3、m/z)

[0131] (实施例1:帕金森病模型动物中坦度螺酮的左旋多巴的开时间的延长作用评价)

本实施例中,在帕金森病模型动物中,使用各种施与途径,进行坦度螺酮的左旋多巴的抗帕金森病作用时间、即“开时间”的评价。

[0132] 作为帕金森病的代表性实验模型,已知利用6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine)(以下有时称为“6-OHDA”)对脑内单侧局部施与而导致的大鼠纹状体多巴胺神经破坏模型(6-OHDA单侧处置大鼠(6-OHDA损伤大鼠))。该模型中,已知通过左旋多巴、多巴胺受体激动剂等将脑内多巴胺神经系统激活的帕金森病治疗药,示出向相对于注射了6-OHDA的部位的相反侧的旋转行为,以该旋转行为为指标,可以评价帕金森病治疗药的有用性。延长利用左旋多巴的旋转行为时间可以解释为导致帕金森病中的开时间的延长(日内波动的改善),因此使用本模型,针对左旋多巴诱发旋转行为时间的延长进行评价。

[0133] (试验方法:模型动物的制作)

模型动物的制作中使用Wistar系雄性大鼠(12周龄、日本SLC)。腹腔内施与地昔帕明盐酸盐(25mg/kg;和光纯药),施与30分钟后,使用实验动物用全身麻醉器,进行异氟烷的吸入麻醉。异氟烷麻醉下,在脑定位固定装置上固定大鼠,将头部的皮肤用外科手术刀切开,由此露出头骨,确认成为起点(AP:0、ML:0、DV:0)的前囟的坐标,测定右内侧前脑束的坐标(距离前囟:AP:-4.4mm、ML:1.5mm、DV:7.8mm)。在测定坐标处插入施与用注射管后,将具有多巴胺神经变性作用的6-OHDA(9 μ g/4 μ L;Sigma-Aldrich)局部注入。手术起2周后,皮下施与阿扑吗啡盐酸盐0.5水合物(0.5mg/kg;和光纯药),观察向相对于注射了6-OHDA的部位的相反侧的旋转运动,1分钟旋转7次以上的大鼠用作6-OHDA单侧处置大鼠。

[0134] (经口施与)

向6-OHDA单侧处置大鼠在旋转行为观察的5分钟前经口施与坦度螺酮柠檬酸盐

(混悬于0.5%甲基纤维素溶液)或者溶剂(0.5%甲基纤维素溶液),腹腔内施与以游离体浓度换算计包含左旋多巴的1/4量的苄丝肼的左旋多巴甲基酯盐酸盐(以左旋多巴游离体计5mg/kg)。苄丝肼是已知抑制外周的左旋多巴的代谢,提高血液中左旋多巴浓度,提高左旋多巴脑内递送的药剂。腹腔内施与后立刻起至180分钟,测量向相对于注射了6-OHDA的部位的相反侧的旋转次数,每5分钟计数。图中的结果用平均值±标准误差表示。作为各个体的开时间,算出相对于该个体的每5分钟的旋转计数值的峰值,示出20%以上的旋转计数值的每5分钟的测量时间的总计值。通过利用Steel检验与溶剂施与组比较,实施试验结果的统计分析。*表示 $p < 0.05$,**表示 $p < 0.01$,表示存在显著性差异。

[0135] (透皮施与)

评价贴剂的情况下,在评价日前实施大鼠腹部的剃毛。评价日将贴剂以达到 $60\text{cm}^2/\text{kg}$ (含6.5%W/V坦度螺酮游离体)的方式贴付在大鼠腹部。贴付4小时后,腹腔内施与以游离体浓度换算计包含左旋多巴的1/4量的苄丝肼的左旋多巴甲基酯盐酸盐(以左旋多巴游离体计5mg/kg)。腹腔内施与后立刻起至180分钟,测量向相对于注射了6-OHDA的部位的相反侧的旋转次数,每5分钟计数。图中的结果用平均值±标准误差表示。试验中,贴剂5成以上剥离的个体被排除在分析之外。作为各个体的开时间,算出相对于该个体的每5分钟的旋转计数值的峰值,示出20%以上的旋转计数值的每5分钟的测量时间的总计值。通过利用Steel检验与溶剂施与组比较,实施试验结果的统计分析。**表示 $p < 0.01$,表示存在显著性差异。

[0136] (透皮施与:剥离条件)

将贴剂在角质剥离条件(坦度螺酮高暴露条件)下评价的情况下,在评价日使用transpore surgical tape(3M)进行10次大鼠腹部的剥离后,将贴剂以达到 $60\text{cm}^2/\text{kg}$ (含6.5%W/V坦度螺酮游离体)的方式进行贴付。

[0137] (结果)

通过坦度螺酮柠檬酸盐的经口施与(30mg/kg,100mg/kg),与溶剂施与组相比,确认到左旋多巴施与120分钟~180分钟的开时间的延长(图1A),确认到180分钟的开时间的显著性延长(图1B)。此外,通过坦度螺酮贴剂(无/有剥离条件)的贴付,与安慰剂贴剂施与组相比,确认到左旋多巴施与120分钟~180分钟的开时间的延长(图2A),确认到180分钟的开时间的显著性延长(图2B)。

[0138] 根据以上的结果,坦度螺酮通过经口施与、透皮施与的不同施与方法,示出同样的开时间延长作用。

[0139] (实施例2:PD-LID模型动物中开时间的延长作用的评价)

本实施例中,在PD-LID模型动物中,进行坦度螺酮的左旋多巴的抗帕金森病作用时间即开时间的评价。

[0140] (试验方法)

为了制作PD-LID模型大鼠,将在生理食盐水中溶解的左旋多巴甲基酯盐酸盐(6mg/kg;Sigma-Aldrich)和苄丝肼盐酸盐(15mg/kg;Sigma-Aldrich)的混合液(以下有时称为“左旋多巴配合液”)向6-OHDA损伤大鼠1日1次腹腔内施与。进行3周以上的左旋多巴配合液的反复施与,实施行为观察评价。行为观察评价在左旋多巴配合液的腹腔内施与20分钟后起,每隔20分钟在透明的亚克力笼内进行1分钟,进行至施与3小时后。行为观察被分类

为肢体AIMs(障碍相反侧前肢的不随意的屈伸、掌的开合、手腕的上下、舞蹈病样的颤抖、肌张力障碍样的僵直)、轴向AIMs(上半身·头部向障碍相反侧扭曲、失去平衡而摔倒、或者持续维持该不稳定的姿势)、口舌AIMs(下颌哆嗦、或者舌向前方急剧伸出)、移动行为(Locomotive behavior)(向破坏相反侧的旋转行为),进行0至4(0:完全没有,1:表现低于30秒,2:表现30秒以上,3:经常但因声音等刺激而停止,4:经常表现且也不因声音等刺激而停止)的评分。3小时的肢体AIMs、轴向AIMs、口舌AIMs的评分的总计记作总异动症样症状(AIMs)评分。总AIMs评分低于10的个体记作未出现异动症样症状,从试验中排除。在药物评价日前实施行为观察评价,以3小时的总异动症样症状(AIMs)评分、移动行为评分、大鼠的体重为指标,进行对各施与组的分组,用于药物评价。

[0141] 作为异动症行为的指标,将各评价时点的肢体AIMs、轴向AIMs、口舌AIMs的总计记作AIMs评分。旋转行为(开评分)以各评价时点的移动行为作为指标,总开评分采用3小时的总开评分。ON time without dyskinesia(不伴有异动症的开时间)是各评价时点的AIMs评分为0、且移动行为为1以上的时间总计。

[0142] 不伴有异动症症状的左旋多巴的作用的持续时间(ON time without dyskinesia)是作为抗帕金森病作用时间的“开(ON)时间”之中,未发生异动症的时间的总时间,被定义为左旋多巴施与后的各评价时点的异动症症状(AIMs)评分为0、且旋转行为(移动行为)评分为1以上的时间。

[0143] (经口施与)

坦度螺酮柠檬酸盐(以柠檬酸盐浓度计,30、100mg/kg)在0.5%甲基纤维素溶液中混悬,并向大鼠经口施与,5分钟后腹腔内施与左旋多巴配合液,实施行为观察评价。图中的结果用平均值±标准误差表示。以3小时的总开评分、或ON time without dyskinesia作为指标,通过利用Steel检验与溶剂施与组比较,实施试验结果的统计分析。**表示 $p < 0.01$,表示有显著性差异。

[0144] (透皮施与)

评价贴剂的情况下,在评价日前实施大鼠腹部的剃毛。评价日将贴剂以达到 $60\text{cm}^2/\text{kg}$ (含6.5%W/V坦度螺酮游离体)的方式贴付在大鼠腹部。贴付4小时后,腹腔内施与左旋多巴配合液,实施行为观察评价。图中的结果用平均值±标准误差表示。试验中,贴剂5成以上剥离的个体被排除在分析之外。以3小时的总开评分、或ON time without dyskinesia作为指标,通过利用Wilcoxon的秩和检验与安慰剂贴剂施与组比较,实施试验结果的统计分析。*表示 $p < 0.05$,**表示 $p < 0.05$,表示与溶剂经口施与组或安慰剂贴剂施与组存在显著性差异。

[0145] (透皮施与:剥离条件)

将贴剂在角质剥离条件(坦度螺酮高暴露条件)下评价的情况下,在评价日使用transpore surgical tape(3M)进行10次大鼠腹部的剥离后,将贴剂以达到 $60\text{cm}^2/\text{kg}$ (含6.5%W/V坦度螺酮游离体)的方式进行贴付。

[0146] (结果)

通过坦度螺酮柠檬酸盐的经口施与(30mg/kg,100mg/kg),与溶剂施与组相比,确认到左旋多巴施与180分钟的总开评分的增加(图3C),确认到180分钟的不伴有异动症的开时间(ON time without dyskinesia)的增加(图3D)。此外,通过坦度螺酮贴剂(无/有剥离

条件)的贴付,与安慰剂贴剂施与组相比,确认到左旋多巴施与180分钟的开时间的延长(图4C、图5C),确认到180分钟的不伴有异动症的开时间(ON time without dyskinesia)的增加(图4D、图5D)。

[0147] 根据以上的结果,坦度螺酮示出PD-LID模型大鼠的开时间延长作用,特别是坦度螺酮的透皮施与的情况下,不伴有异动症的开时间(ON time without dyskinesia)增加,但经口施与的情况下,仅在担忧副作用的剂量(100mg/kg)下确认到不伴有异动症的开时间的延长。提示口服的情况下无法进行优选的治疗。相反,通过透皮施与,能够发挥与经口施与匹敌的治疗效果是预料不到的。

[0148] (实施例3:PD-LID模型动物中的纹状体多巴胺游离作用的评价)
(试验方法)

为了测定纹状体多巴胺游离,通过参考文献(Pharmacol Res Perspect.2015Jun; 3(3):e00142.)所述的方法,实施对PD-LID模型大鼠的纹状体的导管植入手术和色谱。试验当日,沿着导管,将透析探针插入纹状体中。将贴剂以达到 $60\text{cm}^2/\text{kg}$ (含6.5%W/V坦度螺酮游离体)的方式贴付在大鼠腹部。贴付4小时后,腹腔内施与左旋多巴配合液,将透析液每10分钟回收在样品小瓶中。使用HPLC-ECD系统(株式会社EiCom),测定回收的透析液中的多巴胺量。图中的结果用平均值 \pm 标准误差表示。试验中,贴剂5成以上剥离的个体被排除在分析之外。通过t检验与安慰剂贴剂施与组对比,由此实施试验结果的统计分析。*表示 $p < 0.05$,表示与安慰剂贴剂施与组存在显著性差异。

[0149] (结果)

多巴胺变化量(pg)测定每个取样点(每隔10分钟),算出由基线(左旋多巴配合液的施与前的4个样品的平均值)起算的变化量,测定至左旋多巴配合液施与后420分钟。坦度螺酮贴剂在左旋多巴施与后30分钟至150分钟之间,减少了纹状体中的多巴胺游离量,150分钟以后,增加了多巴胺游离量。(图6A)。算出确认多巴胺游离变化量为0.2pg以上的时间,结果,通过坦度螺酮贴剂的贴付,与安慰剂贴剂施与组相比,确认到显著性延长(图6B)。另一方面,左旋多巴施与后的总多巴胺游离量未确认到差异(图6C)。

[0150] 根据以上的结果,坦度螺酮贴剂示出PD-LID中的纹状体多巴胺的持续游离作用。即,表明在PD-LID中,通过抑制刚施与左旋多巴后的多巴胺的过量分泌、缓慢地游离多巴胺,示出长时间保持纹状体的突触间隙的多巴胺量恒定的作用。

帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的运动并发症被认为受纹状体的突触间隙的左旋多巴量的急剧增减影响,但发现坦度螺酮通过抑制纹状体的突触间隙的多巴胺量的急剧增减,期待帕金森病的左旋多巴治疗所伴随的日内波动、PD-LID的改善效果,具有能够综合治疗运动并发症的理想药理作用。

[0151] (实施例4:将坦度螺酮贴剂贴付于正常大鼠的情况的血浆中浓度推移的评价)
(试验方法)

使用Wistar系雄性大鼠(14周龄、日本SLC)。贴剂的评价日前,实施大鼠腹部的剃毛,评价日将制剂1的贴剂贴付于腹部(尺寸为 9cm^2)。贴付施与2、4、6、24小时后随时间采血,实施血浆中的坦度螺酮的浓度分析。结果用平均值 \pm 标准偏差表示。

[0152] (结果)

通过坦度螺酮贴剂的贴付($9\text{cm}^2:31\pm 2\text{cm}^2/\text{kg}$),观察到图7所示的血浆中坦度螺酮

浓度的推移。确认到贴剂将坦度螺酮的血中浓度平滑化、持续化。

[0153] (实施例5:坦度螺酮贴剂的运动并发症的评价)
(透皮施与(条件1))

评价贴剂的情况下,在评价日前实施大鼠腹部的剃毛。在评价日将制剂2的贴剂以达到 $60\text{cm}^2/\text{kg}$ ($37\text{mg}/\text{kg}$)的方式对大鼠腹部贴付,贴付4小时后腹腔内施与左旋多巴配合液,实施行为观察评价。试验中,贴剂5成以上剥离的个体被排除在分析之外。行为观察评价结束后,采集血浆,分析血浆中的坦度螺酮的浓度。

[0154] (透皮施与(条件2))

在角质剥离条件(坦度螺酮高暴露条件)下评价贴剂的情况下,在评价日使用 transpore surgical tape (3M) 进行10次大鼠腹部的剥离后,将制剂3的贴剂以达到 $60\text{cm}^2/\text{kg}$ ($45\text{mg}/\text{kg}$)的方式贴付,贴付4小时后腹腔内施与左旋多巴配合液,实施行为观察评价。试验中,贴剂5成以上剥离的个体被排除在分析之外。行为观察评价结束后,采集血浆,分析血浆中的坦度螺酮的浓度。

[0155] 异动症样症状的评价中,将各评价时点的肢体AIMs、轴向AIMs、口舌AIMs的总计记作AIMs评分。试验结果的统计分析以将3小时的AIMs评分总计的总异动症样症状(AIMs)评分、100-180分钟的总计异动症样症状评分作为指标,通过Wilcoxon的秩和检验进行。**表示 $p<0.01$,表示与安慰剂贴剂贴付组相比存在显著性差异。图中的结果用平均值±标准误差表示。

[0156] (结果)

通过透皮施与(条件1),贴付坦度螺酮贴剂(制剂2:药物施与量 $37\text{mg}/\text{kg}$),使坦度螺酮透皮吸收的情况下,总AIMs评分为12.6。与贴付不含坦度螺酮的安慰剂贴剂的情况相比,总AIMs评分降低17.7,确认到异动症样症状的显著性改善(图8-A)。此外,左旋多巴施与后120-140分钟的时点,安慰剂贴剂贴付组、坦度螺酮贴剂贴付组均未确认到明确的异动症样症状(平均AIMs评分为2以上),100-180分钟的总计异动症样症状评分中,该2组中未确认到显著性差异(图8-B)。应予说明,行为观察评价结束后测定的血浆中坦度螺酮浓度的平均值为 $71.8\text{ng}/\text{mL}$ 。

[0157] 通过透皮施与(条件2),在角质剥离条件下,贴付坦度螺酮贴剂(制剂3:药物施与量 $45\text{mg}/\text{kg}$),使高暴露的坦度螺酮透皮吸收的情况下,总AIMs评分为5.8。与贴付不含坦度螺酮的安慰剂贴剂的情况相比,总AIMs评分降低27.1,确认到异动症样症状的显著性改善。施与条件2下,与施与条件1相比确认到更高的改善效果(图9-A)。此外,角质剥离条件的左旋多巴施与后120-140分钟的时点,安慰剂贴剂贴付组、坦度螺酮贴剂贴付组均未确认到明确的异动症样症状(平均AIMs评分为2以上),100-180分钟的总计异动症样症状评分中,该2组中未确认到显著性差异(图9-B)。应予说明,行为观察评价结束后测定的血浆中坦度螺酮浓度的平均值为 $269\text{ng}/\text{mL}$ 。施与条件2的血浆中坦度螺酮浓度的平均值与施与条件1相比高3倍以上。

[0158] 根据以上的结果,坦度螺酮透皮施与制剂不发生异动症的反弹症状地改善了日内波动症状。

[0159] 此外,发现非临床模型中坦度螺酮的抗焦虑作用与对PD-LID的效果在同等施与量下表现出效果。应予说明,抗焦虑作用在大鼠Vogel conflict tests模型中评价,对PD-LID

的效果在6-OHDA损伤大鼠中评价。因此,本公开中的治疗效果被认为与在作为抗焦虑药而市售的柠檬酸坦度螺酮片(希德(Sediel)片)同等血中浓度下表现出效果。

[0160] (实施例6:坦度螺酮皮下持续施与的运动并发症的评价)

(试验方法)

与实施例2同样地,对6-OHDA损伤大鼠进行3周以上的左旋多巴配合液的反复施与,实施行为观察评价。在药物评价日前实施行为观察评价,以3小时的异动症样症状(AIMs)评分、移动行为评分、大鼠的体重为指标,进行对各施与组的分组,用于药物评价。但是,总AIMs评分低于10的个体记作未出现异动症样症状,从试验中排除。此外,为了抑制每个个体的施与量的偏差,偏离平均体重10%以上的个体也从试验中排除。

[0161] 坦度螺酮(游离体)溶解在1M盐酸(nacalai tesque)中,用生理食盐水稀释,以达到0.05、0.25、1.25mg/kg/hour的方式制备。将该制备液注入ALZET(注册商标)Osmotic Pump MODEL2ML1(9.68 μ L/hour;DURECT)中使用。

[0162] 将注入了坦度螺酮或者溶剂的渗透压泵以各组n=6在大鼠的皮下埋置,4小时后施与左旋多巴配合液,实施行为观察评价。此外,行为观察评价后,从坦度螺酮施与组的大鼠采集血液,分析血浆中的坦度螺酮的浓度。

[0163] 图10中的结果用平均值 \pm 标准误差表示。以3小时的总异动症样症状(AIMs)评分、100-180分钟的总计异动症样症状评分为指标,通过Steel检验,与溶剂施与组对比,由此实施试验结果的统计分析。*表示 $p < 0.05$,表示存在显著性差异。

[0164] (结果)

通过坦度螺酮的皮下持续施与,异动症样症状剂量依赖性地改善,1.25mg/kg/hour下确认到显著性改善(图10-A、B)。此外,左旋多巴施与后120-140分钟的时点,溶剂施与组、坦度螺酮施与组均未确认到明确的异动症样症状(平均AIMs评分为2以上)。进一步,100-180分钟的总计异动症样症状评分中,通过坦度螺酮的皮下持续施与,总计异动症样症状(AIMs)评分剂量依赖性地降低,1.25mg/kg/hour下确认到显著性改善(图10-C)。应予说明,行为观察评价结束后测定的血浆中坦度螺酮浓度的平均值在0.05mg/kg/hour下为23.5ng/mL,在0.25mg/kg/hour下为119ng/mL,在1.25mg/kg/hour下为541ng/mL。

根据以上的结果,坦度螺酮的皮下持续施与剂量依赖性地改善异动症样症状。此外,任一施与量下,均未发生反弹症状。

[0165] (实施例7:坦度螺酮皮下持续施与的长期的运动并发症的评价)

对PD-LID模型大鼠皮下持续施与坦度螺酮2周,由此评价坦度螺酮对异动症样症状的药效持续性。

[0166] (试验方法)

与实施例5同样地,对6-OHDA损伤大鼠进行3周以上的左旋多巴配合液的反复施与,实施行为观察评价。总AIMs评分低于15的个体记作未出现异动症样症状,从试验中排除。在药物评价日前实施行为观察评价,以3小时的异动症样症状(AIMs)评分、移动行为评分、大鼠的体重为指标,进行对各施与组的分组,用于药物评价。

[0167] 坦度螺酮柠檬酸盐溶解在1M盐酸(nacalai tesque)中,用生理食盐水稀释,制备为60mg/mL的浓度(柠檬酸盐的浓度)。该制备液注入2周以稳定的速度释放药液的ALZET(注册商标)Osmotic Pump MODEL2ML2(4.53 μ L/hour;DURECT)中使用。

[0168] 将注入了坦度螺酮柠檬酸盐或者溶剂的渗透压泵以各组 $n=8$ 在大鼠的皮下埋置, 4小时后施与左旋多巴配合液, 实施行为观察评价(泵埋置第0天)。其后, 也持续1日1次左旋多巴配合液的反复施与, 在泵埋置第13天也实施行为观察评价。此外, 各行为观察评价后, 从坦度螺酮施与组的半数的大鼠($n=4$)采集血液, 分析血浆中的坦度螺酮的浓度。

[0169] 图11中的结果用3小时的总异动症样症状(AIMs)评分的平均值 \pm 标准误差表示。以总AIMs评分为指标, 通过Wilcoxon的秩和检验, 实施试验结果的统计分析。与溶剂施与组相比, **表示 $p<0.01$, 表示存在显著性差异。

[0170] (结果)

通过坦度螺酮柠檬酸盐的皮下持续施与(以坦度螺酮柠檬酸盐计, 60mg/mL : 平均 0.78mg/kg/hour), 在泵埋置第0天, 与溶剂组相比, 确认到异动症样症状的显著性改善(图11-A)。应予说明, 行为观察评价结束后测定的血浆中坦度螺酮浓度(游离体换算值)的平均值为 281ng/mL 。进一步, 在泵埋置第13天, 与溶剂组相比, 确认到异动症样症状的显著性改善(图11-B)。应予说明, 行为观察评价结束后测定的血浆中坦度螺酮浓度(游离体换算值)的平均值为 143ng/mL 。

[0171] 根据以上的结果, 即使持续13天坦度螺酮的皮下持续施与, PD-LID症状的改善效果也持续。

[0172] (实施例8: 坦度螺酮皮下持续施与的运动并发症的预防·抑制效果的评价)

(试验方法)

坦度螺酮柠檬酸盐溶解在1M盐酸(nacalai tesque)中, 用生理食盐水稀释, 制备为 60mg/mL 或者 30mg/mL 的浓度。将该制备液注入ALZET(注册商标)Osmotic Pump MODEL2ML2($4.53\mu\text{L/hour}$; DURECT)中使用。

[0173] 以6-OHDA损伤大鼠中的阿扑吗啡盐酸盐0.5水合物诱发旋转次数、体重为指标, 实施对各施与组的分组。在与实施例2相同组成的左旋多巴配合液反复施与开始第2天, 将注入了坦度螺酮柠檬酸盐或者溶剂的渗透压泵在大鼠的皮下埋置。在左旋多巴反复施与开始第3天、第5天、第9天、第15天, 使用与实施例2相同的方法, 实施行为观察评价。此外, 第15天的行为观察评价后, 取出在皮下埋置的渗透压泵, 在第2天(左旋多巴反复施与第16天)也实施行为观察评价。

[0174] 图12中的结果用3小时的总异动症样症状(AIMs)评分的平均值 \pm 标准误差表示。以左旋多巴反复施与第16天的总AIMs评分为指标, 通过Steel检验与溶剂施与组相比, 由此实施试验结果的统计分析。与溶剂施与组相比, *表示 $p<0.05$ 、**表示 $p<0.01$, 表示存在显著性差异。

[0175] (结果)

通过坦度螺酮柠檬酸盐的皮下持续施与(30mg/mL : 平均 0.41mg/kg/hour 或者 60mg/mL : 平均 0.83mg/kg/hour), 与溶剂组相比, 抑制了左旋多巴反复施与所伴随的总AIMs评分的增加(图12-A)。进一步, 在坦度螺酮柠檬酸盐的施与结束的第2天, 与溶剂组相比, 施与了坦度螺酮柠檬酸盐的组中, 总AIMs评分也显著性降低(图12-B)。

根据以上的结果, 坦度螺酮的皮下持续施与预防了PD-LID的发病, 其效果在坦度螺酮的最终施与的第2天也持续。

[0176] (比较例1: 坦度螺酮经口施与对异动症症状的评价)

(试验方法)

使用与实施例2相同的方法,实施行为观察评价。坦度螺酮柠檬酸盐在0.5%甲基纤维素溶液中混悬,向大鼠经口施与,5分钟后腹腔内施与左旋多巴配合液,实施行为观察评价。图中的结果用平均值±标准误差表示。以3小时的总异动症样症状(AIMs)评分、100-180分钟的总计异动症样症状评分为指标,通过Steel检验与溶剂施与组对比,由此实施试验结果的统计分析。*表示 $p < 0.05$,表示存在显著性差异。

[0177] (结果)

(1) 异动症样症状

坦度螺酮柠檬酸盐(以柠檬酸盐浓度计,10、30、100mg/kg)的经口施与组中,与溶剂施与组相比,未确认到总AIMs评分的显著性变化(图13、14-A)。根据该结果,提示坦度螺酮经口施与制剂无法改善PD-LID。

[0178] 左旋多巴施与后120-140分钟的时点,溶剂施与组中异动症样症状治好,但坦度螺酮柠檬酸盐的经口施与组(30、100mg/kg)中,确认到明确的异动症样症状(平均AIMs评分为2以上)。进一步,以100-180分钟的总计异动症样症状评分作为指标,对比溶剂施与组与坦度螺酮柠檬酸盐的经口施与组的结果是,与溶剂施与组相比,坦度螺酮柠檬酸盐经口施与组(30、100mg/kg)中,确认到总计AIMs评分的显著性增加(图13、14-B)。根据以上的结果,提示用坦度螺酮的经口施与制剂时异动症样症状推迟出现并恶化的现象(异动症的反弹症状)出现的可能性。

[0179] 如以上那样,坦度螺酮经口施与组中,对PD-LID模型大鼠,未确认到异动症症状的改善(表3-(i))。此外,经口施与的高施与量组中,确认到异动症的反弹症状(表3-(ii))。根据这些结果,坦度螺酮的经口施与的异动症的改善效果不充分,而且存在反弹症状表现的担忧,因此认为与左旋多巴制剂组合的治疗法可能不合适。

[0180] 此外,关于对PD-LID模型大鼠的不伴有异动症症状的左旋多巴的作用持续时间(ON time without dyskinesia),口服的高剂量施与(100mg/kg)下确认到作用时间延长,但低剂量下未确认到延长。另一方面,透皮施与中在任一施与条件下均确认到改善效果,在透皮施与条件2下与口服相比延长时间更长(表3-(iii))。根据这些结果,提示坦度螺酮经口施与对运动并发症的治疗效果是有限的,坦度螺酮透皮施与更优选。

[表3]

表3透皮施与和经口施与的作用时间相关评分的比较

	施与量 (mg/kg)	(i) 异动症症状的 指标的改善度	(ii) 异动症的反弹 症状的指标	(iii) 不伴有异动症症状的左旋多巴 的作用的持续时间 (ON time without dyskinesia)
透皮施与 (条件1) (实施例2)	37	改善 17.7	无影响	延长 21.7分钟
透皮施与 (条件2) (实施例2)	45	改善 27.1	无影响	延长 77.8分钟
经口施与 (比较例1)	6.7	无效果	无影响	无效果
经口施与 (比较例1)	20	无效果	恶化 -9.1(图7) -8.5(图8)	无效果
经口施与 (比较例1)	67	无效果	恶化 -10.1	延长 51.8分钟

(1) 作为异动症症状的指标,比较3小时的总异动症样症状(AIMs)评分(*1), (2) 作为异动症的反弹症状的指标,比较100-180分钟的总计异动症样症状评分(*2), (3) 比较不伴有异动症的旋转行为时间(*3)。施与量记入以坦度螺酮游离体换算计的数值。此外,仅记入确认到显著性差异的指标的数值。

(*1) 3小时的总异动症样症状(AIMs)评分 = (安慰剂贴剂或者溶剂施与组的总异动症样症状(AIMs)评分) - (坦度螺酮施与组的总异动症样症状(AIMs)评分)

(*2) 100-180分钟的总计异动症样症状评分 = (安慰剂贴剂或者溶剂施与组的100-180分钟的总计异动症样症状评分) - (坦度螺酮施与组的100-180分钟的总计异动症样症状评分)

(*3) 不伴有异动症的旋转行为时间 = 未确认到异动症样症状的旋转行为时间

[0181] (比较例2:坦度螺酮代谢体对异动症症状的评价)

评价作为坦度螺酮的代谢体的1-(2-嘧啶基)哌嗪(以下有时称为“1-PP”)对异动症样症状的作用。

[0182] (试验方法)

使用与实施例2相同的方法,实施行为观察评价。1-PP二盐酸盐(东京化成工业)溶解在生理食盐水中并对大鼠皮下施与,5分钟后腹腔内施与左旋多巴配合液,实施行为观察评价。图中的结果用平均值±标准误差表示。以3小时的总异动症样症状(AIMs)评分、100-180分钟的总计异动症样症状评分为指标,通过Steel检验与溶剂施与组对比,由此实施试验结果的统计分析。

[0183] (结果)

1-PP二盐酸盐(10、30mg/kg)的皮下施与组中,与溶剂施与组相比,未确认到总AIMs评分的显著性变化(图15-A、B)。

[0184] 左旋多巴施与后120-140分钟的时点,1-PP二盐酸盐的皮下施与组(10、30mg/kg)中,确认到明确的异动症样症状(平均AIMs评分为2以上)。进一步,以100-180分钟的总计异动症样症状评分为指标,对比溶剂施与组与1-PP二盐酸盐的施与组,结果,与溶剂施与组相比,1-PP二盐酸盐施与组中,确认到无显著性但总计AIMs评分的增加倾向(图15-C)。根据该结果,提示坦度螺酮的代谢体1-PP有可能引起异动症的反弹症状。

[0185] 根据以上的结果,在坦度螺酮的代谢体1-PP生成的施与条件下,提示发生异动症的反弹症状的可能性。即,对于坦度螺酮,能够抑制1-PP的生成的施与方法对异动症的反弹症状的影响少,是优选的。

[0186] (参考例:坦度螺酮游离体、坦度螺酮柠檬酸盐(水合物)和坦度螺酮柠檬酸盐(无水物)的粉末X射线衍射图的确认)

本参考例中,确认了坦度螺酮游离体、坦度螺酮柠檬酸盐(水合物)和坦度螺酮柠檬酸盐(无水物)的粉末X射线衍射图。

粉末X射线衍射测定在下述条件下进行。

- 装置: X'pert-MPD (Spectris公司制)
- X射线: Cu K α_1 /45kV/40mA
- 照射宽度: 15mm
- 色散狭缝: 自动匹配
- 步骤尺寸: 0.017°
- 扫描范围: 4-40° (2 θ)
- 累算时间: 100秒/步
- 试样板: 硅无反射试样板

结果示于图16。

[0187] (实施例9:坦度螺酮贴剂的体内动力学的临床试验)

本实施例中,在临床试验中试验坦度螺酮的血中浓度等体内动力学,进行分析。

[0188] (材料和方法)

本实施例中,基于以下的方法,测定血浆中坦度螺酮浓度,进行预测分析。

(1) 以日本健康成人男性9名为对象,将坦度螺酮贴剂(游离体含量为4.4mg、8.8mg和17.6mg)在胸部进行24小时单次透皮施与,测定血浆中坦度螺酮浓度。

(2) 针对35.2mg、88mg、176mg,基于17.6mg的结果,预测血浆中坦度螺酮浓度。此外,使用Phoenix(注册商标)WinNonlin(注册商标)(Certara公司),预测稳态下的血浆中坦度螺酮浓度。

[0189] (所使用的制剂)坦度螺酮贴剂使用为支撑体、粘合剂层、剥离膜(衬)的3层片状结构、作为有效成分包含坦度螺酮(游离体)的丙烯酸系粘合贴剂。24小时贴付时的药物递送量为贴剂中的坦度螺酮游离体含量(药物施与量)的约1/3~1/2。应予说明,虽然不期望受理论约束,但本领域中可以理解,如果24小时贴付时的药物递送量为同等,则任何贴剂均实现与本实施例相同程度的血浆中坦度螺酮浓度。

[0190] (结果)

本实施例的结果(血浆中坦度螺酮浓度和稳态下的预测)示于图17~19。应予说明,本数据基于预备的分析结果。

[0191] 图17中,示出24小时单次透皮施与本实施例中使用的坦度螺酮贴剂时的血浆中坦度螺酮浓度推移((平均值);应予说明,血浆中坦度螺酮浓度为以坦度螺酮游离体计的浓度)。图17的A中,4.4mg、8.8mg和17.6mg的血浆中坦度螺酮浓度示出基于预分析结果的实测值。图17的B中,示出由17.6mg的实测值进行预测分析的值。

[0192] 图18中,示出1日1次反复透皮施与本实施例的坦度螺酮贴剂时的血浆中坦度螺酮

浓度推移的预测值。图18的A所示的结果基于4.4mg、8.8mg和17.6mg的24小时单次施与时的血浆中坦度螺酮浓度,示出预测值。图18的B所示的结果基于17.6mg的24小时单次施与时的血浆中坦度螺酮浓度,示出预测值。

[0193] 图19中,示出1日1次反复透皮施与本实施例的坦度螺酮贴剂时的稳态下的血浆中坦度螺酮浓度推移的预测值。图19的A是基于4.4mg、8.8mg和17.6mg的24小时单次施与时的血浆中坦度螺酮浓度预测的。图19的B是基于17.6mg的24小时单次施与时的血浆中坦度螺酮浓度预测的。

[0194] (考察)

可以理解通过使用4mg~180mg的有效成分的一日剂量(每日的药物施与量),可抑制日内波动。

[0195] (实施例10:MPTP诱发PD-LID模型恒河猴中的验证)

本实施例中,为了制作帕金森病动物模型而使用的用1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱发的PD-LID模型恒河猴中,验证坦度螺酮的透皮施与对PD-LID症状的改善效果。

[0196] (材料和方法)

MPTP诱发帕金森病左旋多巴诱发异动症(PD-LID)模型恒河猴如以下制作。使用雄性恒河猴(Hamri株式会社),1周1次或2次施与MPTP 0.4或0.6mg/kg,持续至帕金森病症状稳定表现。其后,1周1次或2次施与左旋多巴(20或30mg/kg),持续至异动症稳定表现,制作PD-LID模型恒河猴。

[0197] 对PD-LID模型恒河猴,经口施与左旋多巴/苄丝肼(左旋多巴22mg/kg、苄丝肼为左旋多巴的1/4重量),评价施与后5分钟后至150分钟每隔30分钟的异动症症状。对模型猴,透皮施与包含坦度螺酮的软膏或者不含坦度螺酮的安慰剂软膏。将恒河猴的背面剃毛,在试验的19小时前在4cm×10cm的范围涂布软膏,用贴剂和清洁的布覆盖后,穿上夹克。异动症的评价(dyskinesia score)中,分析拍摄了模型猴的视频,由对行为评价熟练的评价者进行评分。异动症评分基于Revised non-human primate dyskinesia rating scale(J Neurosci 2001;21:6853-6861.)进行评价。如果异动症完全观察不到则评分记作0,如果观察到低于评价时间的3成的异动症则视为轻度的异动症,评分记作1,观察到评价时间的3成以上的异动症,同时未阻碍正常行为的情况下,视为中等程度的异动症,评分记作2,观察到评价时间的低于7成且3成以上的异动症,并阻碍了正常行为的情况下,视为显著的异动症,评分记作3,在评价时间的7成以上观察到异动症,并阻碍正常行为的情况下,视为重度的异动症,评分记作4。此外,作为重症度特别高的异动症,评价全身性异动症(Systemic dyskinesia)。以将分部位的异动症纳入评价的临床评价量表UDysRS为参考,在面部·右腕·左腕·躯干·右脚·左脚的6个部位之中4个部位以上发生异动症的情况定义为全身性异动症,如果评价时间的3成以上发生全身性异动症,则评分记作1,如果评价时间的7成以上发生全身性异动症,则记作2。

[0198] (结果)

本实施例的结果(猴模型中的异动症症状的持续性发病抑制)示于图20。对PD-LID模型恒河猴,经口施与左旋多巴/苄丝肼(左旋多巴22mg/kg、苄丝肼为左旋多巴的1/4重量),评价左旋多巴/苄丝肼施与后5分钟后至155分钟每隔30分钟的异动症症状

(dyskinesia score)。安慰剂软膏施与中,左旋多巴/苄丝肼施与后65分钟~155分钟时点,异动症评分为4,但包含坦度螺酮的软膏施与中,确认到异动症评分的持续性抑制。(图20A)。左旋多巴/苄丝肼施与后155分钟的总异动症评分被抑制76.5%。(图20B)

[0199] (考察)

根据该结果,示出PD-LID模型恒河猴中,通过坦度螺酮的透皮施与也确认到持续性异动症症状的改善作用。此外,在观察期间,与安慰剂施与相比,未确认到异动症的恶化。

[0200] (实施例11:临床方案中的实证)

作为能够评价PD-LID的适当设计的临床试验,通过以以下的参考文献1(金刚烷胺P3)中记载的方法为准的临床试验,针对本发明的化合物、或本公开的组合使用药,可以确认关于PD-LID的改善效果(参考文献1:JAMA Neurology 2017;74(8)941-949;参考文献2:Movement Disorders 2015;30(19)1343-1350)。

[0201] 更具体而言,例如对于20岁以上的被诊断为帕金森病的患者,施与一定的施与期间(可以举出例如8~12周,但不限于此)本发明的坦度螺酮或其药学上可接受的盐或前药、或本公开的组合使用药,通过对比施与期间前后的UPDRS、MDS-UPDRS、UDysRS、CDRS、Rush DRS、AIMS、EQ-5D-5L、PDQ-39、CGI、PGI等临床评价量表、患者日志中记载的开时间、关时间、由利用加速度计和/或角速度计等可穿戴设备获取的移动运动信息计算的量表等,可以确认关于PD-LID、日内波动等运动并发症的改善效果。

[0202] 上述试验中,对象患者、施与期间、药剂的施与量、评价方法等条件可以适当变更。

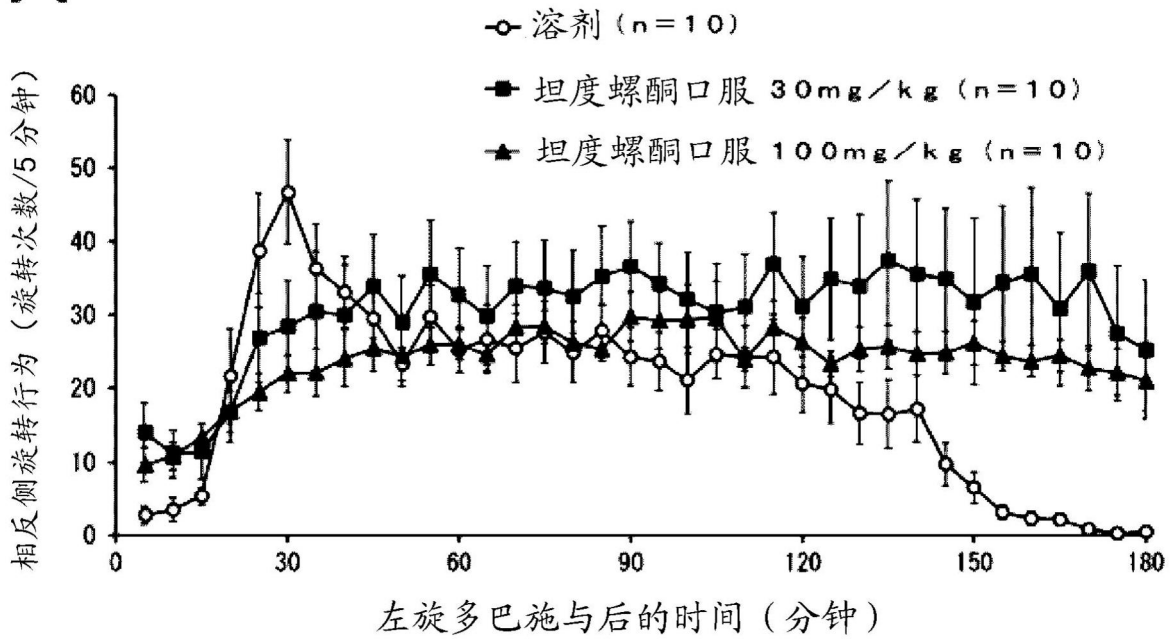
[0203] (备注)

如上,使用本公开的优选实施方式例示了本公开,但可以理解本公开应当仅通过权利要求书解释其范围。本说明书中引用的专利、专利申请和其他文献的内容应当如其内容本身具体记载于本说明书中那样作为针对本说明书的参考而援引。本申请基于2020年8月31日向日本专利局提交的日本特愿2020-145967号要求优先权,要理解其内容应当如其内容本身具体记载于本说明书中那样作为针对本说明书的参考而援引。

工业实用性

[0204] 本公开的坦度螺酮制剂在帕金森病中作为改善日内波动等运动并发症的治疗药是有用的。

A



B

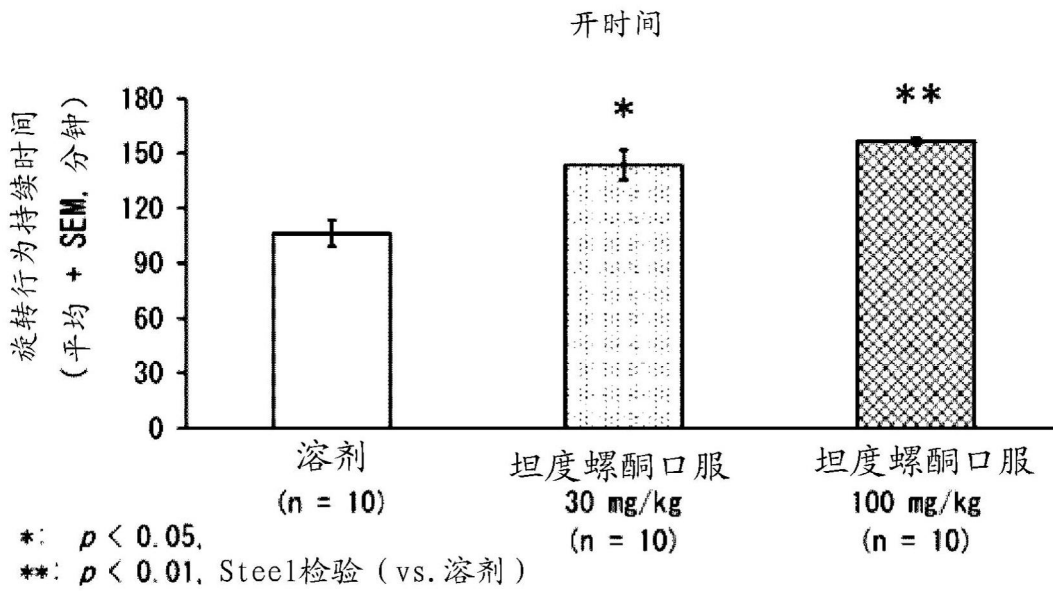
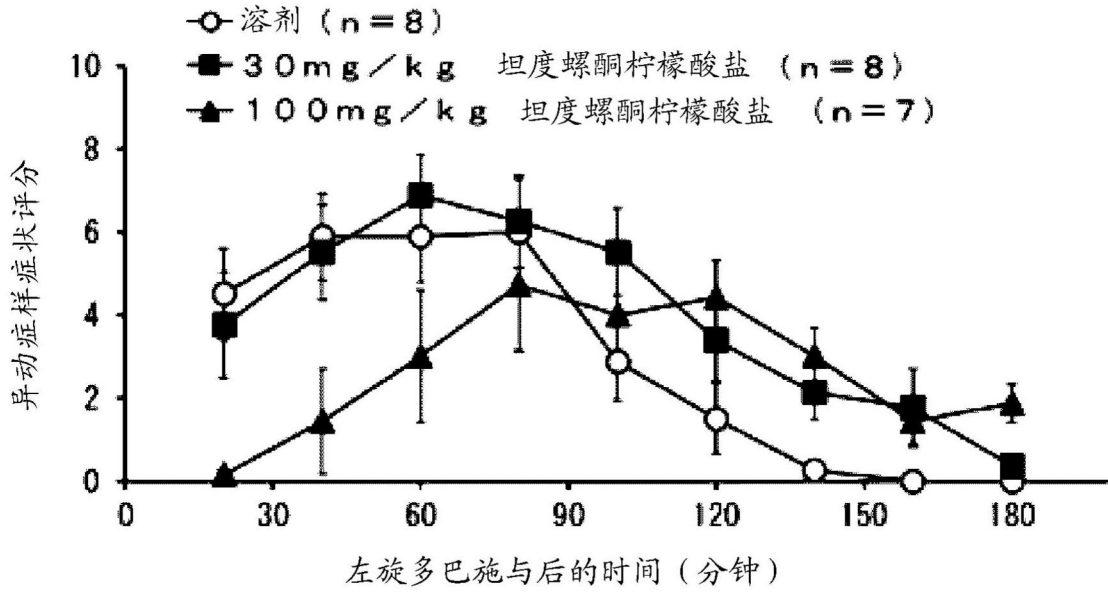


图1

A



B

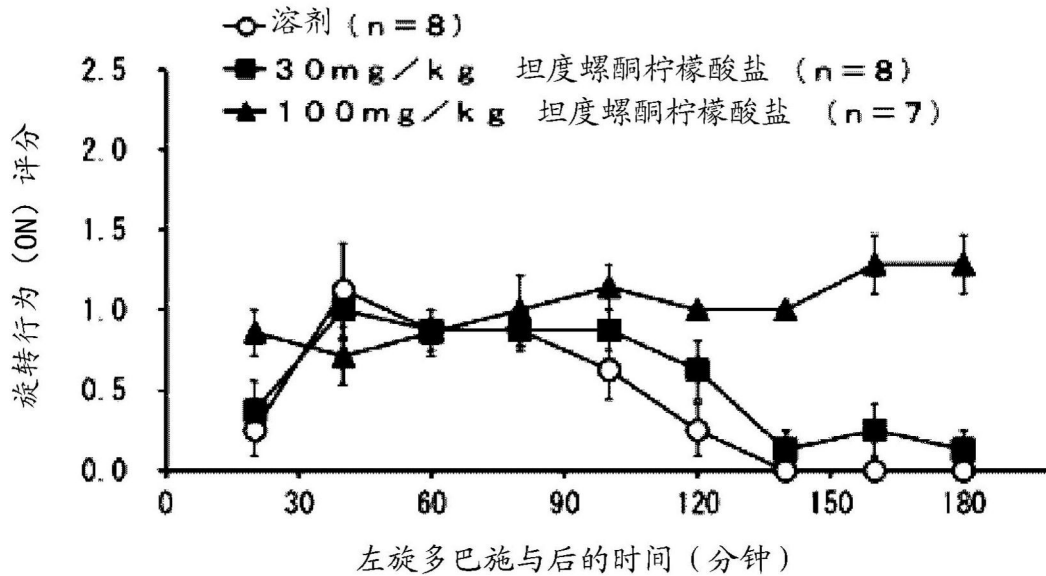
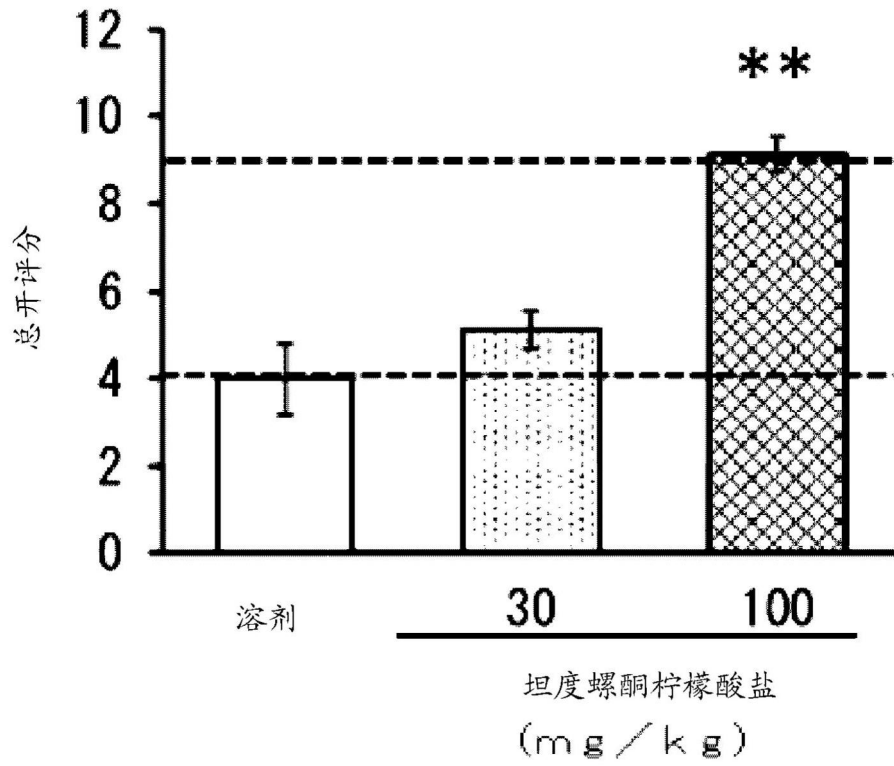


图3-1

C



D

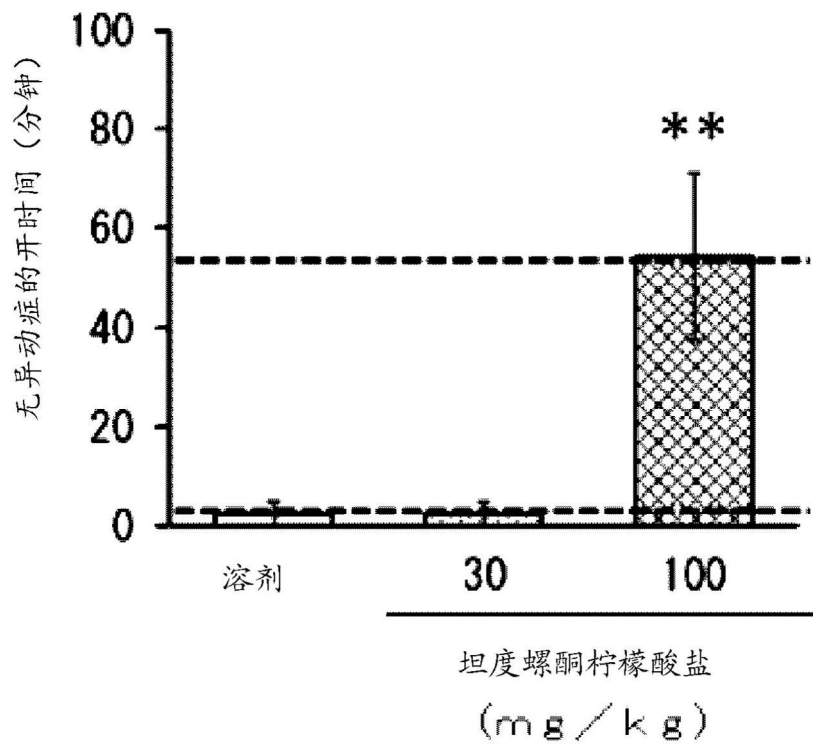
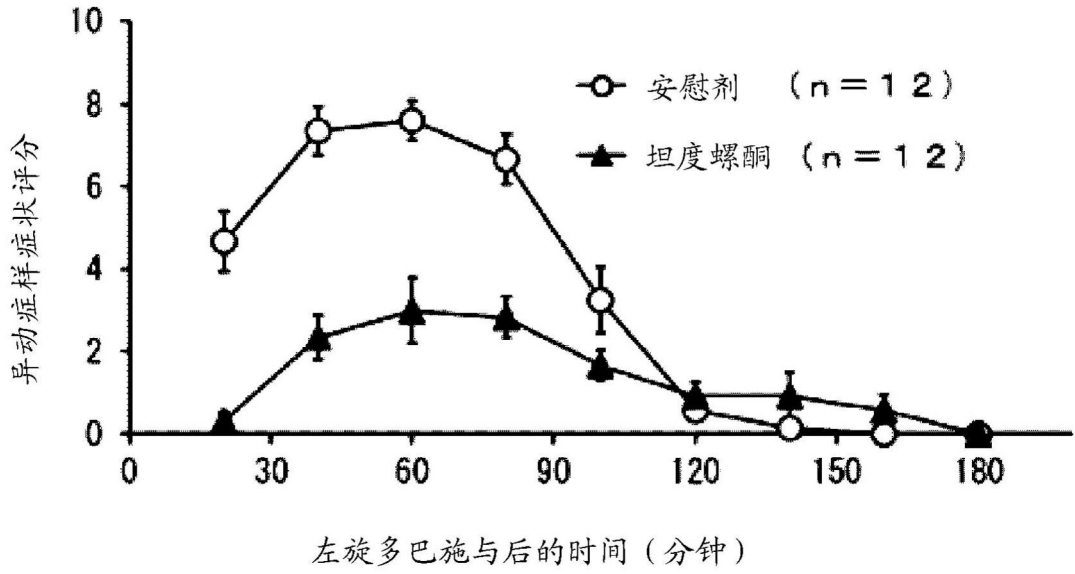


图3-2

A



B

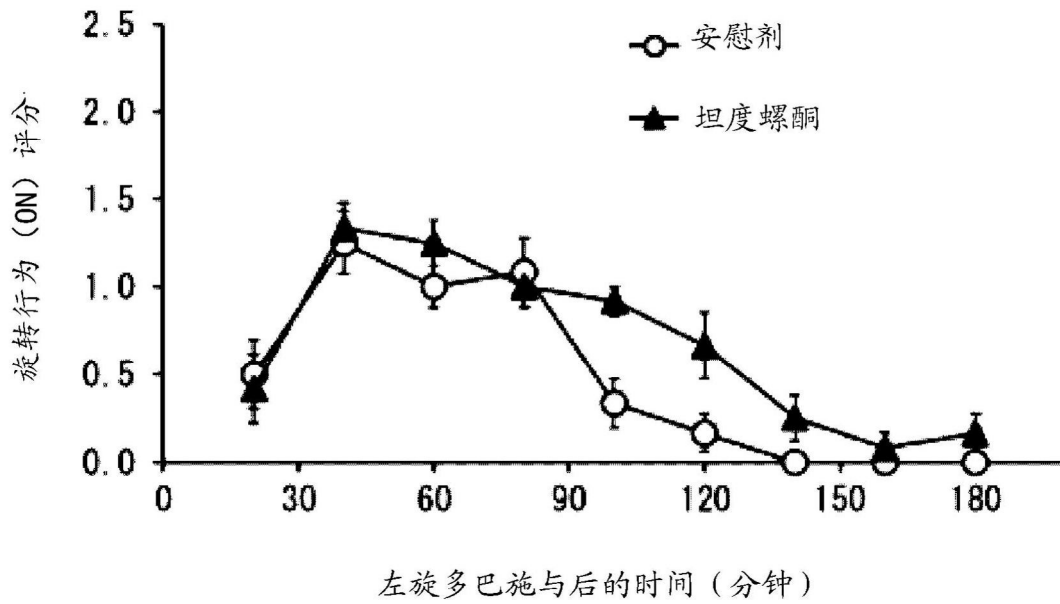
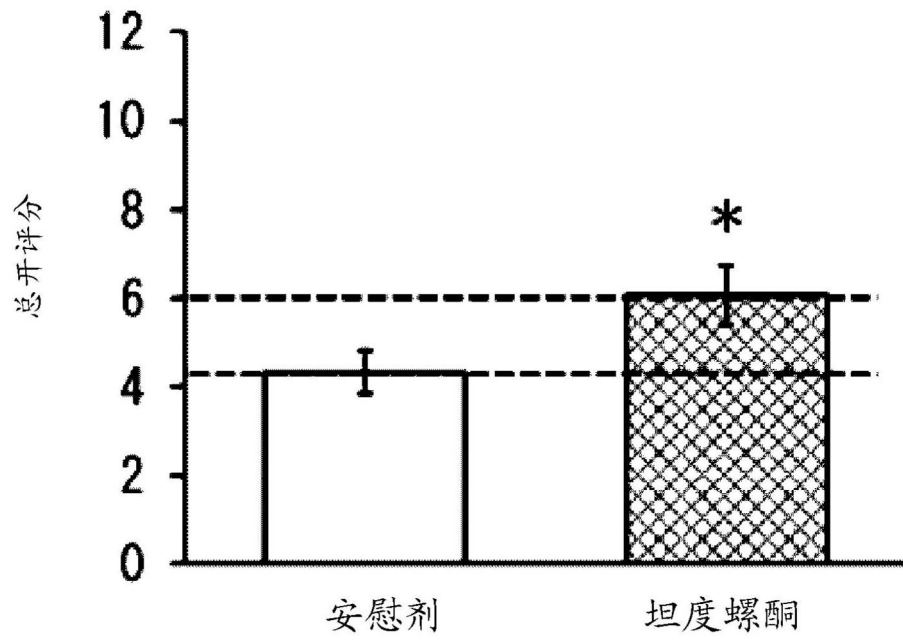


图4-1

C



D

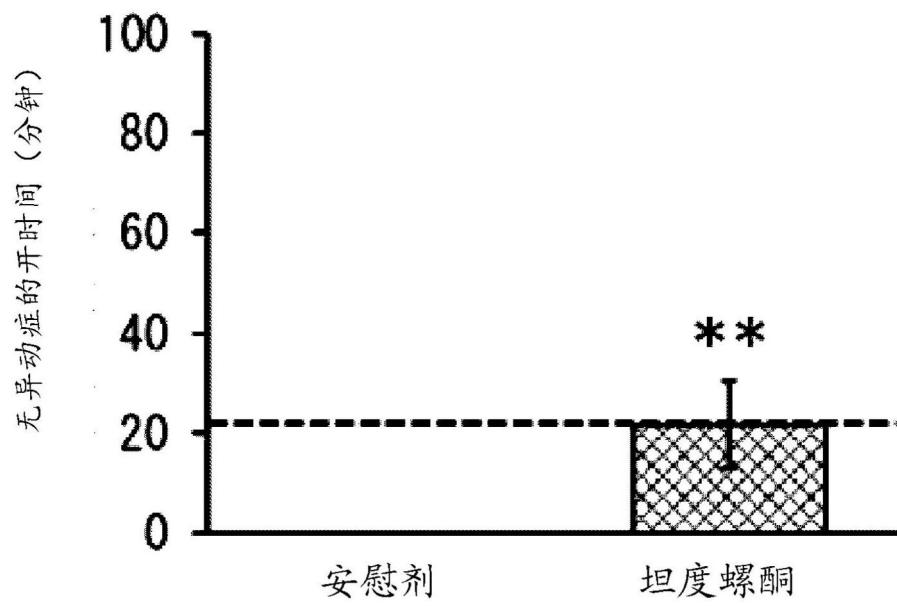
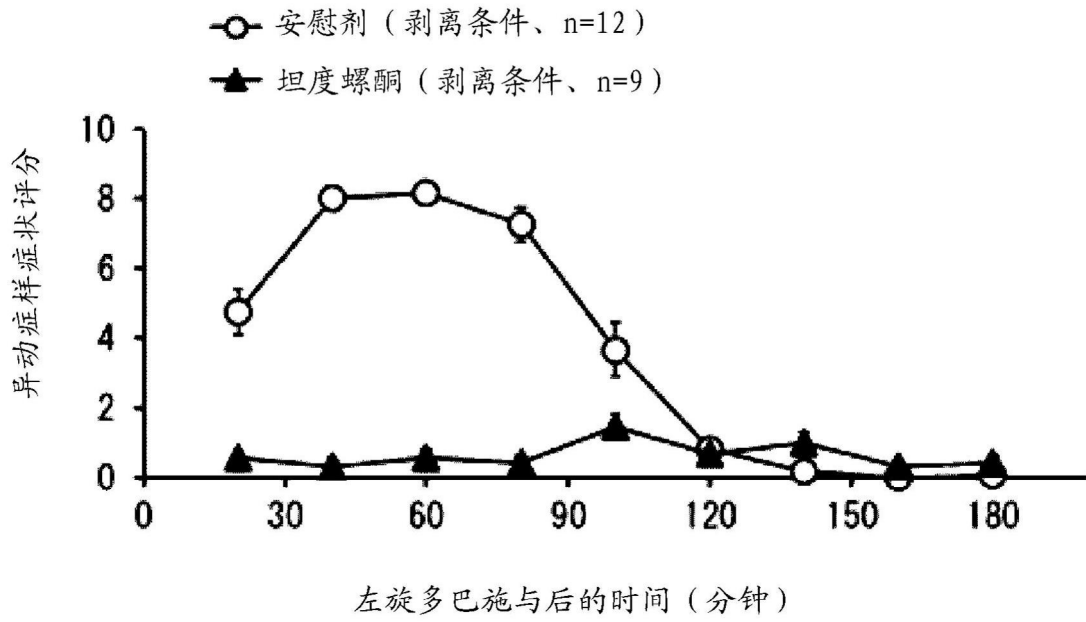


图4-2

A



B

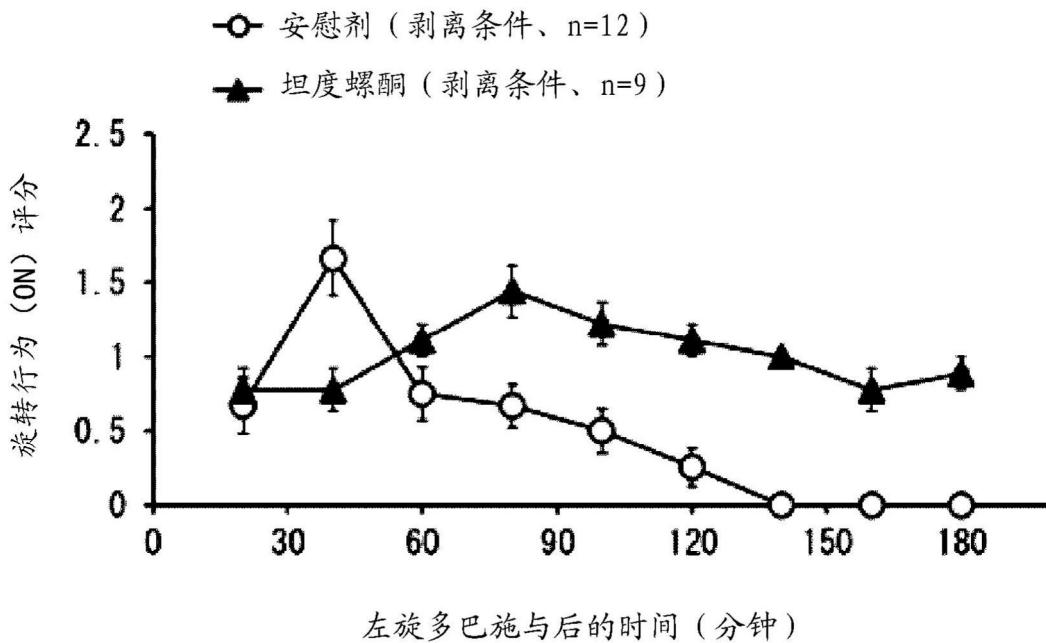
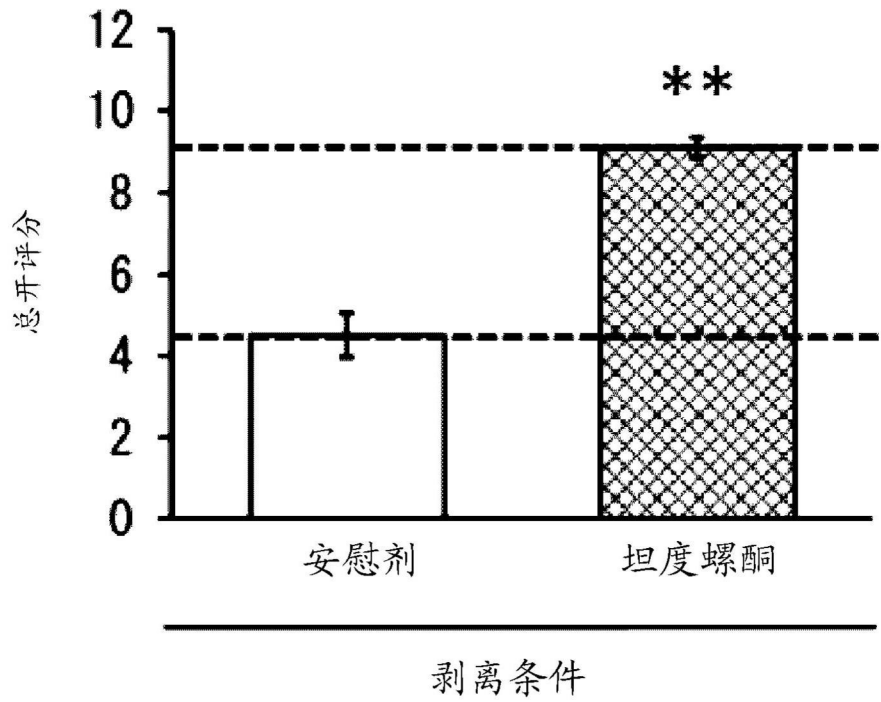


图5-1

C



D

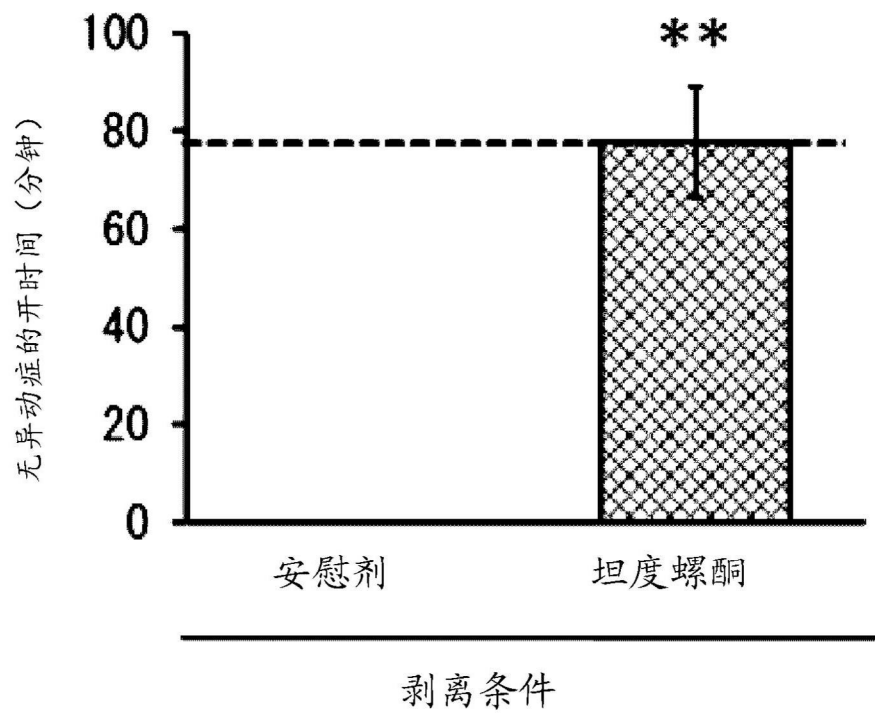


图5-2

A

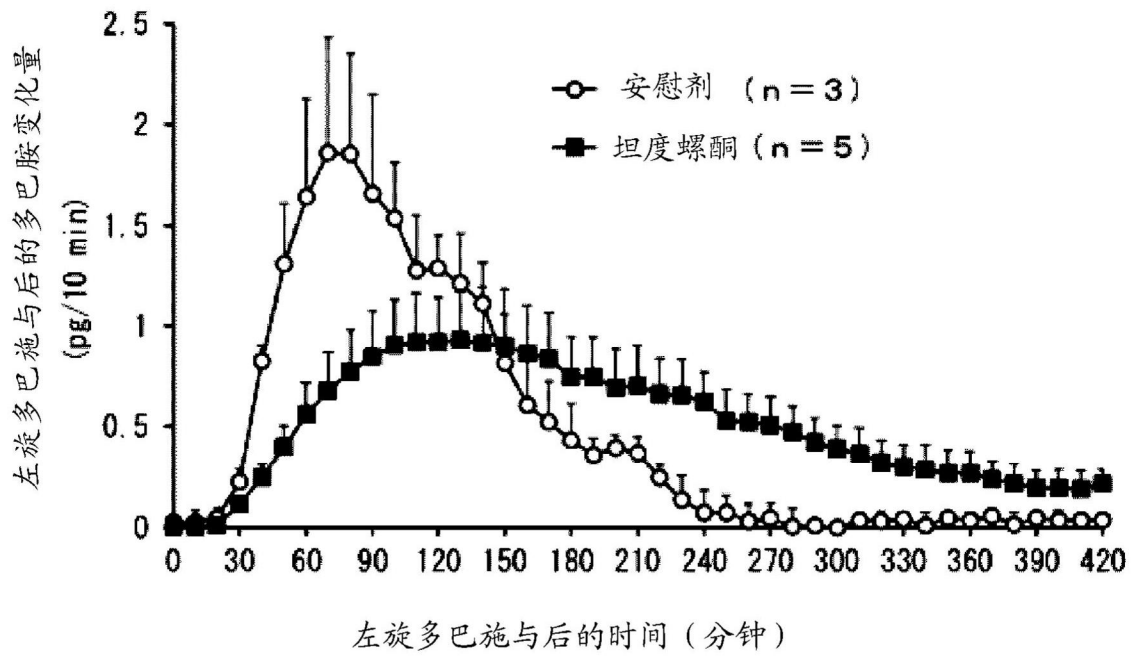
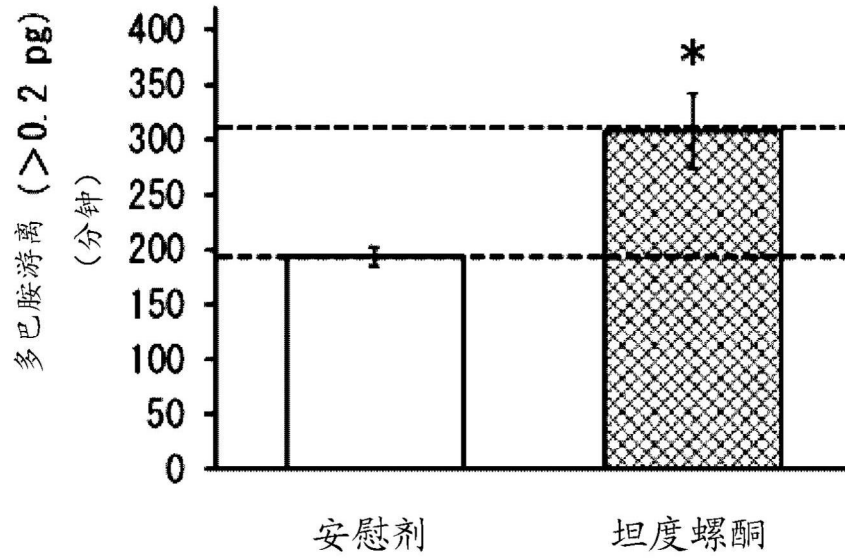


图6-1

B

左旋多巴施与后的多巴胺游离时间



C

左旋多巴施与后的总多巴胺游离量

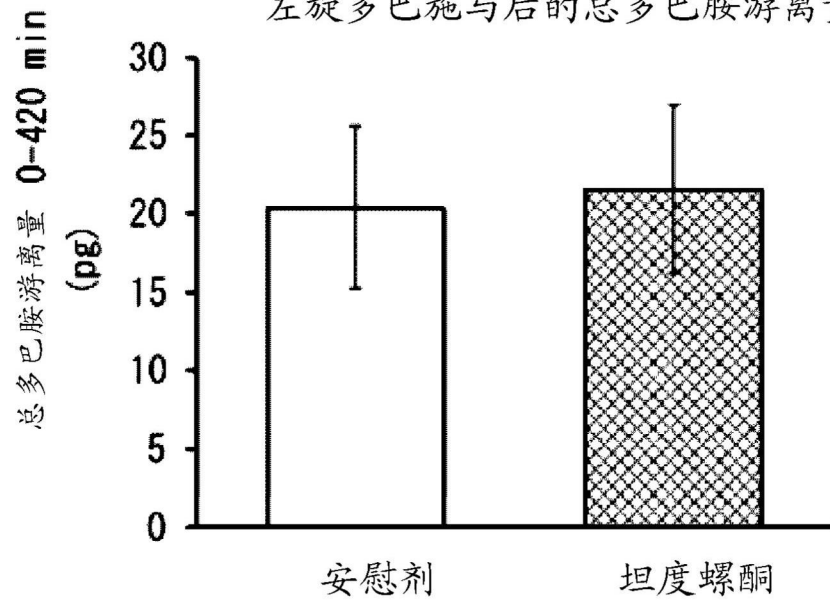


图6-2

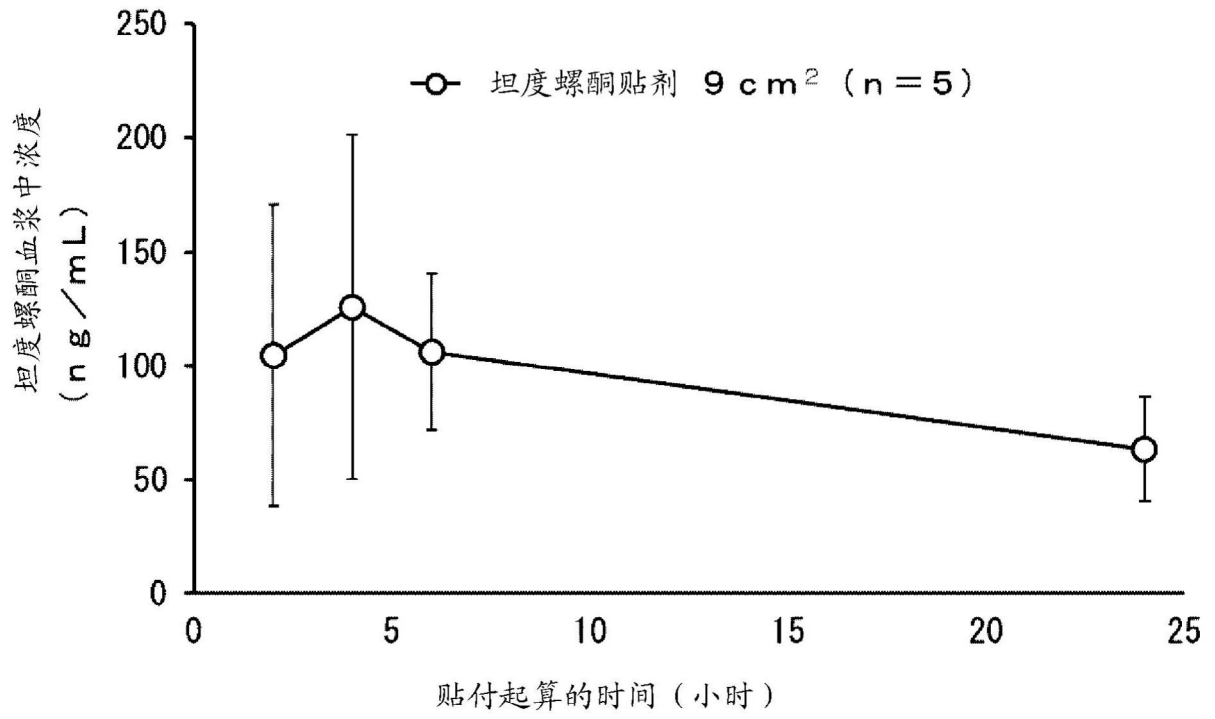
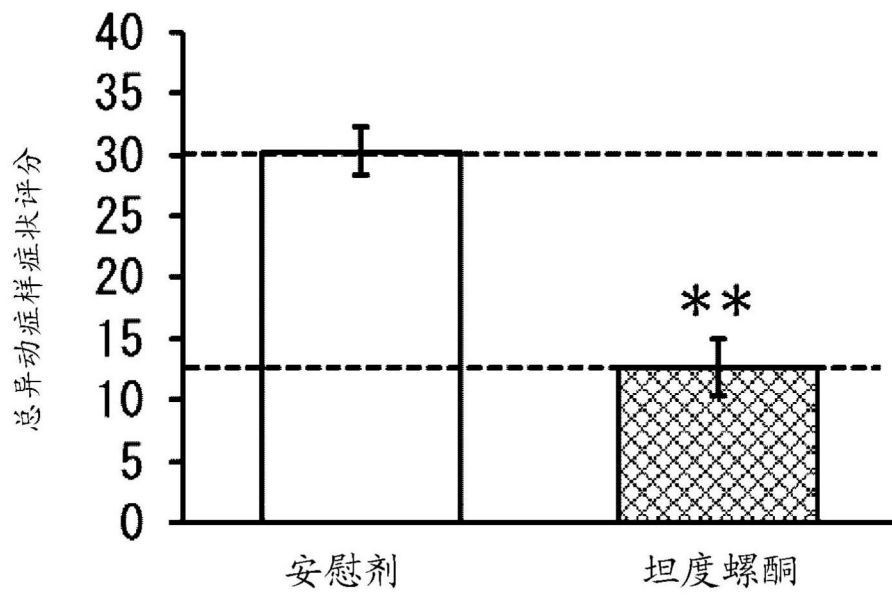


图7

A



B

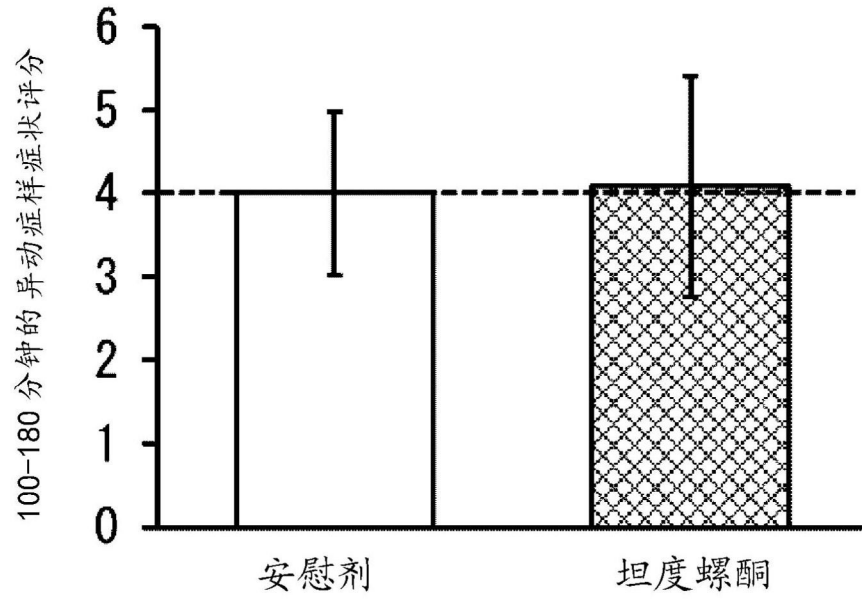
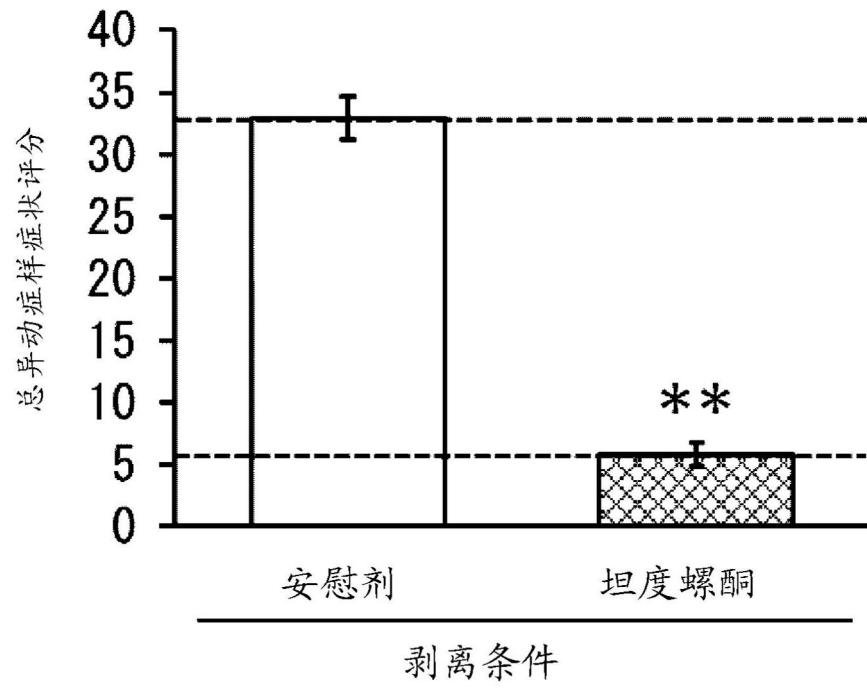


图8

A



B

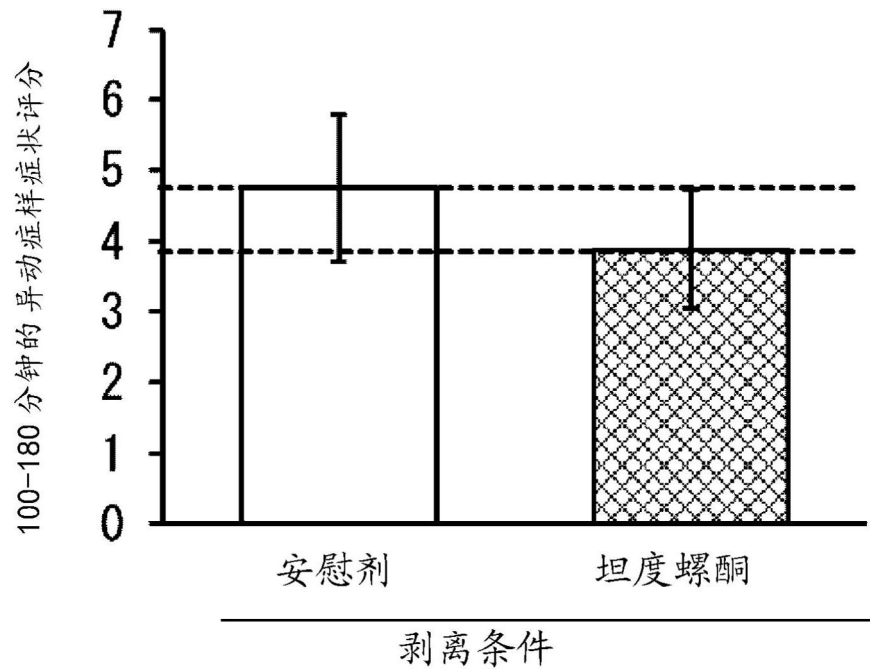


图9

A

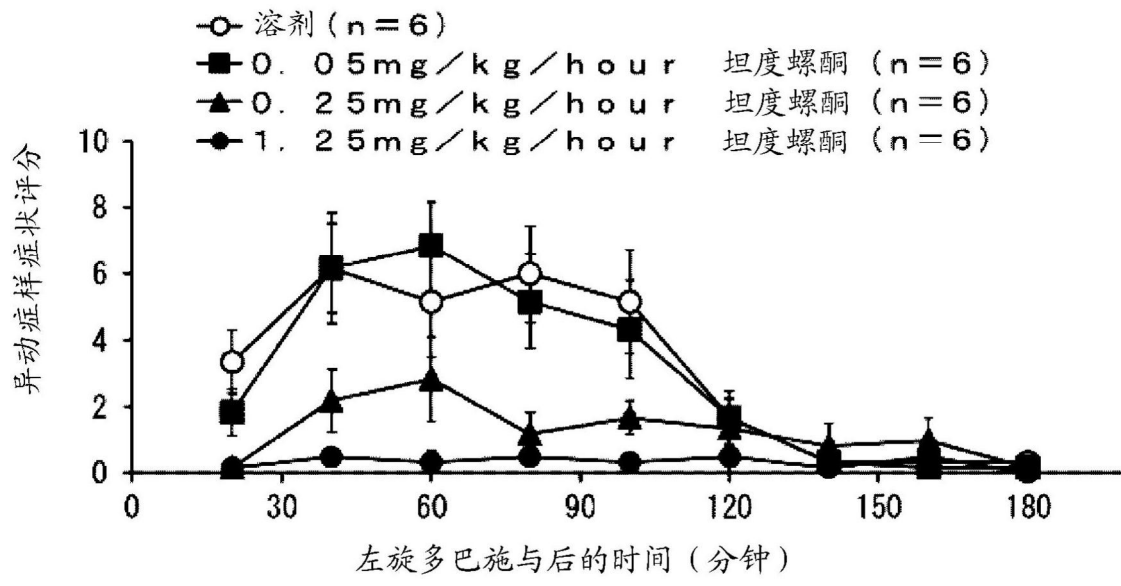
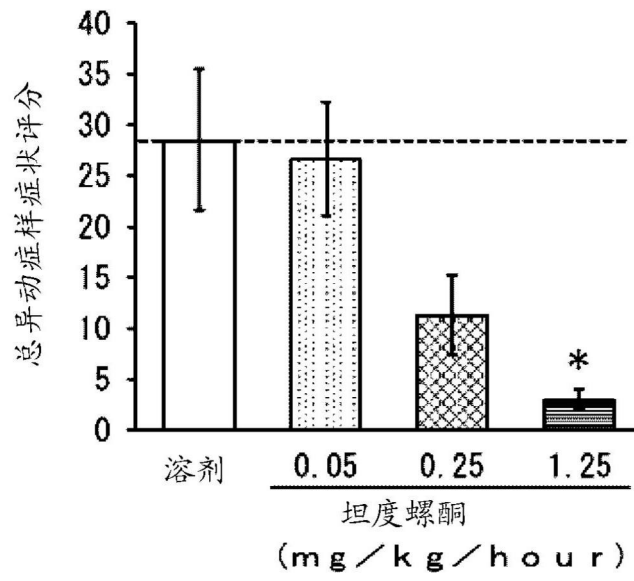


图10-1

B



C

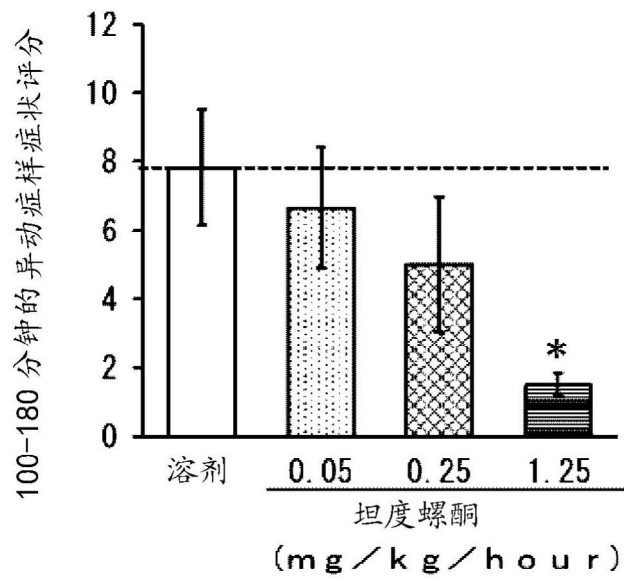
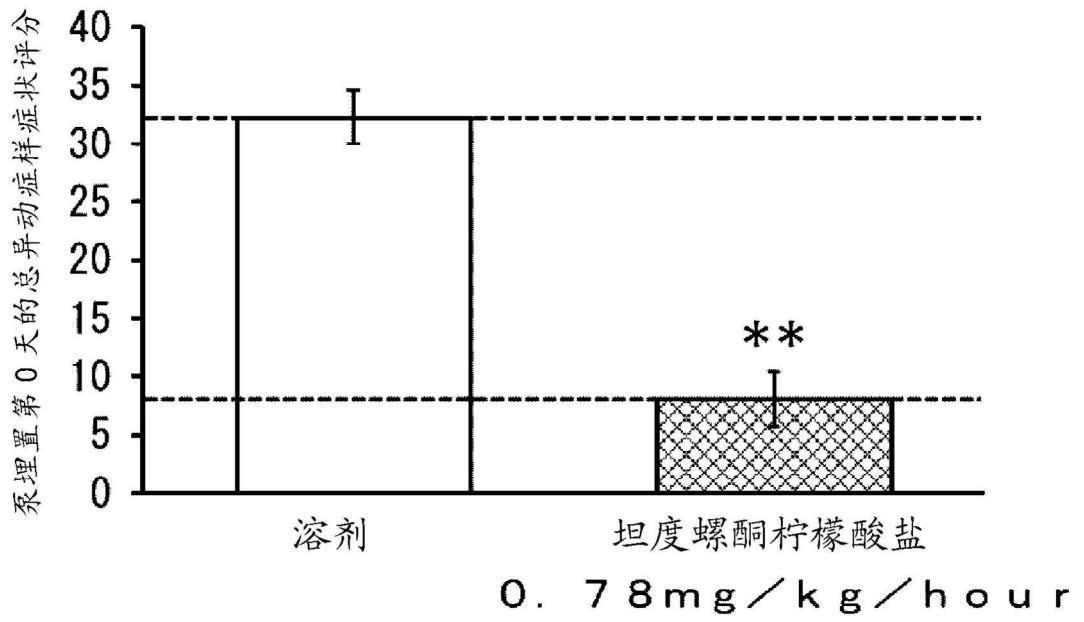


图10-2

A



B

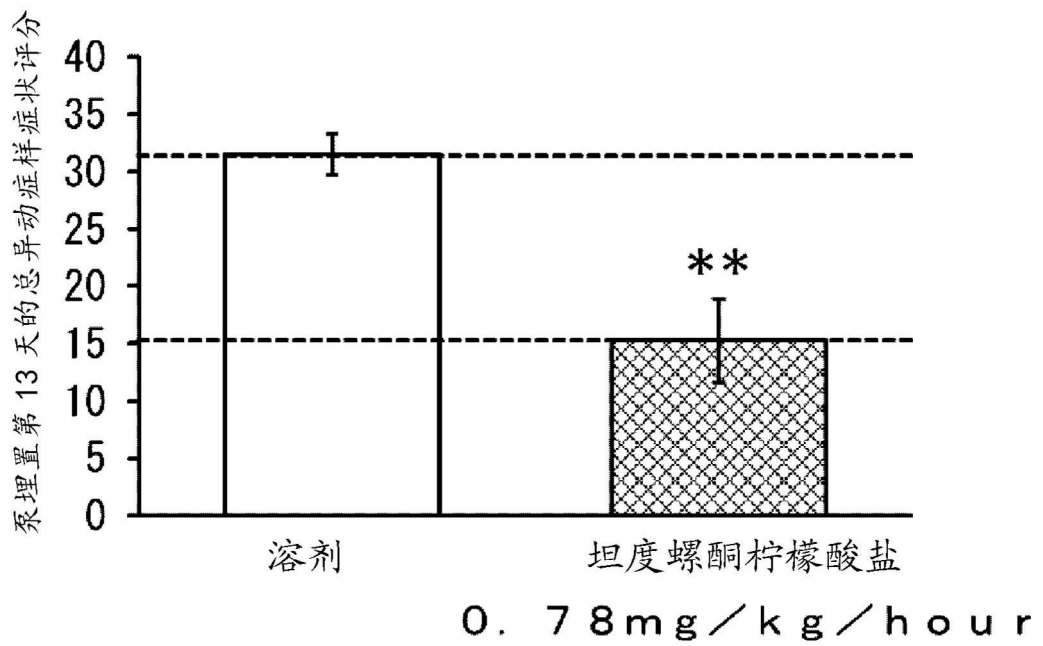


图11

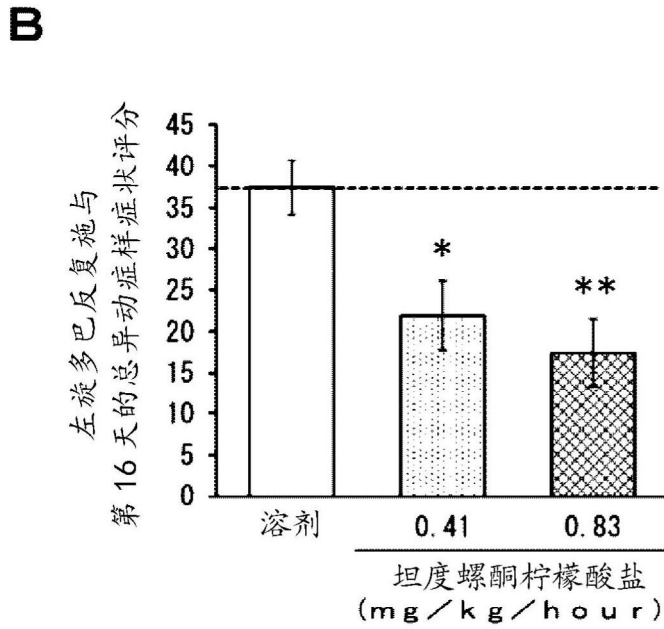
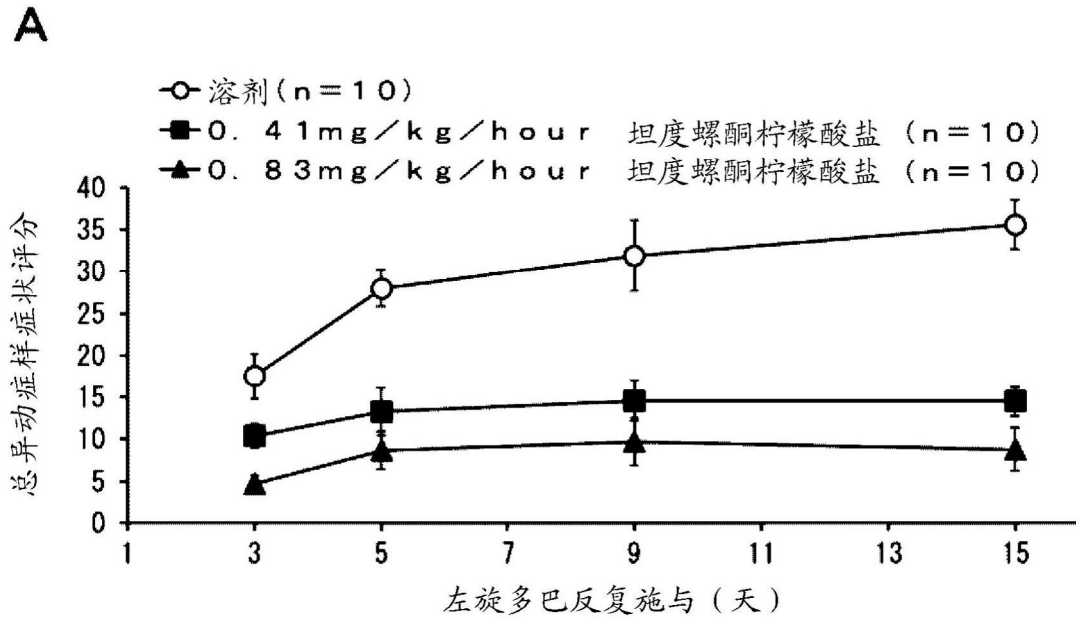
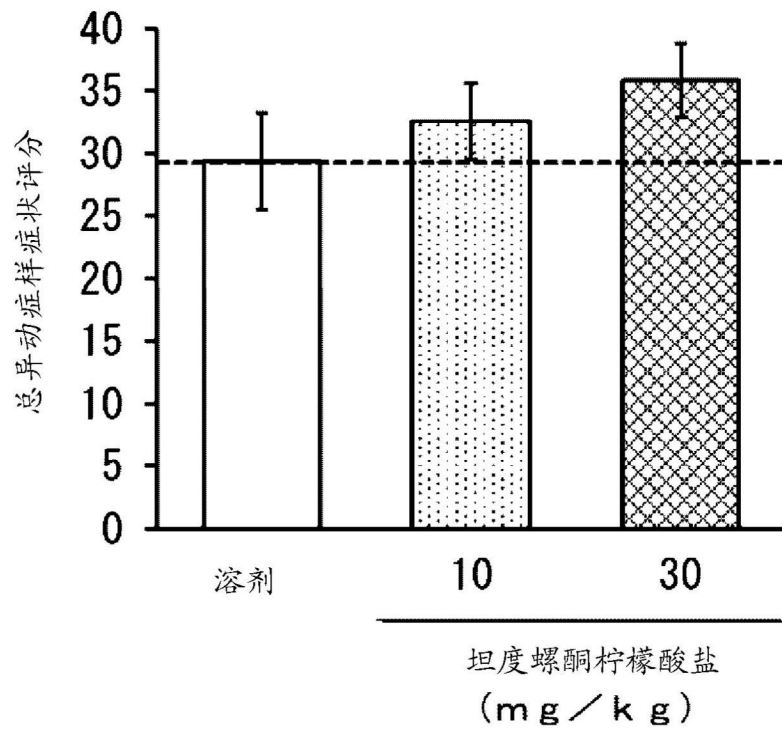


图12

A



B

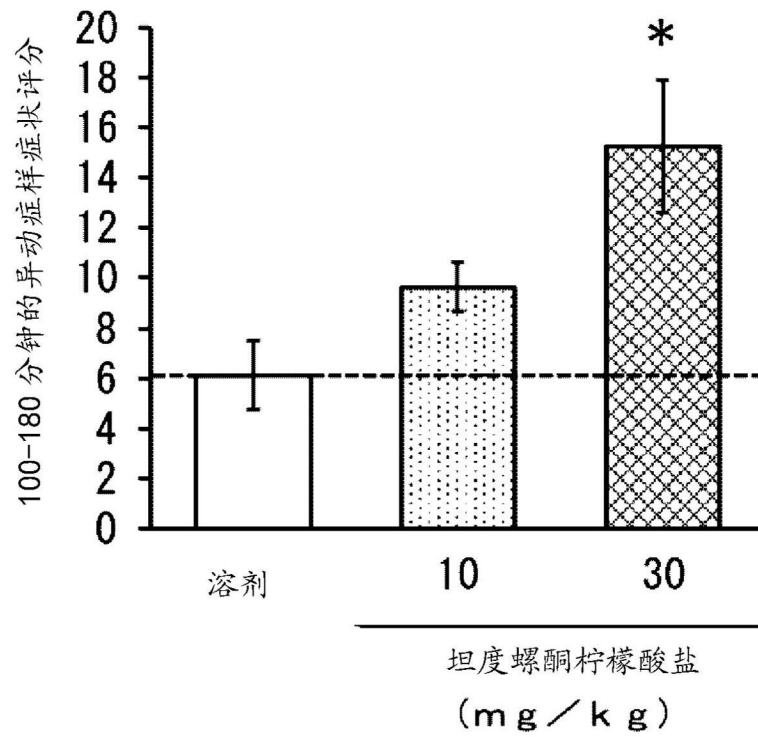
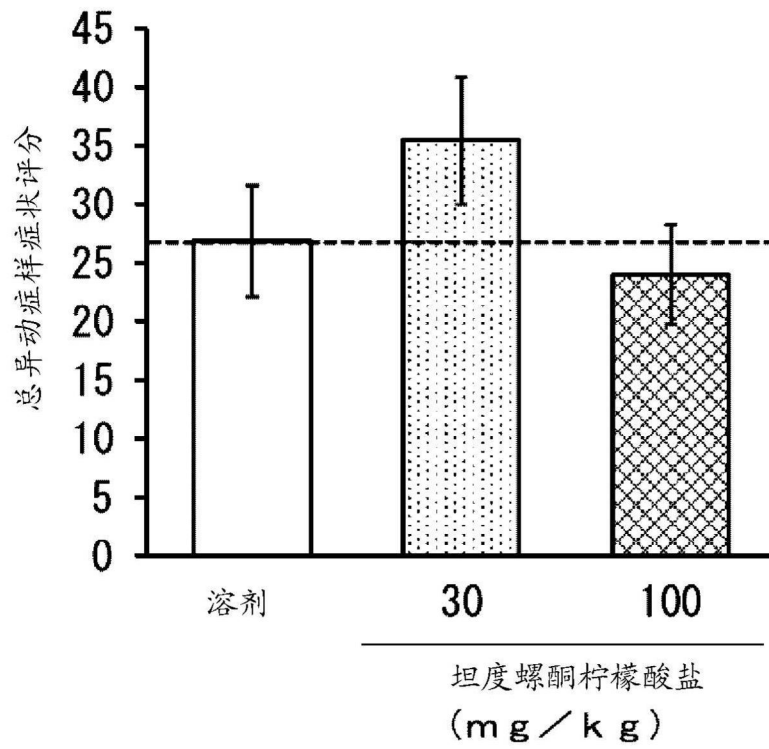


图13

A



B

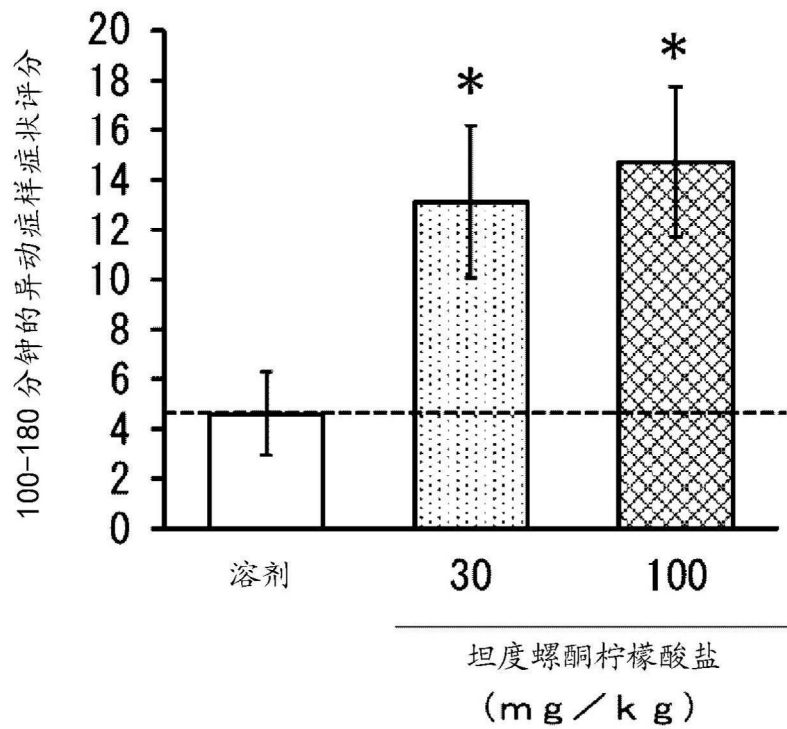


图14

A

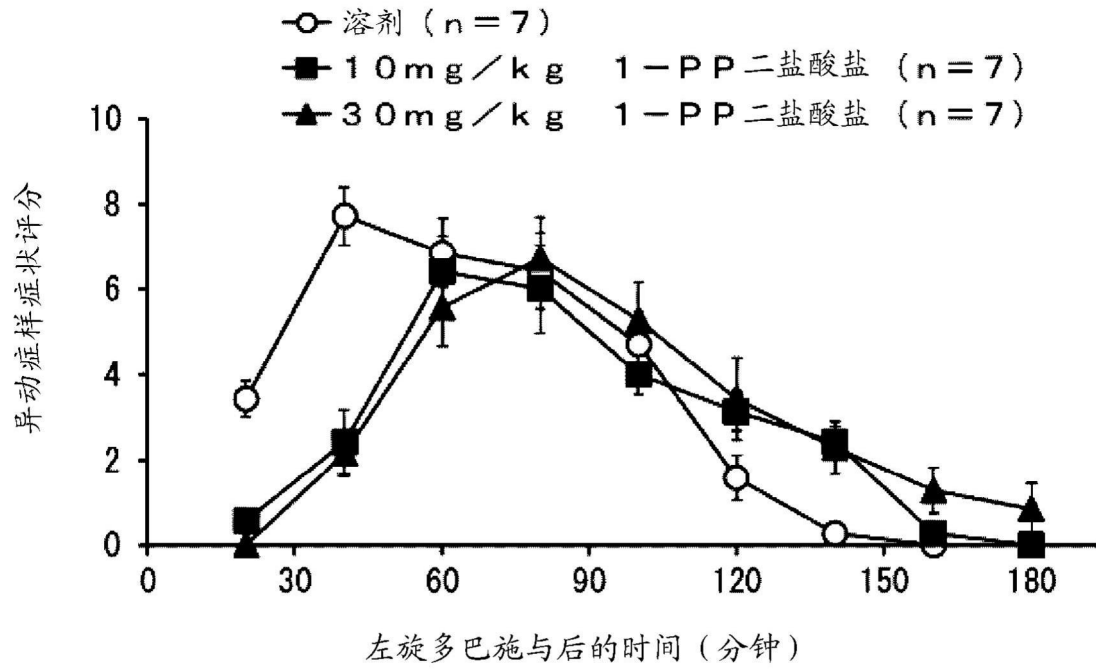
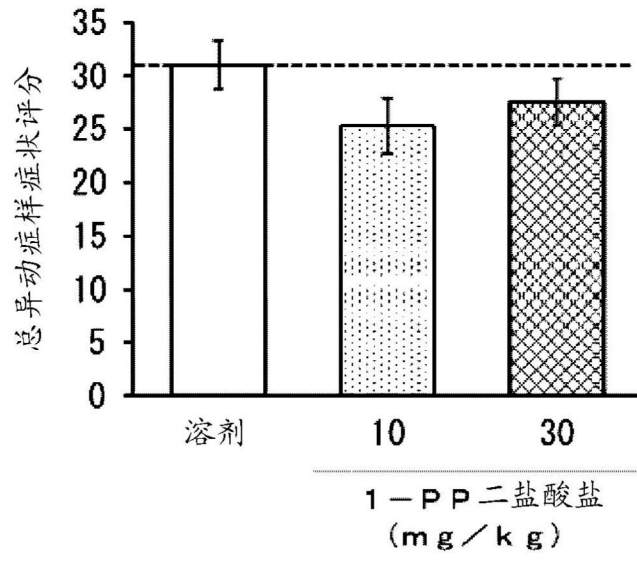


图15-1

B



C

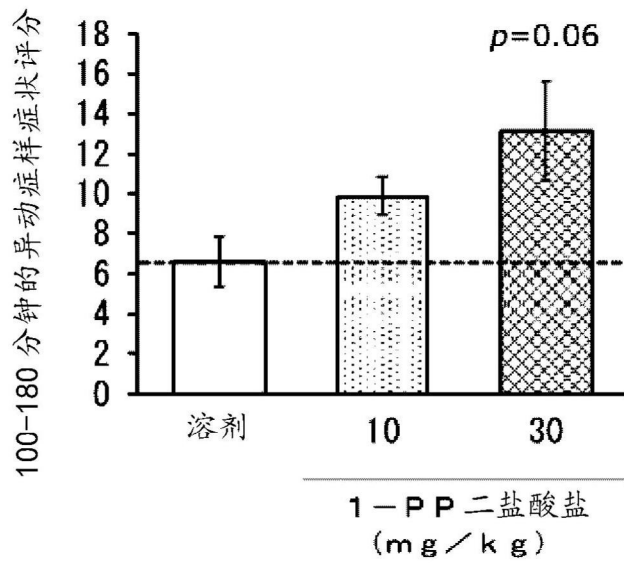


图15-2

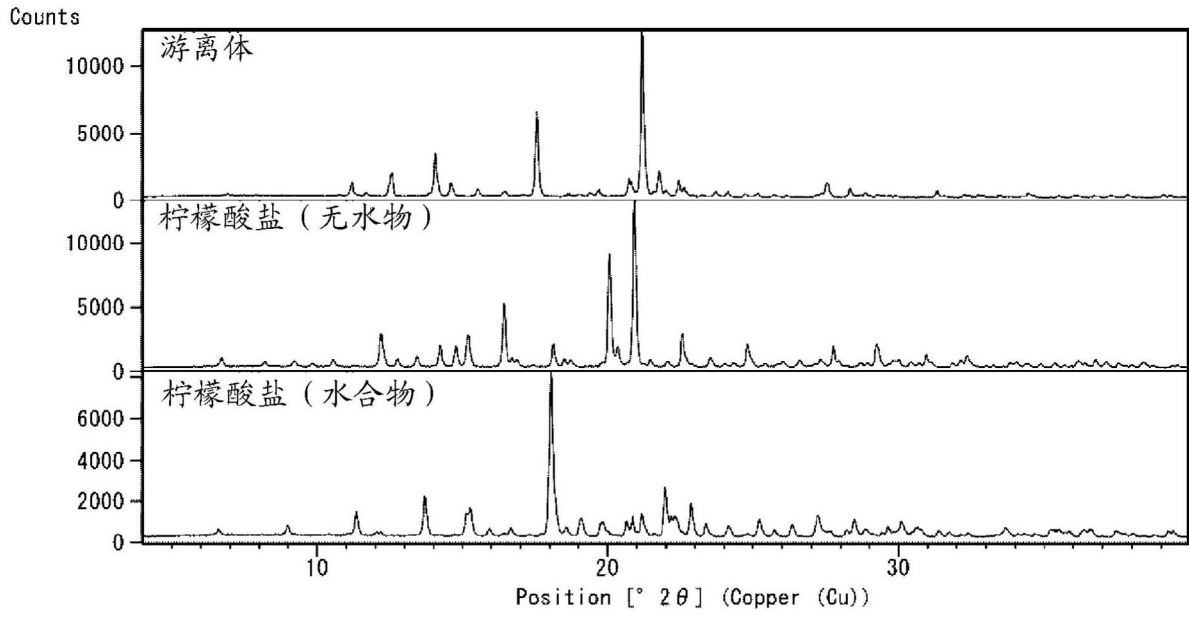
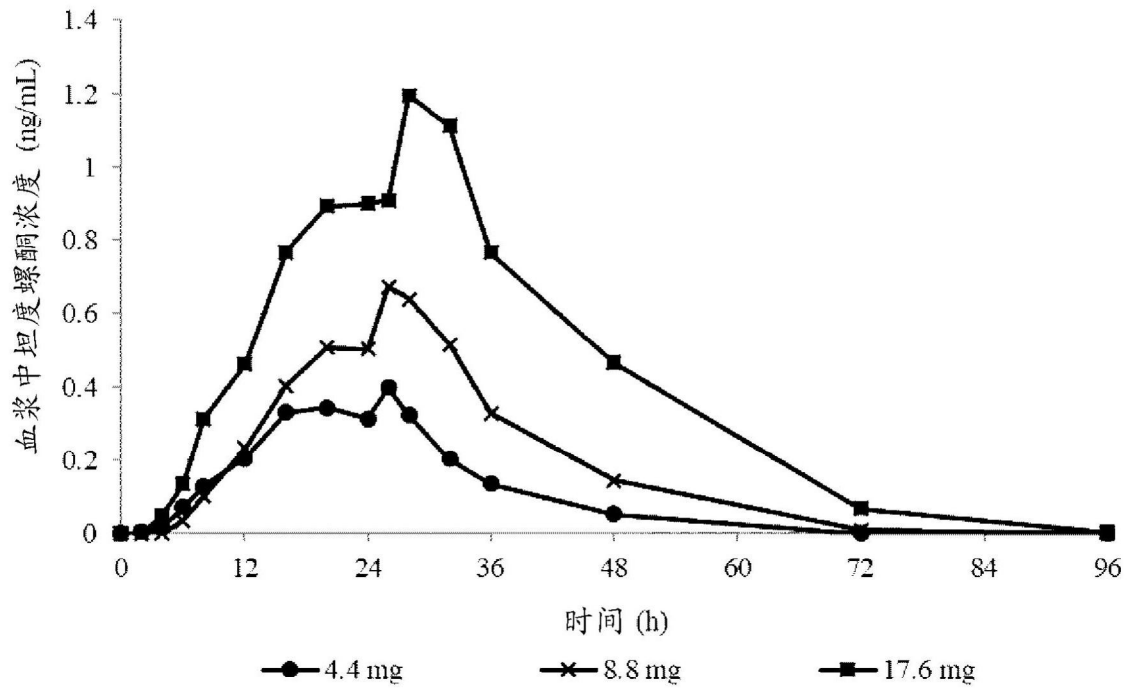


图16

A



B

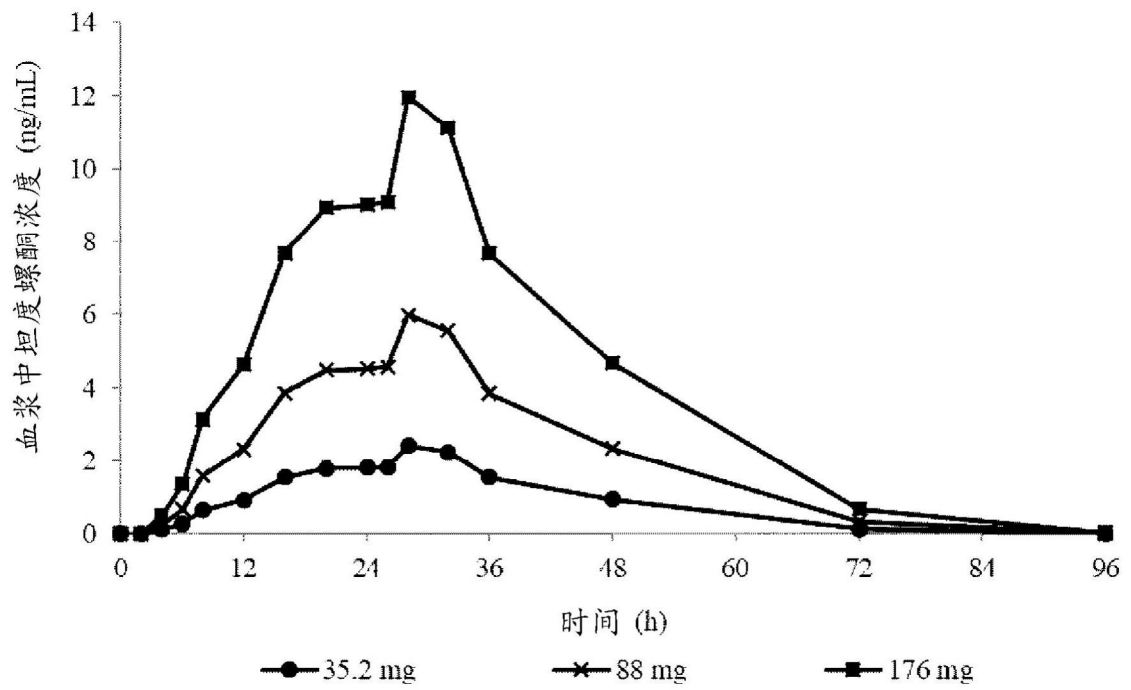


图17

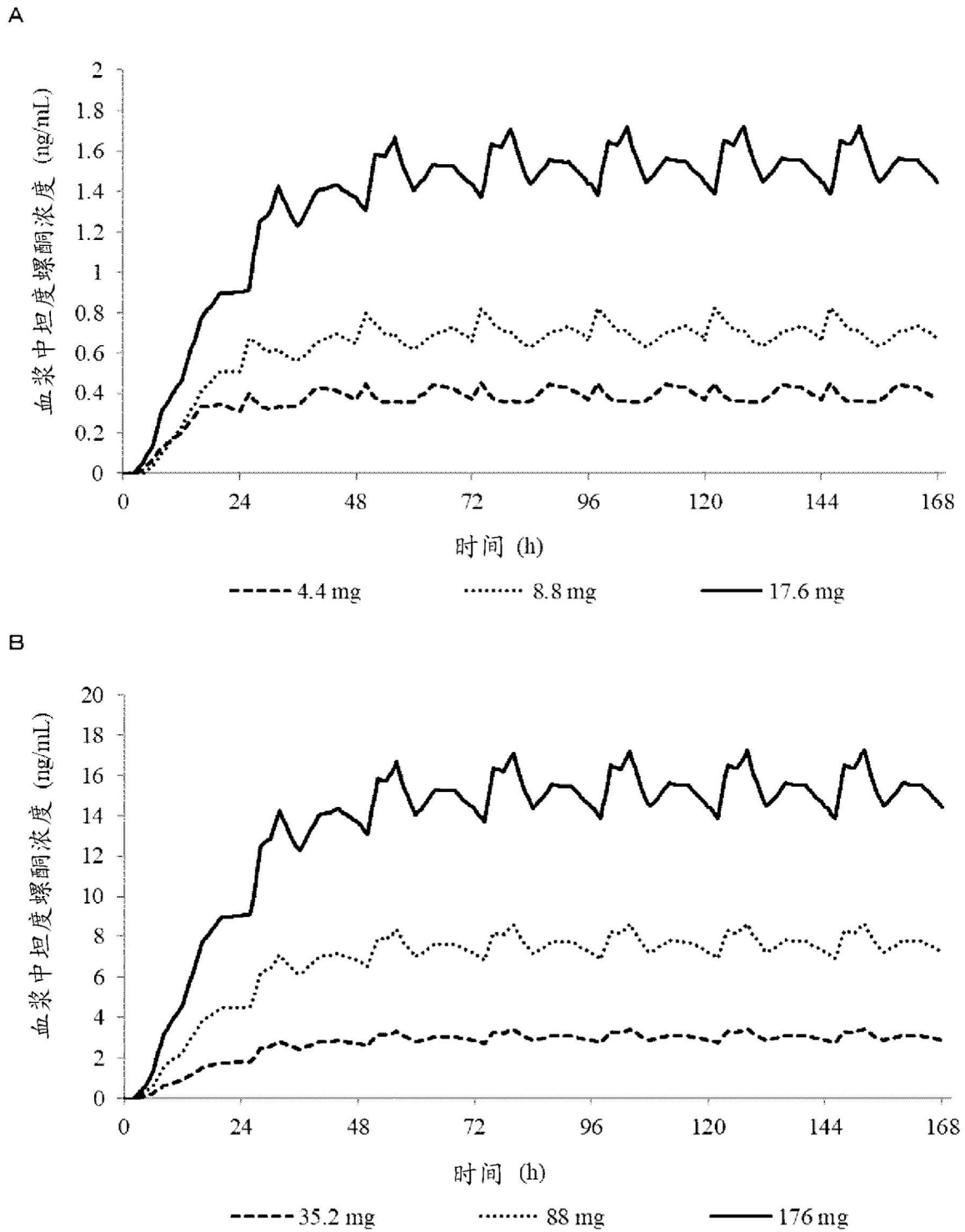


图18

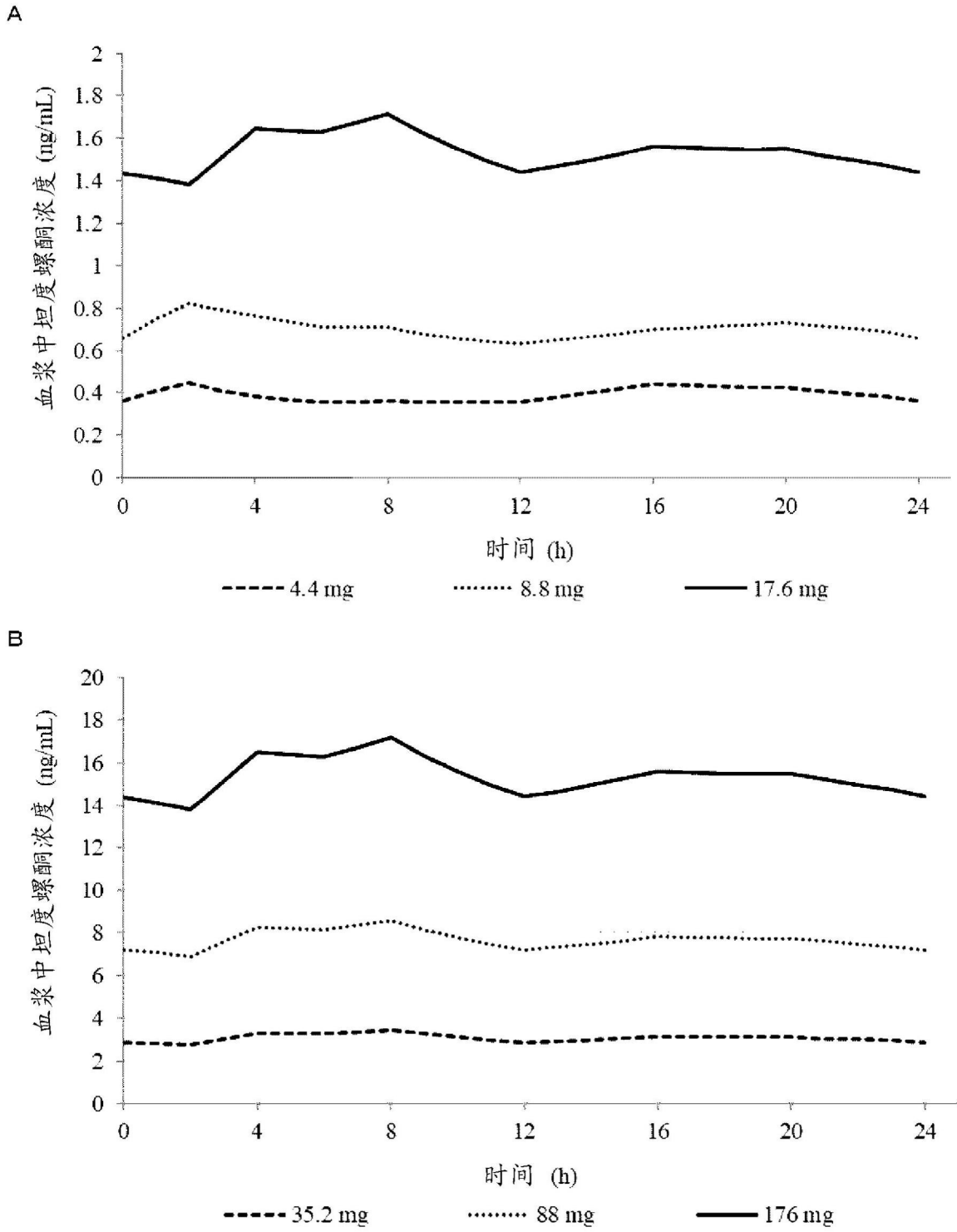


图19

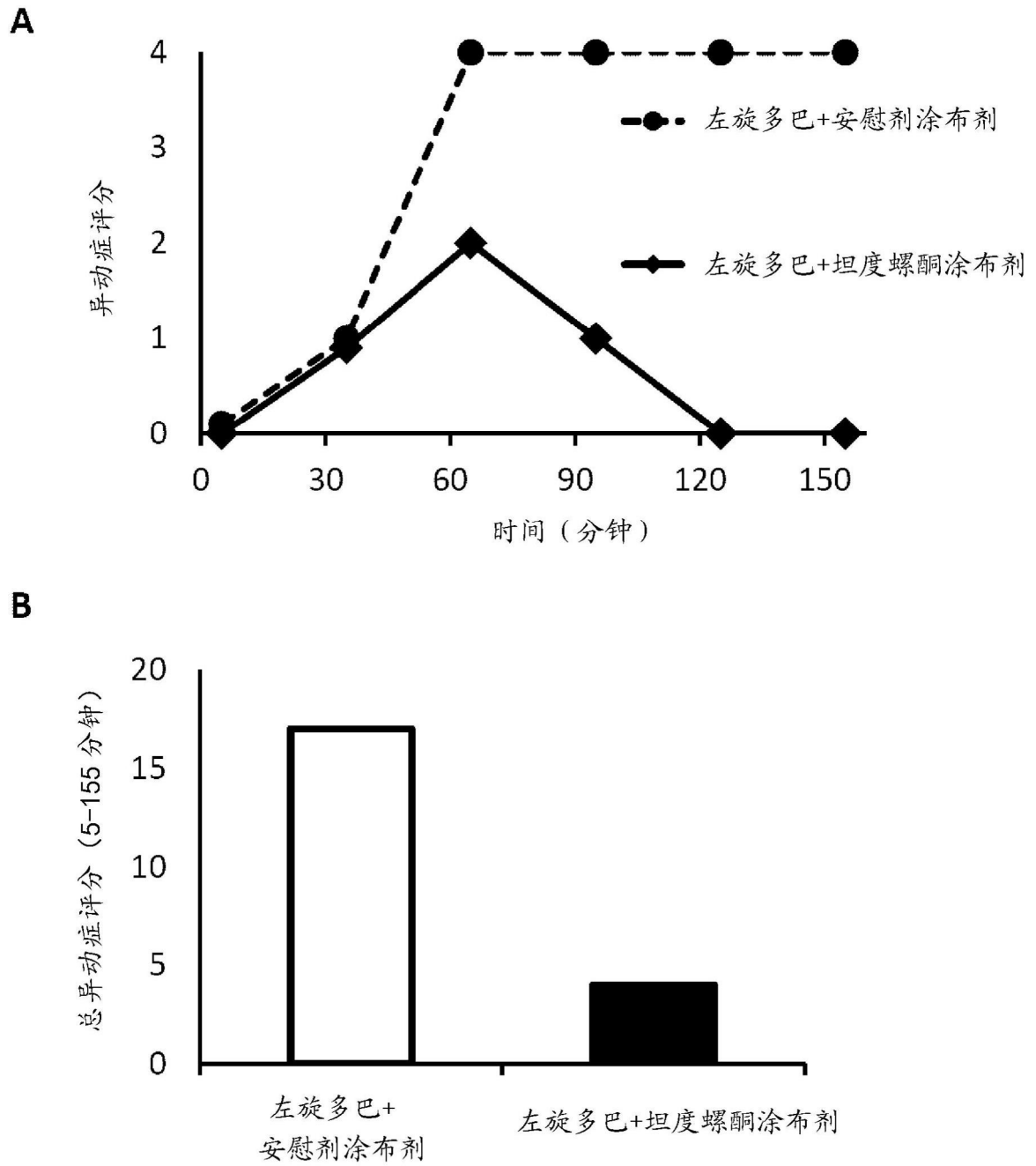


图20