

ÖZET

HAREKET BOZUKLUKLARININ TEDAVİSİNDE KULLANIM İÇİN A_{2A} RESEPTÖRÜ ANTAGONİSTLERİ

Buluş hareket bozukluklarını, bir veya daha fazla adenozin A_{2A} reseptörü antagonistinin etkili miktarıyla tedavi etmenin usullerine; L-DOPA alan hastalarda L-DOPA'nın olumsuz etkilerini azaltma usullerine; L-DOPA'nın bir veya daha fazla A_{2A} reseptörü antagonistinin etkili miktarıyla kombinasyonu, Parkinson hastalarının L-DOPA'nın subklinik dozlarıyla tedavisi için usullere/bileşimlere; etkili tedavi için en az bir adenozin A_{2A} reseptörü antagonisti, L-DOPA ve bir dopamin agonisti ve/veya COMT inhibitörü ve/veya MAO inhibitörünün birlikte uygulandığı usullere; önceden/sonradan L-DOPA uygulamadan tek başına veya bir dopamin agonisti ve/veya COMT inhibitörü ve/veya MAO inhibitörüyle birlikte bir adenozin A_{2A} reseptörü antagonisti uygulayarak Parkinson hastalığının etkili tedavisini uzatmak, L-DOPA motor komplikasyonunu geciktirmek veya önlemek için usullere ilişkindir.

İSTEMLER

1. (E)-8-(3,4-dimetoksistiril)-1,3-dietil-7-metilksantin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, hastalığın ileri bir evresindeki bir Parkinson hastasına uygulanacak, L-DOPA ve/veya dopamin agonisti tedavisinin neden olduğu ON-OFF dalgalanmalarında OFF süresini azaltmaya veya engellemeye yönelik bir ilacın imalatı için kullanımı.
5
2. İstem 1'e uygun kullanım olup, burada (E)-8-(3,4-dimetoksistiril)-1,3-dietil-7-metilksantin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu 0.001 ila 20.0 mg/kilogram vücut ağırlığı miktarında uygulanacaktır.
3. İstem 1'e uygun kullanım olup, burada (E)-8-(3,4-dimetoksistiril)-1,3-dietil-7-metilksantin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu 0.01 ila 10.0 mg/kilogram vücut ağırlığı miktarında uygulanacaktır.
10
4. Hastalığın ileri bir evresinde olan bir Parkinson hastasına uygulanacak, L-DOPA ve/veya dopamin agonisti tedavisinin neden olduğu ON-OFF dalgalanmalarındaki OFF süresinin azaltılmasında veya engellenmesinde kullanım için (E)-8-(3,4-dimetoksistiril)-1,3-dietil-7-metilksantin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu.
15
5. İstem 4'e uygun kullanım için bileşik olup, burada (E)-8-(3,4-dimetoksistiril)-1,3-dietil-7-metilksantin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu 0.001 ila 20.0 mg/kilogram vücut ağırlığı miktarında uygulanacaktır.
6. İstem 4'e uygun kullanım için bileşik olup, burada (E)-8-(3,4-dimetoksistiril)-1,3-dietil-7-metilksantin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu 0.01 ila 10.0 mg/kilogram vücut ağırlığı miktarında uygulanacaktır.
20

TARİFNAME
HAREKET BOZUKLUKLARININ TEDAVİSİNDE KULLANIM İÇİN
A_{2A} RESEPTÖRÜ ANTAGONİSTLERİ

Açıklama

5 **BULUŞUN ALANI**

Bu buluş spesifik bir terapötik kullanım için, ilişikteki istemlerde tanımlandığı gibi spesifik bir adenosin A_{2A} reseptörü antagonistine ilişkindir.

BULUŞA DAİR BİLİNER HUSUSLAR

10 Hareket Bozuklukları hareket azlığı veya olmamasıyla (Parkinson hastalığı gibi) veya aşırı hareketle (distoni, diskinezi, titreme, korea, ballismus, akatizi, atetoz, bradikinezi, donup kalma, rijidite, postüral instabilite, miyoklonus, tikler veya Tourette sendromu gibi) özellik kazanan nörolojik rahatsızlıklardır. Bakınız: Watts ve William ed. (1997); ve Shulman ve Weiner (1997).

Parkinson Hastalığı ve motor komplikasyon

15 Parkinson hastalığı (paralysis agitans) titreme, ve yürüme, hareket ve koordinasyon güçlüğüyle özellik kazanan bir beyin rahatsızlığıdır. Hastalık beynin kas hareketini kontrol eden bir kısmındaki hasarla ilişkilidir.

20 Parkinson hastalığı ilk olarak İngiltere’de 1817’de James Parkinson tarafından tanımlandı. Hastalık 1,000 kişiden yaklaşık olarak 2 kişiyi etkiler ve çoğunlukla 50 yaşından sonra ortaya çıkar. Semptomlar ilk olarak 60 yaş civarında görülür ve Parkinson semptomlarının şiddeti zaman içinde artar. Hem erkekleri hem kadınları etkiler ve yaşlılardaki en yaygın nörolojik rahatsızlıklardan biridir. “Parkinsonizm” Parkinson hastalığında görülen hareket değişikliği tiplerinin bir kombinasyonunu içeren herhangi bir rahatsızlığı belirtir. Parkinsonizm genetik olabilir veya başka rahatsızlıklardan veya dışsal faktörlerden (ikincil parkinsonizm)

25 kaynaklanabilir.

Amerika Birleşik Devletlerinde, yaklaşık bir milyon insanın Parkinson hastalığından mustarip olduğuna inanılmaktadır ve her yıl yaklaşık 50,000 yeni vaka bildirilmektedir. Semptomlar tipik olarak yaşamın geç döneminde ortaya çıktığı için, önümüzdeki on yıllarda nüfusun ortalama yaşı arttıkça bu rakamların artması beklenmektedir. Rahatsızlık en çok 70’lerindeki

30 ve 80’lerindeki insanlarda görülür ve erkeklerde kadınlarda olduğundan biraz daha yaygın gibi görünmektedir.

Substantia nigra pars kompakta ve ön tavan bölgesinin dopaminerjik nöronları sırasıyla hareket ve bilişin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Çeşitli bulgular siyah maddedeki (substantia nigra) dopaminerjik hücrelerin (yani dopamin üreten hücreler) dejenerasyonunun, Parkinson hastalığının semptomlarına yol açtığını düşündürmektedir. Siyah madde bölgesinde

5 yoğunlaşan dopaminerjik hücreler vücutta en hızlı yaşlanan hücrelerdir. Dopaminerjik hücreler yıprandıkça, hareket üzerindeki denetim azalır ve Parkinson hastalığı ortaya çıkar.

Genellikle Parkinson hastalığının ilk semptomu, özellikle vücut hareketsizken bir uzvun titremesidir (tremor). Titreme çoğunlukla vücudun bir tarafında, sıklıkla bir elde başlar. Diğer yaygın semptomlar arasında yavaş hareket (bradikinezi), hareket edememe (akinezi), rijit

10 uzuvlar, ayak sürüyerek yürüme ve kambur duruş gibi başka hareket bozuklukları yer alır. Parkinson hastalarında genellikle yüz ifadesi azalır ve hastalar yumuşak bir sesle konuşurlar. Hastalık ikincil semptomlar olarak depresyon, anksiyete, kişilik değişiklikleri, bilişsel yetersizlik, demans, uyku bozuklukları, konuşma bozuklukları veya cinsel güçlükler neden olabilir. Parkinson hastalığının bilinen hiçbir tedavisi yoktur. Tedavi semptomların kontrol

15 altına alınmasını amaçlar. İlaçlar öncelikle nörotransmitterler (sinir ileticiler) arasındaki dengesizliği kontrol altına alarak semptomları kontrol altına alır. Erken Parkinson hastalarının çoğu dopamin replasman terapisiyle semptomatik tedaviye iyi yanıt verir, ama hastalık ilerledikçe engellilik (disability) artar.

Kullanılan ilaçlar, doz ve dozlar arasındaki süre vakaya göre değişir. Semptomlar değiştikçe

20 kullanılan ilaç kombinasyonunun ayarlanması gerekebilir. İlaçların birçoğu ciddi yan etkilere neden olabilir, bu nedenle sağlık hizmetleri uzmanı tarafından izleme ve takip önemlidir.

Parkinson hastalığı için halihazırda mevcut olan ilaçlar genellikle birkaç yıl yeterli semptomatik kontrol sağlamakla birlikte, birçok hastada klinik yanıt tehlikeye atan motor dalgalanmalar ve diskineziler ortaya çıkar. Rascol ve diğerleri (2000); ve Parkinson Çalışma

25 Grubu (2000). Bu bir kez olunca, dopaminerjik terapinin artırılması muhtemelen diskinezileri kötüleştirir ve dopaminerjik terapinin azaltılması muhtemelen motor işlevi kötüleştirir ve OFF süresini (ilacın etkili olduğu süre) arttırır. Bu problemin ışığında, dikkatler dopaminerjik olmayan nörotransmitter sistemlerinin potansiyel terapötik manipülasyonuna yöneldi.

Parkinson hastalığı semptomlarının çoğu, bir dopamin eksikliğinden kaynaklanır ve Parkinson

30 ilaçlarının çoğu dopamini yeniden temin eder veya dopaminin etkilerini taklit eder. Ancak, ilaçlar dopamini kalıcı bir şekilde yeniden temin etmez veya dopaminin etkilerini tam olarak taklit etmez. Siyah maddedeki dopamin hücreleri kaybı Parkinson hastalığının başlıca özelliği olmakla birlikte, dopamin dışı sinir hücreleri de yitirilir. Ayrıca, dopamine duyarlı hücreler

sadece siyah maddede değil, beynin başka bölgelerinde de bulunur. Dolayısıyla Parkinson hastalığında etkili olan ilaçlar bu hücreleri stimüle ederek bulantı, halüsinasyonlar ve konfüzyon gibi yan etkilere neden olabilir.

L-DOPA 1967’de piyasaya çıktı ve hâlâ en etkili Parkinson ilacıdır. L-DOPA’dan yarar
5 görme ihtimali en yüksek olan semptomlar arasında bradikinezi, rijidite, hareketsizken titreme, yürüme güçlüğü ve mikrografi yer alır. L-DOPA’dan yarar görme ihtimali en düşük olan semptomlar arasında postüral instabilite, hareket halindeki titreme ve yutma güçlüğü yer alır. L-DOPA demansı arttırabilmektedir. L-DOPA Parkinson hastalığında güçlü ve hızlı terapötik yararlar sağlamakla birlikte, sonunda doz sonu fenomeni, ON-OFF (ilacın etkili
10 olması-olmaması) dalgalanmaları ve diskinezi gibi motor komplikasyonlar da dâhil olmak üzere dopamine karşı ciddi olumsuz reaksiyonlar ortaya çıkar. Marsden ve diğerleri (1982). Bir kez ortaya çıktıktan sonra motor komplikasyonlar tipik olarak L-DOPA veya başka dopaminerjik ilaçların manipülasyonu ile kontrol edilemez.

Parkinson hastalığının başında L-DOPA günde 3 kez alınır. Beyindeki pik konsantrasyonlar
15 uygulamalardan 1 ila 2 saat sonra ortaya çıkar. İlacın yarılanma ömrü kısa (0.5 ila 1 saat) olmakla birlikte, beyinde birkaç saat dopamini depolamak ve aktivitesini sürdürmek için yeterli dopamin hücresi kalır. Parkinson hastalığı ilerledikçe, daha fazla dopamin hücresi ölür ve kalan hücreler yararlarını sürdürmek için yeterli dopamini depolayamaz: her dozun etki süresi azalır ve hastalar daha yüksek veya daha sık dozlara ihtiyaç duyar. 2-5 yıl sonra,
20 hastaların %50-75’inde hastaların L-DOPA’ya yanıtlarında dalgalanmalar, ON/OFF dönemleri olur. Dalgalanmalarla ilişkili olarak hastalarda diskineziler ortaya çıkar. Diskineziler genellikle L-DOPA’nın pik etkisinde oluşur, ama ilaç azaldıkça veya stresli zamanlarda da ortaya çıkabilir. Dalgalanmalar ve diskineziler hastanın yaşamını ciddi bir şekilde etkileyebilir. L-DOPA sürekli olarak (bir intravenöz pompayla) verilirse, ON/OFF
25 etkileri ortadan kalkar ve diskineziler azalır. Ancak L-DOPA’yı intravenöz yolla vermek pratik değildir.

L-DOPA tek başına alındığında bir kısmı beynin dışında dopa-dekarboksilaz tarafından dopamine dönüştürülür. Bu şekilde üretilen dopamin beyne giremez ve bulantı, kusma ve iştah kaybı gibi yan etkilere neden olur. Bu nedenle, L-DOPA çoğunlukla karbidopa veya
30 benzerazitle kombine edilir. Karbidopa beyin dışında dopa-dekarboksilazı bloke ederek daha fazla L-DOPA’nın mide, bulantı ve iştah kaybına neden olmadan beyne girmesine izin verir. Atamet veya Sinemet hem karbidopa hem L-DOPA içeren tabletlerdir. Karbidopayla kombinasyon halinde, L-DOPA’nın yarılanma ömrü 1.2 ila 2.3 saattir.

Keşfedilmesinden otuz yıl sonra L-DOPA hâlâ Parkinson hastalığının en iyi tedavisidir. Hastalığın erken evrelerinde, hastalar L-DOPA'ya genellikle iyi yanıt verirler, ama hastalık ilerledikçe L-DOPA daha az yararlı hale gelme eğilimindedir. Bu, L-DOPA etkinliğinin kaybolmasına değil, doz sonu kötüleşmesi veya “doz sonu fenomeni” ve ON/OFF dalgalanmaları ve diskineziler de dâhil olmak üzere motor yanıtta olumsuz dalgalanmalar gibi motor komplikasyonların ortaya çıkmasına bağlıdır. ON/OFF dalgalanmaları bir ilacın terapötik yararındaki ani, kabul edilemez kayıptır (hastanın Parkinson hastalığının semptomlarından nispeten azade olduğu ON durumu ve parkinsoniyen durumun başladığı “OFF” durumu). Doz sonu fenomeni L-DOPA etki süresindeki bir azalmadır ve “off” durumunun tedrici bir şekilde yeniden ortaya çıkmasıyla ve “on” durumunun kısalmasıyla özellik kazanır. Diskinezi genel olarak korea (hiperkinetik, amaçsız dansa benzer hareketler) ve distoni (uzun süreli, anormal kas kasılmaları) olarak sınıflandırılabilir. 1974'te, Duvoisin ilk olarak anormal istemsiz hareketlere odaklandı ve Parkinson hastalarının yarısından fazlasında tedavinin ilk altı ayı içinde diskinezinin ortaya çıktığını tespit etti. Tedavi süresinin artmasıyla birlikte, diskinezinin sıklığında da şiddetinde de bir artış olur. Parkinson hastalığında muhtemel sinir koruyucuların potansiyel yararlarına ilişkin ufuk açıcı bir çalışmada - DATATOP çalışması - ortalama 20.5 ay L-DOPA tedavisi gören hastaların %20-30'unda L-DOPA'nın yol açtığı diskinezi gözlemlendi. Sonunda, L-DOPA'yla tedavi edilen hastaların çoğu diskinezi yaşadı; hastaların %80'ine kadarında tedavinin beş yılı içinde diskinezi ortaya çıktı. Parkinson Çalışma Grubu (1996); ve Rascol ve diğerleri (2000). Dopamin reseptörü agonistleri de diskineziye yol açabildiği için tedaviyle ilişkili diskineziler sadece bir L-DOPA problemi değildir. Dolayısıyla, “L-DOPA'nın yol açtığı diskinezi” genel terimi, genel anlamda dopamin tedavisiyle ilişkili diskineziyi belirtmek için kullanılabilir. Diskinezilerin çoğu, levodopa veya başka dopamin reseptörü agonistlerinin beyindeki konsantrasyonu putamendeki dopamin reseptörlerini aşırı aktive etmek için yeterli olduğunda ortaya çıkar (pik doz diskinezisi). Ancak diskineziler dopamin konsantrasyonu düşük olduğunda da (OFF distonisi) veya dopamin konsantrasyonu yükseldiği veya düştüğü durumlarda da (bifazik diskinezi) ortaya çıkar. Miyoklonus ve akatizi gibi diğer hareket bozuklukları da L-DOPA'nın yol açtığı diskinezi spektrumunun bileşenleri olabilir.

Parkinson hastalığında, L-DOPA motor komplikasyonlarının biyolojik temeli henüz açık olmaktan çok uzaktır. Bunların hastalığın ilerlemesinin ve nigral nöronların sürekli kaybının yanı sıra, dopamin reseptörü duyarlılığında ve proteinlerin ve genlerin akış aşağı

ekspresyonunda değişikliklere yol açabildiği ileri sürülmektedir, bu olaylar dizisi en azından kısmen L-DOPA veya dopamin agonistlerinin dozu ve uygulama usulüyle ilişkilidir. Glutamat dolayımı nörotransmisyon, GABA dolayımı nörotransmisyon ve opioid peptit dolayımı transmisyon gibi dopamin dışı sistemlerdeki değişiklikler de Parkinson hastalığında L-DOPA motor komplikasyonlarının altında yatan nöronal mekanizmalarda rol oynuyor olabilir. 5 Bezard ve diğerleri (2001). Özellikle, dopaminerjik maddelerin kısa plazma yarılanma ömrü ve bunun sonucu olan kısa etki süresi ve dopamin reseptörlerinin dopaminerjik maddeler tarafından pulsatil stimülasyonu motor dalgalanmalar ve pik doz diskinezileriyle ilişkili gibi görünmektedir. Bu olayların hepsi birleşerek bazal gangliyonlar ve korteks arasındaki 10 sinyallerin ateşleme örüntülerinde değişikliklere yol açar.

İlk başta, dalgalanmaları olan hastalarda L-DOPA'ya yardımcı tedavi olarak kullanılan dopamin agonistleri Őu anda giderek daha fazla erken dönem hastalarda monoterapi olarak önerilmektedir. Ancak dopamin agonistlerinin Parkinsona karşı etkileri genellikle L-DOPA'ninkilerden düşüktür ve iki ila dört yıl sonra etkinlikleri zayıflamaktadır. Daha etkili 15 tedavi gerekli olduğunda, agoniste düşük L-DOPA dozları "eklenebilmektedir". Alternatif bir strateji başlangıçtan itibaren bir agonisti düşük L-DOPA dozlarıyla kombine etmektir. Her iki stratejinin L-DOPA kadar etkili olduğü ve motor dalgalanmalar ve diskineziler riskini anlamlı bir şekilde azaltma avantajını taşıdığı bildirilmektedir. Ancak bu iddialar metodolojik eksiklikleri olan az sayıda pilot çalışmaya dayanmaktadır.

Ayrıca, dopamin reseptörü agonistleri de diskineziye yol açabilmektedir. Dopamin agonistleri ayrıca önceden L-DOPA'ya maruz kalmıő parkinsoniyen hayvanlarda diskineziye yol açmaktadır. Nöropsikiyatrik yan etkiler, özellikle halüsinasyon ve psikoz dopamin agonistlerinin kullanımını genellikle sınırlandırmaktadır. Bu nedenle, ek olarak dopamin agonistlerinin kullanımının sağladığı potansiyel yararları rağmen, L-DOPA motor 25 komplikasyonlarının kontrol altına alınması son derece güç, hatta imkânsız olabilmektedir. Bakınız: Olanow, Watts ve Koller ed. (2001). Son olarak, dopamin agonistleri bazen ilerlemiş Parkinson hastalığı ve şiddetli motor dalgalanmaları ve diskinezileri olan hastalarda monoterapide L-DOPA ikameleri olarak kullanılmaktadır.

Daha yeni olarak, tolkapon ve entakapon gibi katekolamin-O-metiltransferaz (COMT) 30 inhibitörleri L-DOPA'ya ek tedavi olarak önerilmiştir. Bu bileşikler, C_{max} 'ı önemli ölçüde arttırmadan L-DOPA'nın plazma yarılanma ömrünü uzatmaktadır. Dolayısıyla bunlar doz sonu fenomeninin süresini azaltmakta, ama pik doz diskineziler de dâhil olmak üzere pik doz yan etkilerinin şiddetini artırma eğilimi taşımaktadır. Tolkapon hastaların küçük bir

yüzdesinde önemli karaciğer toksisitesine yol açıyor gibi görünmektedir.

Tri-heksifenidil (Artane) ve biperidin (Cogentin) gibi antikolinerjikler asetilkolinin beyindeki etkilerin bloke eder. Bu, salya artışı ve titreme gibi semptomlarda hafif ila orta derecede bir düzelmeye sonuçlanabilmektedir. 65 yaş üzeri hastaların, antikolinerjiklerle tedavi edildiklerinde ağız kuruluğu, bulanık görme, kabızlık, konfüzyon ve halüsinasyonlar gibi yan etkiler yaşama ihtimali vardır.

Distoniler

Distoni terimi, sürekli bir anormal duruşla sonuçlanan uzun süreli kas kasılmalarıyla özellik kazanan bir hareket bozukluğunu belirtmektedir. Bu tanım temelinde, klinik özelliklerine göre genelleşmiş (vücudun bütün bölümlerini tutan); segmental (bitişik vücut bölümlerini tutan); veya fokal (vücudun tek bir bölümüyle kısıtlı) olarak alt bölümlere ayrılabilen bir dizi distonik sendrom vardır. Fokal distoniler arasında spazmodik tortikolis, blefarospazm (göz seğirmesi), hemifasiyal spazm, oromandibular distoni, spazmodik disfoni ve distonik yazar krampı yer alır.

Distoninin çeşitli dereceleri vardır. Bazı insanlar görece normal bir yaşam tarzını sürdürebilirken, diğerleri kalıcı bir şekilde engelli hale gelir, çoğunlukla tam gün yardıma ihtiyaç duyarlar.

Semptomlar fokal veya boyun veya bir kol veya bir bacak gibi vücudun bir bölgesiyle sınırlı olabilir. Fokal distoninin birçok farklı tipi vardır. Blefarospazm göz kapaklarının hareketini kontrol eden kasların istemsiz kasılmasıyla kendini gösterir. Semptomlar aralıklı, ağrısız, artan göz kırpmadan başlayıp işlevsel körlüğe yol açan sürekli, ağrılı göz kapanmasına kadar uzanabilir. Spazmodik tortikolis olarak da bilinen servikal distoni (CD) hastalarında, baş ve boyundaki kas spazmları ağrılı olabilir ve boynun bükülmesine neden olabilir. Bazen ağrılı olan bu spazmlar aralıklı veya sürekli olabilir. Oromandibular ve lingual distoni, yüzün alt kısmında, ağzın açılmasına veya kapanmasına neden olan şiddetli kasılmalarla özellik kazanır. Çiğneme ve olağandışı dil hareketleri de olabilir. Laringeal distoni olarak da bilinen spazmodik disfoni (SD), gırtlaktaki (larenks) kaslar tutulur. SD, ses tellerinin açılması veya kapanmasında, sesin gergin, kısık, boğuk veya fisiltı şeklinde olmasına yol açan güçlüklerle göze çarpar. Uzun distonisinde, kol, el, bacak veya ayaktaki bir veya daha fazla kasta istemsiz kasılmalar vardır. Bu tip fokal distoniler arasında yazar krampı ve başka mesleki distoniler yer alır.

Bazı hastalarda segmental olan veya baş ve boyun veya kol ve gövde gibi, vücudun iki bitişik

bölgesini tutan semptomlar vardır. Başka hastalarda, semptomlar multifokal olabilir veya iki kol veya bir kol ve bir bacak gibi vücudun birbirine bitişik olmayan iki bölgesinde görülebilir. Genelleşmiş distonide, semptomlar bir kol veya bir bacakta başlar ve ilerleyerek yaygınlaşır. Sonunda, gövde ve vücudun geri kalanı tutulur.

- 5 Çoğu birincil veya idiyopatik distoni vakasının kalıtsal olduğuna ve kusurlu gen(ler)in bir sonucu olarak ortaya çıktığına inanılmaktadır. Bu hastalarda, distoni münferit bir semptom olarak ortaya çıkar ve alttaki bir hastalıkla ilişkili değildir. Örneğin erken başlangıçlı birincil distoni vakalarının çoğu DYT-1 genindeki bir mutasyona bağlıdır. Bu hastalık geninin bir sonucu olarak ortaya çıkan erken başlangıçlı distoni kalıtsal distoninin en yaygın ve şiddetli
- 10 tipidir. Birincil distoninin diğer genetik nedenleri az görülür.

Distonilerin olduğu hastalıklar arasında bacaklardaki ilerleyici güçsüzlük ve katılıkla özellik kazanan bir grup genetik, dejeneratif omurilik rahatsızlığı olan kalıtsal spastik parapleji (HSP); duygusal, davranışsal ve psikiyatrik anormalliklerin ve hareket anormalliklerinin ortaya çıkmasıyla özellik kazanan bir kalıtsal ilerleyici nörodejeneratif hastalık olan

15 Huntington hastalığı (HD); hareket, kan basıncı ve diğer bedensel işlevleri etkileyen semptomların bir kombinasyonunun damga vurduğu nörodejeneratif bir hastalık olan çoklu sistem atrofisi (MSA); patolojik miyoklonus; ilerleyici supranükleer palsi; huzursuz bacak sendromu; Rett sendromu; spastiklik; Sydenham koreası; Tourette sendromu; ve Wilson hastalığı yer alır.

- 20 Distoni, Wilson hastalığı, multipl skleroz, felç ve bunun gibi altta yatan başka bir hastalık süreci; bir taşıt kazası sırasındaki hasar veya doğum sırasındaki anoksi (oksijensizlik) gibi beyindeki travma nedeniyle; veya bir ilacın bir yan etkisi olarak ortaya çıkabilir. Bu tip distoni ikincil veya semptomatik distoni olarak adlandırılır. Erişkinlerde, ikincil distoninin en yaygın tipi bazı nöroleptik veya antipsikotik ilaçların (psikiyatrik hastalıkları tedavi etmeye
- 25 yönelik) kullanılmasının bir sonucu olarak ortaya çıkan geç distonidir. Bu ilaçlar arasında haloperidol (Haldol®) veya klorpromazin (Thorazine®) yer alır. Merkezi dopamin reseptörlerini bloke eden başka ilaçlar da geç distoniye neden olabilir. Hastaların çoğunda, semptomlar ilaca süregiden maruziyetten bir süre sonra ortaya çıkar. Tablo 1’de distoniye neden olabilen ilaçların bir listesi verilmektedir.

Tablo 1	
Jenerik	(Ticari Adlar)
Asetofenazin	(Tindal®)

Amoksapin	(Asendin®)
Klorpromazin	(Thorazine®)
Flufenazin	(Permitil®, Prolixin®)
Haloperidol	(Haldol®)
Loksapin	(Loxitane®, Daxolin®)
Mezoridazin	(Serentil®)
Metaklopramid	(Reglan®)
Molindon	(Lindone®, Moban®)
Perfenazin	(Trilafon® veya Triavil®)
Piperasetazin	(Quide®)
Proklorperazin	(Compazine®, Combid®)
Promazin	(Sparine®)
Prometazin	(Phenergan®)
Tietilperazin	(Torecan®)
Tioridazin	(Mellaril®)
Tiotiksen	(Navane®)
Trifloperazin	(Stelazine®)
Triflupromazin	(Vesprin®)
Trimeprazin	(Temaril®)

Distoniyi tedavi etmek için bir dizi seçenek vardır. İlaçlar tek başlarına veya kombinasyon halinde kullanılabilir. Ayrıca başka tedavi formlarıyla kombine edilebilirler. Halihazırda kullanılmakta olan ilaçlar arasında botulinum toksini (BTX), benzodiazepinler, Baklofen, antikolinergikler ve dopamin bloke edici maddeler/ dopamin tüketici maddeler yer alır.

- 5 Cerrahi tedavi de vardır ve talamotomi, palidotomi, derin beyin stimülasyonu, miyektomi (miyotomi), ramisektomi, rizotomi ve periferel denervasyonu içerir.

Geç Diskinezi ve diğer ekstrapiramidal sendromlar

- 10 Sinir sisteminin ekstrapiramidal sistemi bazal gangliyonlar üzerine kuruludur ve genellikle talamusa giriş yoluyla, piramidal yollar vasıtasıyla motor kontrolü etkiler. Ekstrapiramidal sistem bozulduğunda, motor kontrol etkilenir ve hasta ekstrapiramidal sendromlardan mustarip olur. Bunlar titremeler, korea, atetoz ve distoniyi kapsayan nörolojik etkilerin bir kombinasyonudur. Bu, nöroleptik maddelerin yaygın bir yan etkisidir. Bu reaksiyonlara neden olduğu bilinen diğer ilaçlar arasında haloperidol, molindon, perfenazin ve aminotriptilin,

loksapin, pimozit ve nadiren benzodiazepinler yer alır.

Geç diskinezi bir istemsiz nörolojik hareket bozukluğudur. Başlangıç tipine bağlı olarak, farklı bir tanı Sydenham koreası, Huntington koreası, konjenital torsiyon distonisi, histeri ve şizofreninin stereotipik davranışı veya manyerizmini içerebilir. American College of
5 Neuropsychopharmacology-FDA Task Force (1973). Geç diskinezi bazı psikiyatrik veya gastrointestinal rahatsızlıkları tedavi etmek için reçete edilen nöroleptik ilaçların kullanımından kaynaklanır. Bu ilaçların uzun süre kullanılması striyatumda biyokimyasal anormalliklere yol açabilir. Geç distoninin geç diskinezinin en şiddetli formu olduğuna inanılmaktadır.

10 Başka, yakından ilişkili, tedavi edilemeyen nörolojik rahatsızlıklar halihazırda geç diskinezinin değişik formları olarak tanınmaktadır. Geç akatizi, acı verici iç gerginlik ve anksiyete duygularını ve vücudu hareket ettirmek için zorlantılı bir itkiyi içerir. Aşırı uçta, hasta içsel işkence çeker ve artık hareketsiz oturamaz. Geç distoni sıklıkla yüz, boyun ve omuzlardaki kas spazmlarını içerir ve yine şekil bozucu, sakatlayıcı ve acı verici olabilir.

15 Geç diskinezinin tedavisi tatmin edici değildir. Genellikle antipsikotik maddenin bırakılması savunulur (Baldessarini (1990)), ama bu çoğunlukla hareket bozukluğunun daha şiddetli formlarıyla sonuçlanır. Çeşitli farmasötik maddeler denenmiş ve bazılarının başarılı olduğu bildirilmiştir; bu alandaki ilk araştırmacılar dikkatlerini, dopamin seviyelerini azaltmak için bilinen bir bileşik olan reseprine (Serpasil) yönelttiler. Uzun süredir devam eden geç kinezinin
20 tedavisinde reserpinin de α -metildopanin da (Aldomet®) semptomatolojinin azaltılmasında plasebodan istatistiksel olarak daha etkili olduğu gösterildi. Huang ve diğerleri (1981). Ancak başka bir çalışmada, α -metildopa gibi katekolamin sentezi blokerlerinin geç diskinezi üzerinde yararlı bir etki yapmadığı gösterildi. Dopamin ve norepinefrin sentezinde hız sınırlayıcı aşama olan tirozin hidroksilazı inhibe eden bir deneysel madde olan AMPT
25 diskinezide kısmi azalma sağladı.

Önceden geç kinezi genellikle nöroleptiğin dozu arttırılarak tedavi ediliyordu. Bu başlangıçta geç diskinezi patofizyolojisini tedavi etmekte, ama yeni denervasyon ve sonraki aşırı duyarlılıkla patogenezi ağırlaştırabilmektedir. Dolayısıyla başlangıçta hareketler azalabilmekte veya yok olabilmekte, ama sonra tekrar ortaya çıkmaktadır. Atipik nöroleptik
30 klozapinin kullanılması, şekil bozucu geç diskinezisi olan hastaların nöroleptik tedavi alternatifine ihtiyaç duyduğu bazı durumlarda yararlı olabilmektedir.

Lityum monoaminlerin presinaptik salımına müdahale etmenin yanı sıra merkezi sinir sistemi

(CNS) üzerinde başka etkiler de yapmaktadır. İki çalışmada, geç diskinezide lityumla hafif düzelme bildirildi, iki başka çalışmada ise hiçbir düzelme veya şiddetlenme bildirilmedi. Tepper ve Haas (1979).

Ağızdan kullanılan pimozit hareket derecesinde düzelmeye neden oldu. Claveria ve diğerleri (1975). Bir kısmi serotonin reseptörü agonisti olan buspiron (BuSpar®) da rahatsızlığın tedavisinde yararlı olabilmektedir. Moss ve diğerleri (1993). Sıçanlarda, buspiron, kronik nöroleptik uygulamasının yol açtığı DA reseptörü az duyarlılığını tersine çevirmektedir ve bu etki insanlarda da D2 reseptörlerindeki kısmi agonist etkilerine bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Raporlar geç diskineziyi reserpin, tetrabenazin, metoklopramid, trisiklik antidepresanlar, benztropin, fenitoin ve amfetaminlerle ilişkilendirmektedir.

Nöroleptikler dışında, düzenli olarak diskineziye yol açan ilaç, Parkinson hastalıkları için bu ilaçları alan hastalarda L-DOPA ve başka dopaminerjik maddelerdir. L-DOPA aslında nöroleptiğin yol açtığı geç diskineziyi düzeltebilmektedir.

Geç diskinezi için kabul edilmiş hiçbir tedavi yoktur. Casey (1999). Sorun yaratan antipsikotiğin kesilmesi veya hastanın atipik bir antipsikotiğe (muhtemelen risperidon hariç olmak üzere) geçirilmesi hareket bozukluğunu hafifletebilmektedir. Geç diskinezinin tedavisi yakın zamanda yeniden incelenmiştir. Egan ve diğerleri (1997). Farmakolojik tedavi stratejilerinin çoğu dopamin aktivitesini azaltmaya veya CNS kolinerjik etkisini arttırmaya yöneliktir. Geç diskinezinin etiyolojisi kronik dopaminerjik reseptör yeri blokajıyla ilişkiliyse ve patofizyoloji denervasyon aşırı duyarlılığıyla ilişkiliyse, bu silsileyi kesintiye uğratan maddeler teorik olarak potansiyel yarara sahip olacaktır.

Nöroleptiğin yol açtığı geç diskinezinin tedavisinde birçok ilaç denenmiştir. Hasta popülasyonları, çalışma dizaynı ve kullanılan maddelerin dozlarındaki farklar nedeniyle, tek tek maddelere ilişkin sonuçlar çelişkilidir. Baldessarini ve Tarsy (1978); ve Klawans ve diğerleri (1980).

Amin tüketici maddeler, örneğin reseprin ve tetrabenazin dopamin, norepinefrin ve serotoninin presinaptik nöronal depolama vezikülleri içine geri alımını bloke ederek, böylece beyinde bu maddeleri tüketerek etki yapar. Bu maddelerle yapılan çalışmalar geç diskinezideki düzelmeye işaret etti, ama yan etkiler bunların kullanımını sınırlandırdı ve çalışmalar kısa sürelidir. Nöroleptiklerle ilgili olarak bildirildiği gibi kısa süreli engelleme olabilmektedir.

Geç diskinezisi olan hastalara çeşitli kolinerjik agonistler uygulandı. Ağızdan biyoyararlanımı

olan asetilkolin öncüleri olan kolin klorür ve fosfatidilkolinin (lesitin) kısa dönemli çalışmalarında yararlı olduğu bildirildi. Deanol asetaminobenzoatın başlangıçta geç diskinezinin tedavisinde etkili olduğu bildirildi, ama başka çalışmalar bu bulguları doğrulamadı. Gelenberg ve diğerleri (1990).

- 5 Geç diskineziyi merkezi GABA mekanizmalarını güçlendirdiğine inanılan ilaçlarla tedavi etme girişimleri oldu. Thaker ve diğerleri (1990). 6 aydan uzun bir süredir geç diskinezisi olan 10 hastanın katıldığı bir çalışmada, benztropin 2 mg IV 7 hastada diskinetik hareketleri arttırdı ve geri kalan üç hastada azalttı. Moore ve Bowers (1980). Bir ön raporda, β -adrenerjik blokaj maddesi propranolol (Inderal®) 30-60 mg/gün dozunda dört hastada tedavinin 1 ila 10
- 10 günü içinde geç diskinezide belirgin çözülmeye yol açtı. Wilbur ve Kulik (1980).

Çeşitli çalışmalarda geç diskineziyi E vitaminiyle tedavi etmenin etkililiği incelendi: E. Adler ve diğerleri (1999); Lohr ve Caligiuri (1996); Lohr ve diğerleri (1988); Elkashef ve diğerleri (1990); Shriqui ve diğerleri (1992); Egan ve diğerleri (1992); Adler ve diğerleri (1993a); Adler ve diğerleri (1993b); Goldberg (1996); McCreadie ve diğerleri (1994); Dabiri ve

15 diğerleri (1993); Bischof ve diğerleri (1993); Akhtar ve diğerleri (1993); ve Dabiri ve diğerleri (1994).

Önceden hastaların çoğunda geç diskinezinin kalıcı veya geri dönüşsüz olduğu düşünülüyordu. Ancak bu her zaman doğru değildir. Geç diskinezi ne kadar erken teşhis edilir ve nöroleptik kesilirse, rahatsızlığın geri dönüşü için prognoz o kadar iyidir. Genç

20 erişkinlerde, erken ilaç kesiminden sonra birkaç hafta içinde geç diskinezi yok olmaktadır. Uhrbrand ve Faurbye (1960); Itoh ve diğerleri (1981); Driesens (1988); ve Gardos ve diğerleri (1994).

Tablo 2’de, geç diskineziyi tedavi etmek için kullanılan çeşitli maddeler özetlenmektedir.

Tablo 2	
Madde Sınıfları	Spesifik maddeler
Dopamin antagonistleri	Bütirofenonlar, klozapin, metoklopramid (Karp ve diğerleri (1981)), papaverin (mekanizma belirsiz), fenotiazinler, bromokriptin, pimozit
Dopamin D2 Agonistleri	Buspiron
Amin tüketici maddeler	Reserpin, tetrabenzin
Katekolamin sentezi blokleri	α -metildopa, α -metiltirozin (AMPT)

Katekolamin salım blokeri	Lityum tuzları
Kolinerjik maddeler	Deanol, fisostigmin, kolin ve lesitin
GABA agonistleri	Progabit (Bartholini (1983)), valproik asit, baklofen, iazepam, klonazepam
Antikolinerjik maddeler. Moore ve diğeri (1980)	Benzotropin, triheksifenidil
Değişken, önemsiz veya belirsiz etkileri olan maddeler	α -metildopa, amantadin, antikolinerjikler, antihistaminler, apomorfın, barbitüratlar, benzodiazepinler, metilfenidat, penisilamin, fisostigmin, piridoksin (B6), triptofan, α -tokoferol (E Vitamini)
Geç diskineziyi şiddetlendiren maddeler	Antikolinerjik maddeler, Parkinsona karşı maddeler (örneğin benzotropin), dopamin agonistleri, amfetaminler, L-DOPA
Daha yeni araştırma maddeleri (peptitler). Blum ve diğeri (1983)	endopioidler, Madde P, Kolesistokinin, Seruletin, Nörotensin, Siklo-Lösin-Glisin

Nöroleptik ilaçların ekstrapiramidal sistem üzerindeki etkilerinin neden olduğu diğer motor sendromlar arasında ilacın yol açtığı parkinsonizm, akatizi, distoni, okülogirik kriz ve opitotonus yer alır. Akatizi anksiyeteden sakince yatamama veya oturamama veya uyuyamamaya kadar uzanabilen motor huzursuzlukla özellik kazanan bir rahatsızlıktır ve muhtemel nedenleri arasında fenotiazin gibi nöroleptiklere karşı toksik bir reaksiyon yer alır. Bir okülogirik kriz, gözlerin nöbetler halinde, istemsizce yukarı doğru dönmesidir. Göz kapakları genellikle geri çekilir. Ataklar birkaç dakika ila birkaç saat sürer. Fenotiazinler, haloperidol ve metoklopramide duyarlı hastalarda ortaya çıkabilir. Opistotonus, baş, boyun ve omurganın arkaya doğru büküldüğü bir spazm formudur.

10 **Adenozin A_{2A} Reseptörleri**

Adenozinin, birincil dizilerine göre karakterize edilen dört ana reseptör alt tipi - A₁, A_{2A}, A_{2B}, A₃ - vasıtasıyla etki yaptığı bilinmektedir. Fredholm ve diğeri (1994). Adenozin A₂ reseptörleri ayrıca A_{2A} (yüksek afinite) ve A_{2B} (düşük afinite) alt tiplerine bölünür. Daly ve diğeri (1983); ve Bums ve diğeri (1986). A₁, A_{2B} ve A₃ reseptörlerinin beyindeki yaygın dağılımının tersine, A_{2A} reseptörleri bazal gangliyonlarda, özellikle kaudat-putamen (striyatam), nucleus accumbens (beynin ödül merkezi) ve globus palidalde, ve koku alma

tüberküllerinde yüksek düzeyde lokalize olur. Jarvis ve diğerleri (1989); ve Schiffmann (1991b). Bazal gangliyonlar uç beyinde (telensefalon) bulunur ve birbirine bağlı birkaç çekirdekten oluşur: striyatum, globus palidus dış segment (GPe), globus palidus iç segment (GPi), substantia nigra pars kompakta (SNc), substantia nigra pars retikulata (SNr) ve

5 subtalamik çekirdek (STN). Bazal gangliyonlar motor davranışı üretmek için sensorimotor, ilişkisel ve limbik bilginin entegrasyonunda rol oynayan subkortikal devrelerin kritik bir bileşenidir. Bazal gangliyonların önemli bir bileşeni, striyatal nöronal popülasyonun %90'ından fazlasını temsil eden GABAerjik orta boy dikensi nöronlarının tek projeksiyon nöronları olduğu striyatumdur.

10 Orta boy dikensi nöronlar korteks ve talamustan büyük glutamaterjik girdiler alır ve GABAerjik çıktılarını, “dolaylı bir yolda” striyatopalidal orta boy dikensi nöronlar ve “dolaysız bir yol”da striyatoinigral orta boy dikensi nöronlar vasıtasıyla bazal gangliyonların ana çıktı çekirdekleri, yani GP ve SNr üzerine uzatırlar. Alexander ve diğerleri (1990); Gerfen (1992); ve Graybiel (1990). Orta boy dikensi nöronlar ayrıca intrastriyatal GABAerjik,

15 kolinerjik ve nigrostriyatal dopaminerjik modülatör girdileri alırlar. Striyatoinigral dolaysız yolunun nöronları GABA artı madde P/dinorfin içerir ve doğrudan striyatumdan GPi/SNr'ye uzanırlar. Bu nöronlar GPi/SNr nöronları üzerinde dolaysız bir inhibitör etki yaparlar. Striyatopalidal dolaylı yolundaki striyatal nöronlar GABA artı enkefalin içerir ve striyatumu GPe ve STN'deki sinaptik bağlantılar vasıtasıyla GPi/SNr ile bağlar. Bu nöronlarda, A_{2A}

20 reseptörleri hemen hemen sadece dolaylı yolun striyatum ve globus palidusunda striyatopalidal orta boy dikensi nöronlar [Schiffmann ve diğerleri (1991a)] ve striyatumdaki asetilkolin içeren büyük dikensi olmayan aracı nöronlar [Dixon ve diğerleri (1996)] üzerinde bulunur ve GABA, asetilkolin ve glutamatın nörotransmisyonunu modüle ettikleri gösterilmiştir. Kurokawa ve diğerleri (1996); Mori ve diğerleri (1996); Shindou ve diğerleri

25 (2001); Ochi ve diğerleri (2000); Richardson ve diğerleri (1997); ve Kase (2001).

Nörobilimdeki son ilerlemeler, A_{2A} reseptörleri için seçici maddelerin geliştirilmesiyle birlikte, adenosin ve adenosin A_{2A} reseptörüne ilişkin bilgi artışına katkıda bulundu.

Davranışsal çalışmalar, adenosin A_{2A} reseptörü antagonistlerinin çeşitli parkinsoniyan hayvan modellerinin (örneğin MPTP'yle tedavi edilen maymunlar) motor fonksiyon bozukluğunu

30 iyileştirdiğini göstermektedir, ama ayrıca A_{2A} reseptörü antagonistlerinin dopaminerjik maddelerden farklı özelliklerini ortaya koymaktadır. Richardson ve diğerleri (1997); ve Kase (2001).

Seçici adenosin A_{2A} reseptörü antagonisti KW-6002'nin Parkinsona karşı etkileri MPTP'yle

tedavi edilen ipek maymunlarda ve sinomolgus maymunlarında incelendi. Kanda ve diğerleri (1998a); Grondin ve diğerleri (1999); ve Kanda ve diğerleri (2000). MPTP'yle tedavi edilen ipek maymunlarda, KW-6002'nin ağızdan uygulanması lokomotor aktivitede doza bağımlı bir şekilde 11 saate kadar süren bir artışa yol açtı. Kanda ve diğerleri (1998a). Locomotor aktivite normal hayvanlarda gözlemlenen seviyeye ulaştı, L-DOPA ise lokomotor hiperaktiviteye yol açtı. Ayrıca, L-DOPA'yla hazırlanmış MPTP'yle tedavi edilen ipek maymunlarda, 21 gün KW-6002'yle tedavi diskinezilere az yol açtı veya hiç açmadı, aynı koşullar altında L-DOPA ile tedavi ise belirgin diskinezilere yol açtı. KW-6002 (20mg/kg), diskineziler göstermek üzere hazırlanmış, MPTP'yle tedavi edilen ipek maymunlara 5 gün günde bir kez L-DOPA'nın bir eşik dozuyla birlikte uygulandığında, Parkinsona karşı aktivite diskinezide bir artış olmadan güçlendi. Kanda ve diğerleri (2000). KW-6002 ayrıca bir dopamin D2 reseptörü agonisti olan kuinpirolün Parkinsona karşı etkisini aditif olarak arttırdı, ama bir dopamin D1 reseptörü agonisti olan SKF80723 aynı etkiyi yapmadı. Birlikte ele alındığında bu bulgular adenosin A_{2A} antagonistlerinin erken Parkinson hastalarında monoterapi olarak Parkinsona karşı yararlı olabileceğini ve motor komplikasyonları olan, L-DOPA ile tedavi edilen hastalarda diskineziyi arttırmadan Parkinsona karşı yanıtı geliştirebileceğini düşündürmektedir.

Adenosin A_{2A} antagonistlerinin Parkinsona karşı bir etki uyguladıkları mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmamakla birlikte, halihazırda aşağıdaki mekanizma önerilmektedir.

Parkinson hastalığında veya primatların MPTP'yle tedavisinde, nigro-striyatal dopaminerjik yolun tahrip olmasının ardından, en ilgili değişiklik striyatopalidal yolda hiperaktivitedir ve bu hiperaktivite dolaysız striyatonigral yol ve dolaylı striyatopalidal yol arasındaki, parkinsoniyan duruma yol açan bir dengesizliğe atfedilmektedir. DeLong (1990); ve Obeso ve diğerleri (2000). A_{2A} reseptörlerinin spesifik olarak orta boy dikensi nöronların bir alt popülasyonu olan striyatopalidal orta boy dikensi nöronlarda eksprese olduğu, ama striyatonigral orta boy dikensi nöronlarda eksprese olmadığı belirtilmektedir.

GABAerjik striyatopalidal orta boy dikensi projeksiyon nöronunun, A_{2A} reseptörü dolaylı modülasyonun başlıca hedef nöronlarından biri olduğu tespit edildi. Bakınız: Kase (2001). Dolayısıyla, striyatuma A_{2A} reseptörleri intrastriyatal GABAerjik geri besleme / ileri besleme inhibisyon ağı vasıtasıyla projeksiyon nöronlarının uyarılabilirliğini kontrol eder [Mori ve diğerleri (1996)], ve globus palidusta (GPe), A_{2A} reseptörü aktivasyonu sinir uçlarından GABA salımını artırır ve subtalamik çekirdeğe (STN) uzanan GPe projeksiyon nöronlarının uyarılabilirliğini bastırabilir [Shindou ve diğerleri (2001)]. A_{2A} reseptörü

antagonistleri, “striyatopalidal sistemdeki bu ikili modülasyon mekanizmasını” seçici bir şekilde bloke ederek, striyatopalidal orta boy dikensi nöronlarındaki aşırı aktivasyonun bastırılmasına yol açar. Bu, striyatopalidal/striyatopigral nöronal dengesizliği normal duruma getirerek, parkinsoniyen durumdaki motor fonksiyonun yeniden sağlanmasıyla sonuçlanabilir.

5 Ochi ve diğerleri (2000); Kase (2001), Aoyama ve diğerleri (2002).

A_{2A} reseptörleri vasıtasıyla etki mekanizması, A_{2A} reseptörleriyle birlikte striyatopalidal orta boy dikensi nöronlarda lokalize olan dopamin D₂ reseptörlerinden (Aoyama ve diğerleri (2000)) bağımsız bir şekilde çalışabilir. Gerfen ve diğerleri (1990). D₂ reseptörü çıkarılmış fareler (D₂R^{-/-}) Parkinson hastalığına benzerlikleri olan bir lokomotor fenotipi gösterdi ve striyatal orta boy dikensi nöronlarda eksprese olan nöropeptit genlerinin seviyelerini anlamlı bir şekilde değiştirdi. Baik ve diğerleri (1995). A_{2A} reseptörü mRNA'nın dağılımı ve ekspresyon seviyesi ve reseptörün bağlanma özellikleri açısından D₂R^{-/-} ve yabani tip fareler arasında hiçbir fark saptanmadı, bu D₂ reseptörü eksikliğinin A_{2A} reseptörü özellikleri üzerinde hiçbir etkisi olmadığını gösterir. A_{2A} reseptörlerinin KW-6002 ile bloke edilmesi, lokomotor aktivitelerini ve hareket koordinasyonunu yeniden temin etti ve striyatal enkefalin ekspresyon seviyelerini normal farelerdeki seviyeye düşürdü. Aoyama ve diğerleri (2000). Sonuçlar A_{2A} ve D₂ reseptörlerinin bazal gangliyonlarda nöronal ve motor fonksiyonun kontrolünde antagonistik ama bağımsız aktivitelere sahip olduğunu göstermektedir. A_{2A} reseptörlerinin dopaminerjik sistemden bağımsız işleyişi, A_{2A} ve D₂ reseptörü çıkarılmış farelerin kullanıldığı çalışmalarla teyit edildi. Chen ve diğerleri (2001b).

Parkinson Hastalığında L-DOPA motor komplikasyonlarında A_{2A} reseptörlerinin fizyolojik ve patofizyolojik işlevleri açık olmaktan uzaktır. L-DOPA'nın yol açtığı diskinezinin nöronal mekanizmalarının genel olarak dolaysız yoldan çok dolaylı yolu içerdiği düşünülmektedir. Crossman (1990). L-DOPA'nın yol açtığı diskineziler, STN veya GPI'deki aktivite, GPe'den aşırı inhibisyonun bir sonucu olarak belirli bir seviyenin altına düştüğünde ortaya çıkar. Obeso ve diğerleri (1997). Esas olarak dolaysız yoldaki anormalliklerin L-DOPA'nın yol açtığı diskinezinin oluşumuna anlamlı bir katkıda bulunabildiği şeklinde başka bir varsayım önerilmektedir.

Sıçanlarda ve farelerde ve A_{2A} reseptörü çıkarılmış farelerde nörotoksinin (MPTP veya 6-hidroksidopamin) yol açtığı dopaminerjik nörodejenerasyonda A_{2A} reseptörü antagonistlerinin sinir koruyucu etisi gösterilmiştir. Ikeda ve diğerleri (2002); ve Chen ve diğerleri (2001a). Bugüne kadar, dopaminerjik nöronların ölümüyle sonuçlanan bazik patojenik mekanizmaya müdahalede hiçbir tedavi başarılı olmadı.

Bu nedenle, bir adenosin A_{2A} reseptörü blokajı uygulayan, dopaminerjik dışı ilaç tedavileri Parkinson hastalığını tedavi etmenin bir yolunu sunmaktadır. Ayrıca, tipik dopaminerjik ilaç olumsuz etkileri, yani motor komplikasyonların artması veya ortaya çıkması riski az olarak veya hiç olmadan, Parkinsona karşı etkiler yapan adenosin A_{2A} reseptörü antagonistleri arzu edilmektedir.

Bazı ksantin bileşiklerinin adenosin A_{2A} reseptörü antagonistik aktivitesi, Parkinson hastalığına karşı aktivite, antidepresan aktivite, nörodejenerasyon üzerinde inhibitör aktivite veya benzerini gösterdiği bilinmektedir (ABD Patentleri No. 5,484,920; 5,587,378; ve 5,543,415; EP 1016407A1; ve benzeri.)

10

BULUŞUN ÖZETİ

Bu buluş aşağıdaki maddelerle özetlenebilir:

1. (E)-8-(3,4-dimetoksistiril)-1,3-dietil-7-metilksantin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun, hastalığın ilerlemiş bir evresinde olan bir Parkinson hastasına uygulanacak, L-DOPA ve/veya dopamin agonisti tedavisinin neden olduğu ON-OFF dalgalanmalarındaki OFF süresini azaltmaya veya engellemeye yönelik bir ilacın imalatı için kullanımı.
2. Madde 1'e uygun kullanım olup, burada (E)-8-(3,4-dimetoksistiril)-1,3-dietil-7-metilksantin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu 0.001 ila 20.0 mg/kilogram vücut ağırlığı miktarında uygulanacaktır.
3. Madde 1'e uygun kullanım olup, burada (E)-8-(3,4-dimetoksistiril)-1,3-dietil-7-metilksantin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu 0.01 ila 10.0 mg/kilogram vücut ağırlığı miktarında uygulanacaktır.
4. Hastalığın ilerlemiş bir evresinde olan bir Parkinson hastasına uygulanacak, L-DOPA ve/veya dopamin agonisti tedavisinin neden olduğu ON-OFF dalgalanmalarındaki OFF süresinin azatılmasında veya engellenmesinde kullanım için (E)-8-(3,4-dimetoksistiril)-1,3-dietil-7-metilksantin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu.
5. Madde 4'e göre kullanım için bileşik olup, burada (E)-8-(3,4-dimetoksistiril)-1,3-dietil-7-metilksantin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu 0.001 ila 20.0 mg/kilogram vücut ağırlığı miktarında uygulanacaktır.
6. Madde 4'e uygun kullanım için bileşik olup, burada (E)-8-(3,4-dimetoksistiril)-1,3-dietil-7-metilksantin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu 0.01 ila 10.0 mg/kilogram vücut ağırlığı miktarında uygulanacaktır.

ÇİZİMLERİN KISA AÇIKLAMASI

- 25 Şekil 1, plasebo ve kombine KW-6002 grupları için ev günlüklerine kaydedilen OFF saatlerindeki değişikliği gösteren bir grafiktir. 12 haftada, KW-6002 ile tedavi edilen hastalarda OFF saatlerinde anlamlı olarak daha fazla azalma oldu (*p = 0.004).
- Şekil 2, 6-hidroksidopamin lezyonlu sıçanlarda nigral GABA (2A) ve glutamat (2B) seviyeleri üzerinde KW-6002'nin etkisini gösteren bir grafiktir. GABA ve glutamat seviyeleri bileşiğin uygulanmasından önceki değerlere göre değişiklik yüzdesi olarak ifade edilmektedir.
- 1 mg/kg p.o. KW-6002, nigral GABA ve glutamat seviyelerini anlamlı bir şekilde arttırdı.

Şekil 3, 6-hidroksidopamin lezyonlu sıçanlarda nigral GABA (3A) ve glutamat (3B) seviyeleri üzerinde L-DOPA'nın etkisini gösteren bir grafiktir. L-DOPA nigral GABA ve glutamatta KW-6002'ninkilere benzer seviyelere varan anlamlı artışlara yol açtı.

Şekil 4, KW-6002 ve L-DOPA'nın, kronik olarak L-DOPA'yla tedavi edilen 6-
5 hidroksidopamin lezyonlu sıçanlarda toplam anormal istemsiz hareketler (AIM'ler) puanı üzerindeki etkisinin seyrini gösteren bir grafiktir. L-DOPA belirgin AIM'lere yol açtı, KW-6002 ise AIM'lere az yol açtı veya hiç açmadı.

Şekil 5, KW-6002 ve L-DOPA'nın, kronik olarak L-DOPA'yla tedavi edilen 6-
10 hidroksidopamin lezyonlu sıçanlarda nigral GABA (6A) ve glutamat (6B) seviyeleri üzerindeki etkisinin seyrini gösteren bir grafiktir. L-DOPA nigral GABA seviyeleri üzerinde etki olmadan glutamat seviyelerini yükseltti. KW-6002'nin GABA ve glutamat seviyeleri üzerinde etkisi yoktu veya azdı.

Şekil 6, KW-6002'nin sinomolgus maymunlarında tek başına L-DOPA (L-DOPA/benserazıt; 100/25 mg (toplam doz) günde bir kez) ve L-DOPA artı KW-6002 (günde bir kez 90 mg/kg)
15 tedavisi sırasında L-DOPA'ya yönelik antiparkinsoniyen yanıt üzerindeki etkisini gösteren bir grafiktir. Dört haftada parkinsoniyen puandaki gelişme açısından L-DOPA'ya yönelik antiparkinsoniyen yanıt stabil ve iki grupta benzerdi.

Şekil 7, KW-6002'nin sinomolgus maymunlarında tek başına L-DOPA (L-DOPA/benserazıt; 100/25 mg (toplam doz) günde bir kez) ve L-DOPA artı KW-6002 (günde bir kez 90 mg/kg)
20 tedavisi sırasında L-DOPA'ya yönelik lokomotor yanıt üzerindeki etkisini gösteren bir grafiktir. Locomotor aktivite değerleri kombinasyon tedavisi grubunda daha yüksek bir seviyeye çıktı ve dört hafta boyunca korundu.

Şekil 8, KW-6002'nin sinomolgus maymunlarında tek başına L-DOPA (L-DOPA/benserazıt; 100/25 mg (toplam doz) günde bir kez) ve L-DOPA artı KW-6002 (günde bir kez 90 mg/kg)
25 tedavisi sırasında L-DOPA'ya yönelik diskinetik yanıt üzerindeki etkisini gösteren bir grafiktir. Diskineziler L-DOPA grubunda kombinasyon tedavisi grubundakine göre daha hızlı arttı ve daha yüksek bir seviyeye ulaştı. Diskinezinin başlaması KW-6002'nin varlığında gecikti.

Şekil 9, KW-6002'nin L-DOPA'nın yol açtığı diskineziler üzerindeki etkisini gösteren bir
30 grafiktir. Diskineziler göstermek üzere L-DOPA ile hazırlanan, MPTP'yle tedavi edilen ipek maymunlarda diskineziyi oluşturmak için 21 gün boyunca her gün L-DOPA (2.5 mg/kg p.o. artı benserazıt 0.625 mg/kg p.o.) uygulanırken eş zamanlı olarak KW-6002 uygulandı.

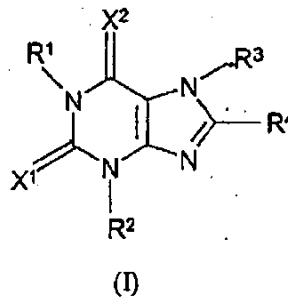
Hayvanlar önceden 28 gün boyunca günde iki kez 10 mg/kg p.o. L-DOPA artı 2.5 mg/kg p.o. benserazid (L-DOPA) aldı. Kombine tedavinin yol açtığı istemsiz hareketlerin büyüklüğü artmadı, ama tek başına 2.5 mg/kg L-DOPA'yla karşılaştırıldığında 21. günde anlamlı bir şekilde azalmıştı.

- 5 KW-6002, 21 gün kronik tedaviyle, L-DOPA'nın yol açtığı diskinezilerde anlamlı bir azalma sağladı.

BULUŞUN AYRINTILI AÇIKLAMASI

Bu buluş ilişikteki istemlerde tanımlanmaktadır. Burada ayrıca aşağıdaki (1) ila (60) açıklanmaktadır.

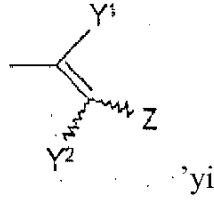
- 10 (1) L-DOPA ve/veya dopamin agonisti tedavisinin olumsuz etkilerini azaltmak veya engellemek için bir usul olup, en az bir adenozin A_{2A} reseptörü antagonistinin etkili bir miktarının bir Parkinson hastasına uygulanmasını içerir.
- (2) Yukarıdaki (1)'e uygun usul olup, burada hasta L-DOPA'nın veya başka dopaminerjik maddenin yol açtığı motor komplikasyonlardan mustarıptir.
- 15 (3) Yukarıdaki (2)'ye uygun usul olup, burada motor dalgalanmalardaki OFF süresi azalır.
- (4) Yukarıdaki (2)'ye uygun usul olup, burada motor komplikasyonlardaki diskineziler düzelir.
- (5) Yukarıdaki (1)'e uygun usul olup, burada adenozin A_{2A} reseptörü antagonisti bir ksantin türevi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzudur.
- 20 (6) Yukarıdaki (1)'e uygun usul olup, burada A_{2A} reseptörü antagonisti formül (I) ile temsil edilir:



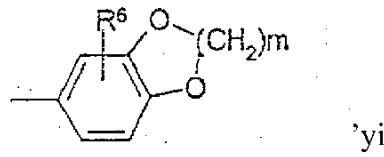
burada

- R¹, R² ve R³ bağımsız bir şekilde hidrojen, düşük alkil, düşük alkenil veya düşük alkinili temsil eder; R⁴ sikloalkil, -(CH₂)_n-R⁵ (burada R⁵ süstitüe edilmiş veya edilmemiş aril veya süstitüe edilmiş veya edilmemiş bir heterosiklik grubu temsil eder; ve n 0 ila 4 aralığında bir

tamsayıdır) veya



{burada Y^1 ve Y^2 bağımsız bir şekilde hidrojen, halojen veya düşük alkili temsil eder; ve Z sübstitüe edilmiş veya edilmemiş arili veya

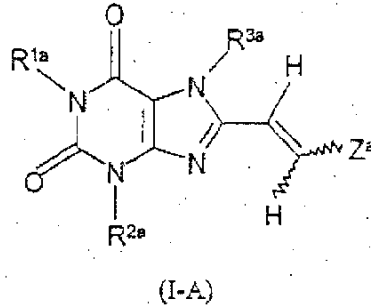


5

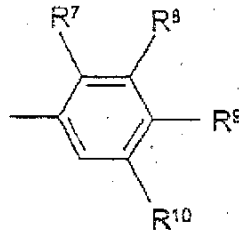
(burada R^6 hidrojen, hidroksi, düşük alkil, düşük alkoksi, halojen, nitro veya aminoyu temsil eder; ve m 1 ila 3 aralığında bir tamsayıyı temsil eder) temsil eder; ve X^1 ve X^2 bağımsız bir şekilde O veya S'yi temsil eder.

(7) Yukarıdaki (1)'e uygun usul olup, burada A_{2A} reseptörü antagonisti formül (I-A) ile temsil edilir:

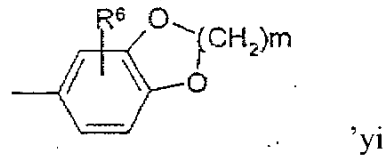
10



burada R^{1a} ve R^{2a} bağımsız bir şekilde metil veya etili temsil eder; R^{3a} hidrojen veya düşük alkili temsil eder; ve Z^a

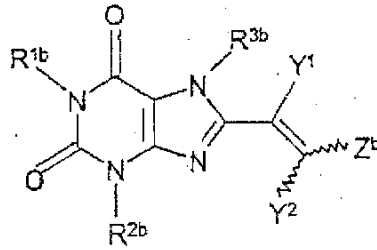


15 (burada R^7 , R^8 ve R^9 'un en az biri düşük alkil veya düşük alkoksiyi temsil eder ve diğerleri hidrojeni temsil eder; R^{10} hidrojen veya düşük alkili temsil eder) veya



(burada R^6 ve m sırasıyla yukarıda tanımlananlarla aynı anlamlara sahiptir) temsil eder.

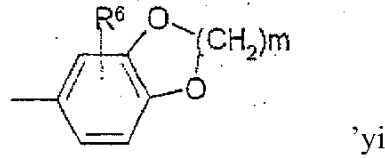
(8) Yukarıdaki (1)'e uygun usul olup, burada A_{2A} reseptörü antagonisti formül (I-B) ile temsil edilir:



(I-B)

5

burada R^{1b} ve R^{2b} bağımsız bir şekilde hidrojen, propil, bütül, düşük alkenil veya düşük alkinili temsil eder; R^{3b} hidrojen veya düşük alkili temsil eder; Z^b süstitüe edilmiş veya edilmemiş naftili veya



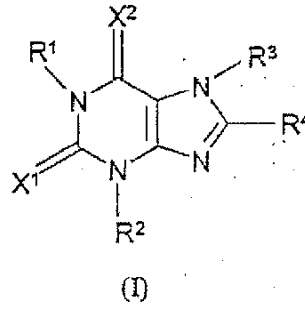
10 (burada R^6 ve m yukarıda tanımlananla aynı anlamlara sahiptir) temsil eder; ve Y^1 ve Y^2 sırasıyla yukarıda tanımlananla aynı anlamlara sahiptir.

(9) Yukarıdaki (1)'e uygun usul olup, burada adenosin A_{2A} reseptörü antagonisti (E)-8-(3,4-dimetoksistiril)-1,3-dietil-7-metilksantindir.

15 (10) L-DOPA koruyucu tedavi için bir usul olup, ihtiyaç duyan bir hastaya L-DOPA'nın subklinik olarak etkili bir miktarı ile L-DOPA'yı etkili kılmak için uygun bir miktarda bir veya daha fazla adenosin A_{2A} reseptörü antagonistinin bir kombinasyonunun uygulanmasını içerir.

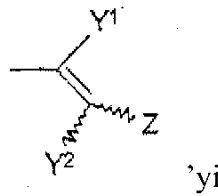
(11) Yukarıdaki (10)'a uygun usul olup, burada adenosin A_{2A} reseptörü antagonisti bir ksantin türevi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzudur.

20 (12) Yukarıdaki (10)'a uygun usul olup, burada A_{2A} reseptörü antagonisti formül (I) ile temsil edilir:

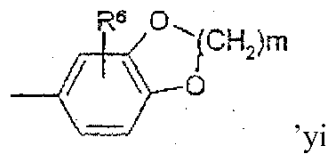


burada

R^1 , R^2 ve R^3 bağımsız bir şekilde hidrojen, düşük alkil, düşük alkenil veya düşük alkinili temsil eder; R^4 sikloalkil, $-(CH_2)_n-R^5$ (burada R^5 süstitüe edilmiş veya edilmemiş arili veya süstitüe edilmiş veya edilmemiş bir heterosiklik grubu temsil eder; ve n 0 ila 4 aralığında bir tamsayıdır) veya



{burada Y^1 ve Y^2 bağımsız bir şekilde hidrojen, halojen veya düşük alkil temsil eder; ve Z süstitüe edilmiş veya edilmemiş arili veya

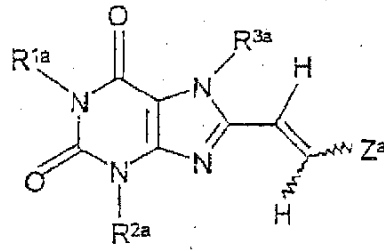


10

(burada R^6 hidrojen, hidroksi, düşük alkil, düşük alkoksi, halojen, nitro veya aminoyu temsil eder; ve m 1 ila 3 aralığında bir tamsayıyı temsil eder) temsil eder; ve X^1 ve X^2 bağımsız bir şekilde O veya S'yi temsil eder.

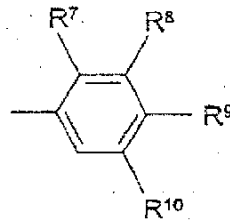
(13) Yukarıdaki (10)'a uygun usul olup, burada A_{2A} reseptörü antagonisti formül (I-A) ile temsil edilir:

15

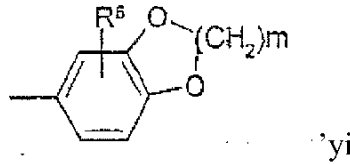


(I-A)

burada R^{1a} ve R^{2a} bağımsız bir şekilde metil veya etili temsil eder; R^{3a} hidrojen veya düşük alkili temsil eder; ve Z^a

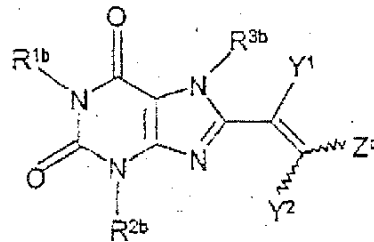


- 5 (burada R^7 , R^8 ve R^9 'un en az biri düşük alkil veya düşük alkoksiyi temsil eder ve diğerleri hidrojeni temsil eder; R^5 hidrojen veya düşük alkili temsil eder) veya



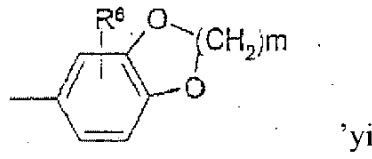
(burada R^6 ve m sırasıyla yukarıda tanımlananlarla aynı anlamlara sahiptir) temsil eder.

- 10 (14) Yukarıdaki (10)'a uygun usul olup, burada A_{2A} reseptörü antagonisti formül (I-B) ile temsil edilir:



(I-B)

burada R^{1b} ve R^{2b} bağımsız bir şekilde hidrojen, propil, bütül, düşük alkenil veya düşük alkinili temsil eder; R^{3b} hidrojen veya düşük alkili temsil eder; Z^b süstitüe edilmiş veya edilmemiş naftil veya



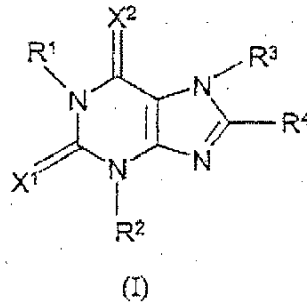
(burada R⁶ ve m sırasıyla yukarıda tanımlananlarla aynı anlamlara sahiptir) temsil eder; ve Y¹ ve Y² sırasıyla yukarıda tanımlananlarla aynı anlamlara sahiptir.

5 (15) Yukarıdaki (10)'a uygun usul olup, burada adenozin A_{2A} reseptörü antagonisti (E)-8-(3,4-dimetoksistiril)-1,3-dietil-7-metilksantindir.

(16) Subklinik olarak etkili bir miktarda L-DOPA ve L-DOPA'yı etkili hale getirmek için uygun bir miktarda bir veya daha fazla adenozin A_{2a} reseptörü antagonisti içeren, L-DOPA koruyucu tedavi için bir bileşim.

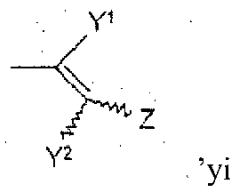
10 (17) Yukarıdaki (16)'ya uygun bileşim olup, burada adenozin A_{2A} reseptörü antagonisti bir ksantin türevi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzudur.

(18) Yukarıdaki (16)'ya uygun bileşim olup, burada A_{2A} reseptörü antagonisti formül (I) ile temsil edilir:

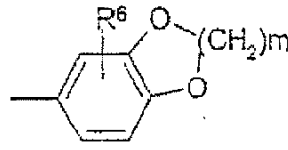


burada

15 R¹, R² ve R³ bağımsız bir şekilde hidrojen, düşük alkil, düşük alkenil veya düşük alkinili temsil eder; R⁴ sikloalkil, -(CH₂)_n-R⁵ (burada R⁵ süstitüe edilmiş veya edilmemiş arili veya süstitüe edilmiş veya edilmemiş bir heterosiklik grubu temsil eder; ve n 0 ila 4 aralığında bir tamsayıdır) veya

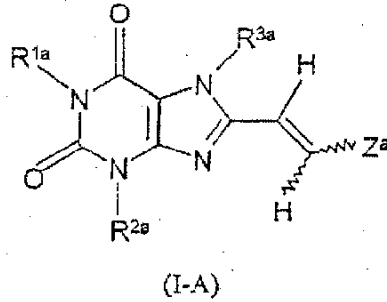


20 {burada Y¹ ve Y² bağımsız bir şekilde hidrojen, halojen veya düşük alkili temsil eder; ve Z süstitüe edilmiş veya edilmemiş arili veya

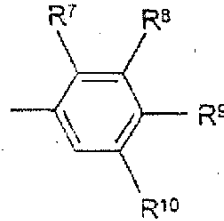


(burada R^6 hidrojen, hidroksi, düşük alkil, düşük alkoksi, halojen, nitro veya aminoyu temsil eder; ve m 1 ila 3 aralığında bir tamsayıyı temsil eder) temsil eder; ve X^1 ve X^2 bağımsız bir şekilde O veya S'yi temsil eder.

- 5 (19) Yukarıdaki (16)'ya uygun bileşim olup, burada A_{2A} reseptörü antagonisti formül (I-A) ile temsil edilir:

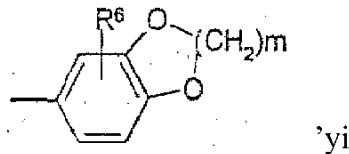


burada R^{1a} ve R^{2a} bağımsız bir şekilde metil veya etili temsil eder; R^{3a} hidrojen veya düşük alkili temsil eder; ve Z^a



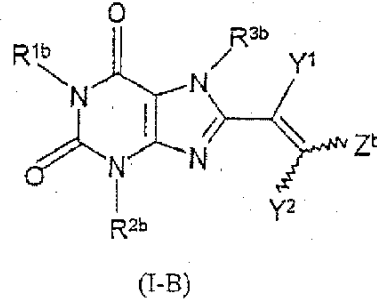
10

(burada R^7 , R^8 ve R^9 'un en az biri düşük alkil veya düşük alkoksiyi temsil eder ve diğerleri hidrojeni temsil eder; R^5 hidrojen veya düşük alkili temsil eder) veya

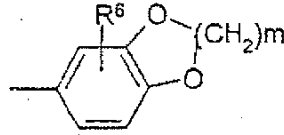


(burada R^6 ve m sırasıyla yukarıda tanımlananlarla aynı anlamlara sahiptir) temsil eder.

- 15 (20) Yukarıdaki (16)'ya uygun bileşim olup, burada A_{2A} reseptörü antagonisti formül (I-B) ile temsil edilir:



burada R^{1b} ve R^{2b} bağımsız bir şekilde hidrojen, propil, bütül, düşük alkenil veya düşük alkinili temsil eder; R^{3b} hidrojen veya düşük alkili temsil eder; Z^b süstitüe edilmiş veya edilmemiş naftil veya



5

'yi

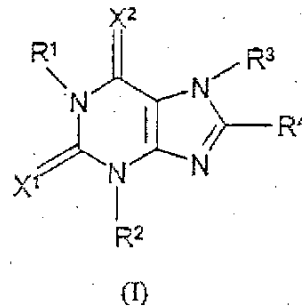
(burada R^6 ve m sırasıyla yukarıda tanımlananlarla aynı anlamlara sahiptir) temsil eder; ve Y^1 ve Y^2 sırasıyla yukarıda tanımlananlarla aynı anlamlara sahiptir.

(21) Yukarıdaki (16)'ya uygun bileşim olup, burada adenozin A_{2A} reseptörü antagonisti (E)-8-(3,4-dimetoksistiril)-1,3-dietil-7-metilksantindir.

- 10 (22) Parkinson hastalığını ve/veya L-DOPA motor komplikasyonlarını tedavi etmek için bir usul olup, ihtiyaç duyan bir hastaya bir COMT inhibitörü ve/veya DA ve/veya MAO inhibitörüyle kombinasyon halinde en az bir adenozin A_{2A} reseptörü antagonistinin etkili bir miktarının uygulanmasını içeren bir usul.

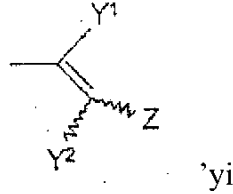
- 15 (23) Yukarıdaki (22)'ye uygun usul olup, burada adenozin A_{2A} reseptörü antagonisti bir ksantin türevi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzudur.

(24) Yukarıdaki (22)'ye uygun usul olup, burada A_{2A} reseptörü antagonisti formül (I) ile temsil edilir:



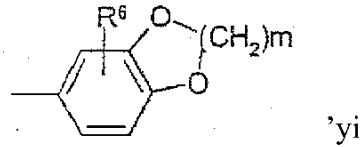
burada

R^1 , R^2 ve R^3 bağımsız bir şekilde hidrojen, düşük alkil, düşük alkenil veya düşük alkinili temsil eder; R^4 sikloalkil, $-(CH_2)_n-R^5$ (burada R^5 süstitüe edilmiş veya edilmemiş arili veya süstitüe edilmiş veya edilmemiş bir heterosiklik grubu temsil eder; ve n 0 ila 4 aralığında bir tamsayıdır) veya



5

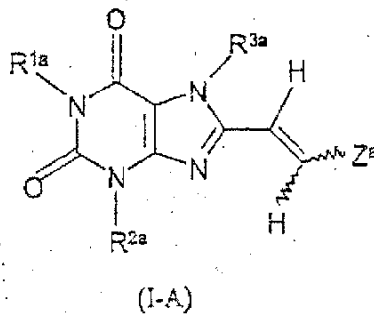
{burada Y^1 ve Y^2 bağımsız bir şekilde hidrojen, halojen veya düşük alkili temsil eder; ve Z süstitüe edilmiş veya edilmemiş aril veya



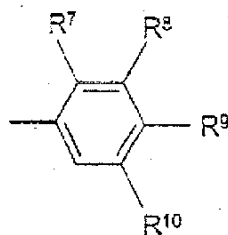
(burada R^6 hidrojen, hidroksi, düşük alkil, düşük alkoksi, halojen, nitro veya aminoyu temsil eder; ve m 1 ila 3 aralığında bir tamsayıyı temsil eder) temsil eder; ve X^1 ve X^2 bağımsız bir şekilde O veya S'yi temsil eder.

10

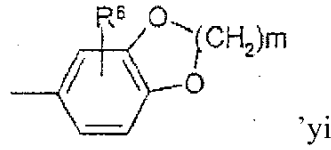
(25) Yukarıdaki (22)'ye uygun usul olup, burada A_{2A} reseptörü antagonisti formül (I-A) ile temsil edilir:



15 burada R^{1a} ve R^{2a} bağımsız bir şekilde metil veya etili temsil eder; R^{3a} hidrojen veya düşük alkili temsil eder; ve Z^a

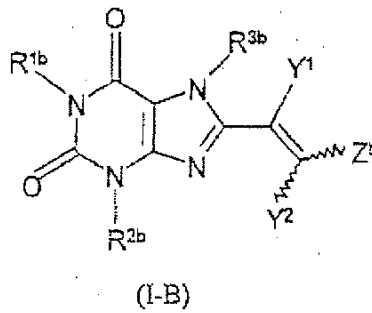


(burada R^7 , R^8 ve R^9 'un en az biri düşük alkil veya düşük alkoksiyi temsil eder ve diğerleri hidrojeni temsil eder; R^5 hidrojen veya düşük alkili temsil eder) veya



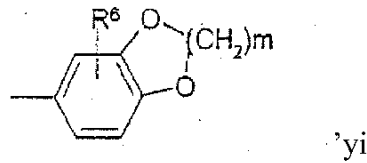
(burada R^6 ve m sırasıyla yukarıda tanımlananlarla aynı anlamlara sahiptir) temsil eder.

- 5 (26) Yukarıdaki (22)'ye uygun usul olup, burada A_{2A} reseptörü antagonisti formül (I-B) ile temsil edilir:



burada R^{1b} ve R^{2b} bağımsız bir şekilde hidrojen, propil, bütül, düşük alkenil veya düşük alkinili temsil eder; R^{3b} hidrojen veya düşük alkili temsil eder; Z^b süstitüe edilmiş veya edilmemiş naftil veya

10



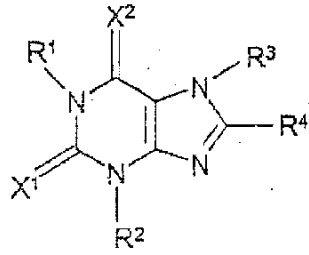
(burada R^6 ve m sırasıyla yukarıda tanımlananlarla aynı anlamlara sahiptir) temsil eder; ve Y^1 ve Y^2 sırasıyla yukarıda tanımlananlarla aynı anlamlara sahiptir.

- 15 (27) Yukarıdaki (22)'ye uygun usul olup, burada adenosin A_{2A} reseptörü antagonisti (E)-8-(3,4-dimetoksistiril)-1,3-dietil-7-metilksantindir.

(28) Parkinson hastalığının tedavisi için, etkili bir miktarda en az bir adenosin A_{2A} reseptörü antagonisti ve bir COMT inhibitörü ve/veya DA ve/veya MAO inhibitörü içeren bir bileşim.

(29) Yukarıdaki (28)'e uygun bileşim olup, burada adenosin A_{2A} reseptörü antagonisti bir ksantin türevi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzudur.

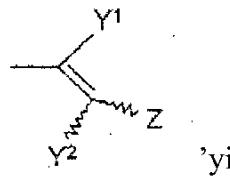
- 20 (30) Yukarıdaki (28)'e uygun bileşim olup, burada A_{2A} reseptörü antagonisti formül (I) ile temsil edilir:



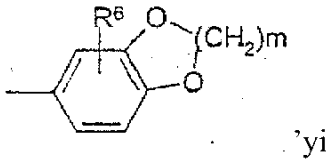
(I)

burada

- 5 R^1 , R^2 ve R^3 bağımsız bir şekilde hidrojen, düşük alkil, düşük alkenil veya düşük alkinili temsil eder; R^4 sikloalkil, $-(CH_2)_n-R^5$ (burada R^5 süstitüe edilmiş veya edilmemiş aril veya süstitüe edilmiş veya edilmemiş bir heterosiklik grubu temsil eder; ve n 0 ila 4 aralığında bir tamsayıdır) veya

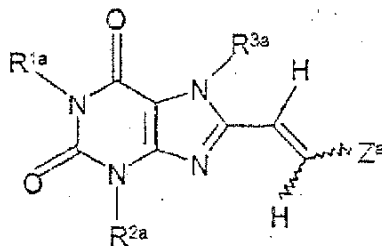


- 10 {burada Y^1 ve Y^2 bağımsız bir şekilde hidrojen, halojen veya düşük alkil temsil eder; ve Z süstitüe edilmiş veya edilmemiş aril veya



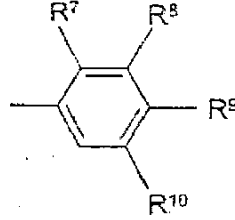
(burada R^6 hidrojen, hidroksi, düşük alkil, düşük alkoksi, halojen, nitro veya aminoyu temsil eder; ve m 1 ila 3 aralığında bir tamsayıyı temsil eder) temsil eder; ve X^1 ve X^2 bağımsız bir şekilde O veya S'yi temsil eder.

- 15 (31) Yukarıdaki (28)'e uygun bileşim olup, burada A_{2A} reseptörü antagonisti formül (I-A) ile temsil edilir:

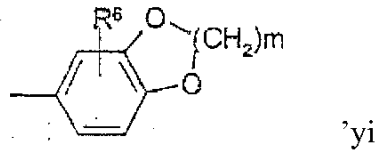


(I-A)

burada R^{1a} ve R^{2a} bağımsız bir şekilde metil veya etili temsil eder; R^{3a} hidrojen veya düşük alkili temsil eder; ve Z^a

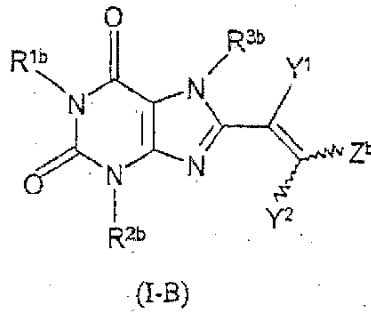


(burada R^7 , R^8 ve R^9 'un en az biri düşük alkil veya düşük alkoksiyi temsil eder ve diğerleri hidrojeni temsil eder; R^5 hidrojen veya düşük alkili temsil eder) veya



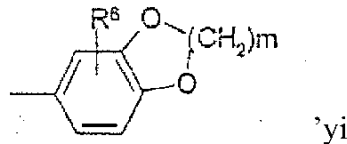
(burada R^6 ve m sırasıyla yukarıda tanımlananlarla aynı anlamlara sahiptir) temsil eder.

(32) Yukarıdaki (28)'e uygun bileşim olup, burada A_{2A} reseptörü antagonisti formül (I-B) ile temsil edilir:



10

burada R^{1b} ve R^{2b} bağımsız bir şekilde hidrojen, propil, bütül, düşük alkenil veya düşük alkinili temsil eder; R^{3b} hidrojen veya düşük alkili temsil eder; Z^b süstitüe edilmiş veya edilmemiş naftil veya



15 (burada R^6 ve m sırasıyla yukarıda tanımlananlarla aynı anlamlara sahiptir) temsil eder; ve Y^1 ve Y^2 sırasıyla yukarıda tanımlananlarla aynı anlamlara sahiptir.

(33) Yukarıdaki (28)'e uygun bileşim olup, burada adenozin A_{2A} reseptörü antagonisti (E)-8-

(3,4-dimetoksistiril)-1,3-dietil-7-metilksantindir.

(34) Parkinson hastalığının etkili tedavisini uzatmanın bir usulü olup, ihtiyaç duyan bir hastaya, hastanın ek L-DOPA tedavisine ihtiyacını geciktirmek veya ortadan kaldırmak için etkili bir miktarda bir adenozin A_{2A} reseptörü antagonistinin veya bir adenozin A_{2A} reseptörü antagonistisi ile bir dopamin agonistinin bir kombinasyonunun uygulanmasını içerir.

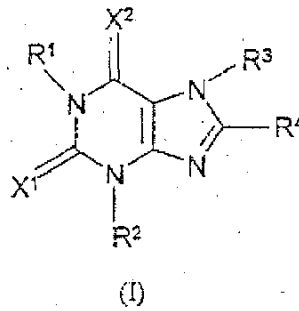
(35) Yukarıdaki (34)'e uygun usul olup, burada motor komplikasyonların ortaya çıkışı geciktirilir.

(36) Yukarıdaki (34)'e uygun usul olup, burada hastaya önceden L-DOPA veya bir dopaminerjik madde uygulanmamıştır.

(37) Yukarıdaki (34)'e uygun usul olup, burada hastaya daha sonra L-DOPA veya bir dopaminerjik madde uygulaması yapılmaz.

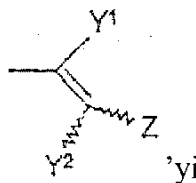
(38) Yukarıdaki (34)'e uygun usul olup, burada adenozin A_{2A} reseptörü antagonistisi bir ksantin türevidir veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzudur.

(39) Yukarıdaki (34)'e uygun usul olup, burada A_{2A} reseptörü antagonistisi formül (I) ile temsil edilir:



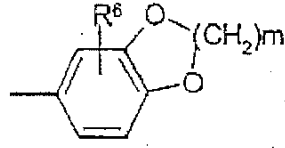
burada

R¹, R² ve R³ bağımsız bir şekilde hidrojen, düşük alkil, düşük alkenil or düşük alkinili temsil eder; R⁴ sikloalkil, -(CH₂)_n-R⁵ (burada R⁵ süstitüe edilmiş veya edilmemiş arili veya süstitüe edilmiş veya edilmemiş bir heterosiklik grubu temsil eder; ve n 0 ila 4 aralığında bir tamsayıdır) veya



{burada Y¹ ve Y² bağımsız bir şekilde hidrojen, halojen veya düşük alkili temsil eder; ve Z

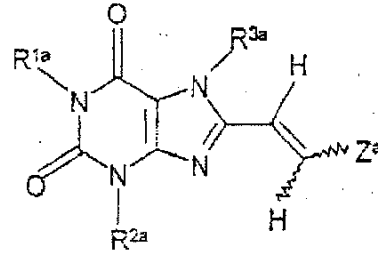
süstitüe edilmiş veya edilmemiş arili veya



'yi

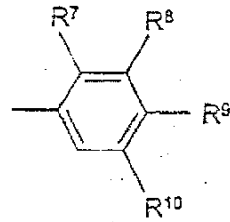
(burada R⁶ hidrojen, hidroksi, düşük alkil, düşük alkoksi, halojen, nitro veya aminoyu temsil eder; ve m 1 ila 3 aralığında bir tamsayıyı temsil eder) temsil eder; ve X¹ ve X² 5 bağımsız bir şekilde O veya S'yi temsil eder.

(40) Yukarıdaki (34)'e uygun usul olup, burada A_{2A} reseptörü antagonisti formül (I-A) ile temsil edilir:

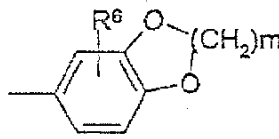


(I-A)

10 burada R^{1a} ve R^{2a} bağımsız bir şekilde metil veya etili temsil eder; R^{3a} hidrojen veya düşük alkili temsil eder; ve Z^a



(burada R⁷, R⁸ ve R⁹'un en az biri düşük alkil veya düşük alkoksiyi temsil eder ve diğerleri hidrojeni temsil eder; R⁵ hidrojen veya düşük alkili temsil eder) veya

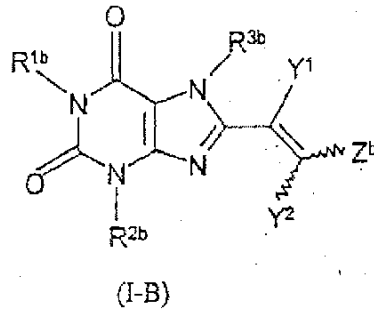


'yi

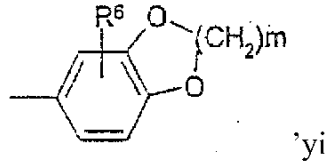
15 (burada R⁶ ve m sırasıyla yukarıda tanımlananlarla aynı anlamlara sahiptir) temsil eder.

(41) Yukarıdaki (34)'e uygun usul olup, burada A_{2A} reseptörü antagonisti formül (I-B) ile

temsil edilir:



burada R^{1b} ve R^{2b} bağımsız bir şekilde hidrojen, propil, bütül, düşük alkenil veya düşük alkinili temsil eder; R^{3b} hidrojen veya düşük alkili temsil eder; Z^b süstitüe edilmiş veya edilmemiş naftil veya



(burada R^6 ve m sırasıyla yukarıda tanımlananlarla aynı anlamlara sahiptir) temsil eder; ve Y^1 ve Y^2 sırasıyla yukarıda tanımlananlarla aynı anlamlara sahiptir.

(42) Yukarıdaki (34)'e uygun usul olup, burada adenzin A_{2A} reseptörü antagonisti (E)-8-(3,4-dimetoksistiril)-1,3-dietil-7-metilksantindir.

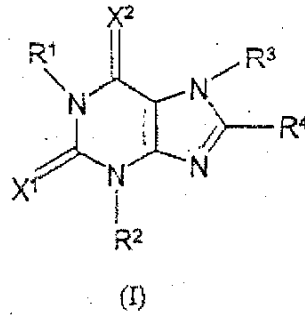
(43) Hareket bozukluklarını tedavi etmenin bir usulü olup, ihtiyaç duyan bir hastaya en az bir adenzin A_{2A} reseptörü antagonistinin etkili bir miktarının uygulanmasını içerir.

(44) Yukarıdaki (43)'e uygun usul olup, burada hasta titremeler, bradikineziler, yürüyüş bozuklukları, distoniler, diskineziler, geç diskineziler veya başka ekstrapiramidal sendromlardan mustarıptır.

(45) Yukarıdaki (43)'e uygun usul olup, burada adenzin A_{2A} reseptörü antagonisti, ilaçların hareket bozukluklarına neden olan etkilerini azaltır.

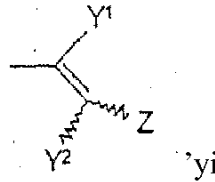
(46) Yukarıdaki (43)'e uygun usul olup, burada adenzin A_{2A} reseptörü antagonisti bir ksantin türevi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzudur.

(47) Yukarıdaki (43)'e uygun usul olup, burada A_{2A} reseptörü antagonisti formül (I) ile temsil edilir:

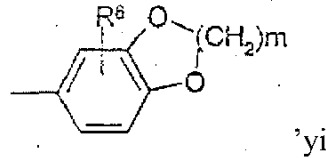


burada

R^1 , R^2 ve R^3 bağımsız bir şekilde hidrojen, düşük alkil, düşük alkenil veya düşük alkinili temsil eder; R^4 sikloalkil, $-(CH_2)_n-R^5$ (burada R^5 süstitüe edilmiş veya edilmemiş arili veya süstitüe edilmiş veya edilmemiş bir heterosiklik grubu temsil eder; ve n 0 ila 4 aralığında bir tamsayıdır) veya



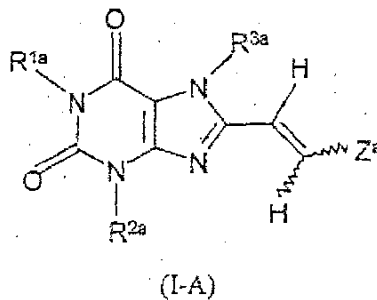
{burada Y^1 ve Y^2 bağımsız bir şekilde hidrojen, halojen veya düşük alkil temsil eder; ve Z süstitüe edilmiş veya edilmemiş arili veya



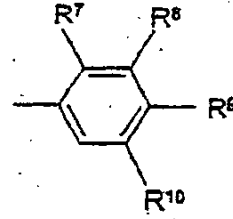
10

(burada R^6 hidrojen, hidroksi, düşük alkil, düşük alkoksi, halojen, nitro veya aminoyu temsil eder; ve m 1 ila 3 aralığında bir tamsayıyı temsil eder) temsil eder; ve X^1 ve X^2 bağımsız bir şekilde O veya S'yi temsil eder.

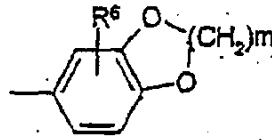
(48) Yukarıdaki (43)'e uygun usul olup, burada A_{2A} reseptörü antagonisti formül (I-A) ile temsil edilir:



burada R^{1a} ve R^{2a} bağımsız bir şekilde metil veya etili temsil eder; R^{3a} hidrojen veya düşük alkili temsil eder; ve Z^a

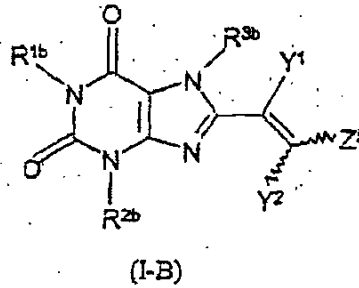


(burada R^7 , R^8 ve R^9 'un en az biri düşük alkil veya düşük alkoksiyi temsil eder ve diğerleri hidrojeni temsil eder; R^5 hidrojen veya düşük alkili temsil eder) veya



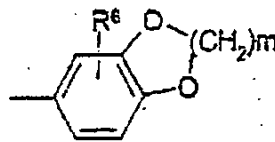
(burada R^6 ve m sırasıyla yukarıda tanımlananlarla aynı anlamlara sahiptir) temsil eder.

(49) Yukarıdaki (43)'e uygun usul olup, burada A_{2A} reseptörü antagonisti formül (I-B) ile temsil edilir:



10

burada R^{1b} ve R^{2b} bağımsız bir şekilde hidrojen, propil, bütül, düşük alkenil veya düşük alkinili temsil eder; R^{3b} hidrojen veya düşük alkili temsil eder; Z^b süstitüe edilmiş veya edilmemiş naftil veya



15 (burada R^6 ve m sırasıyla yukarıda tanımlananlarla aynı anlamlara sahiptir) temsil eder; ve Y^1 ve Y^2 sırasıyla yukarıda tanımlananlarla aynı anlamlara sahiptir.

(50) Yukarıdaki (43)'e uygun usul olup, burada adenozin A_{2A} reseptörü antagonisti (E)-8-(3,4-dimetoksistiril)-1,3-dietil-7-metilksantindir.

- (51) L-DOPA ve/veya dopamin agonisti tedavisinin olumsuz etkilerini azaltmak veya engellemek için bir madde olup, bir adenozin A_{2A} reseptörü antagonisti içerir.
- (52) Bir adenozin A_{2A} reseptörü antagonistinin, L-DOPA ve/veya dopamin agonisti tedavisinin olumsuz etkilerini azaltmak veya engellemek için bir maddenin imalatında
5 kullanımı.
- (53) L-DOPA koruyucu tedavi için bir madde olup, subklinik olarak etkili bir miktarda L-DOPA ve L-DOPA'yı etkili kılmak için etkili bir miktarda bir veya daha fazla adenozin A_{2A} reseptörü antagonisti içerir. L-DOPA ve adenozin A_{2A} reseptörü antagonist(ler)i bir dozaj formunda veya ayrı dozaj formlarında bulunabilir.
- 10 (54) Subklinik olarak etkili bir miktarda L-DOPA ve L-DOPA'yı etkili kılmak için uygun bir miktarda bir veya daha fazla adenozin A_{2A} reseptörü antagonistinin bir kombinasyonunun L-DOPA koruyucu tedavi için bir maddenin imalatı için kullanımı.
- (55) Parkinson hastalığını ve/veya L-DOPA motor komplikasyonlarını tedavi etmek için bir madde olup, bir adenozin A_{2A} reseptörü antagonisti ve bir COMT inhibitörü ve/veya DA
15 ve/veya MAO inhibitörü içerir. Bir adenozin A_{2A} reseptörü antagonisti ve bir COMT inhibitörü ve/veya DA ve/veya MAO inhibitörü bir dozaj formunda veya ayrı dozaj formlarında bulunabilir.
- (56) Bir adenozin A_{2A} reseptörü antagonisti ve bir COMT inhibitörü ve/veya DA ve/veya MAO inhibitörünün, Parkinson hastalığını ve/veya L-DOPA motor komplikasyonlarını tedavi
20 etmeye yönelik bir maddenin imalatı için kullanımı.
- (57) Hastanın ek L-DOPA tedavisine ihtiyacını geciktirerek veya ortadan kaldırarak Parkinson hastalığının etkili tedavisini uzatmak için bir madde olup, bir adenozin A_{2A} reseptörü antagonisti veya bir adenozin A_{2A} reseptörü antagonisti ve bir dopamin agonistinin bir kombinasyonunu içerir. Bir adenozin A_{2A} reseptörü antagonisti ile bir dopamin agonistinin
25 bir kombinasyonu kullanıldığında bir adenozin A_{2A} reseptörü antagonisti ve bir dopamin agonisti bir dozaj formunda veya ayrı dozaj formlarında bulunabilir.
- (58) Bir adenozin A_{2A} reseptörü antagonistini veya bir adenozin A_{2A} reseptörü antagonisti ile bir dopamin agonistinin bir kombinasyonunun, hastanın ek L-DOPA tedavisine ihtiyacını geciktirerek veya ortadan kaldırarak Parkinson hastalığının etkili tedavisini uzatmaya yönelik
30 bir maddenin imalatı için kullanımı.
- (59) Hareket bozukluklarını tedavi etmek için, bir adenozin A_{2A} reseptörü antagonisti içeren

bir madde.

(60) Bir adenzin A_{2A} reseptörü antagonistinin hareket bozukluklarını tedavi etmeye yönelik bir maddenin imalatı için kullanımı.

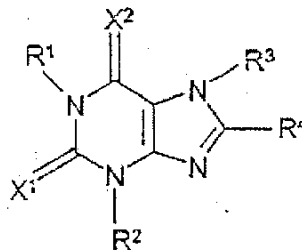
“Adenzin A_{2A} reseptörü antagonisti”yle, örneğın adenzin A_{2A} reseptörlerine bağlanarak, adenzinin reseptöre bağlanmasına müdahale ederek veya bağlanmasını önleyerek, en az bir adenzin dolayımı biyolojik aktiviteyi inhibe eden, engelleyen veya durmasına neden olan bir bileşik kastedilmektedir.

Adenzin A_{2A} reseptörü antagonistlerinin hareket bozukluklarını tedavi etmek için kullanılabileceğı düşünölmektedir, çünkü A_{2A} reseptörü örneğın dolaylı yolun veya bazal gangliyonların çıkış çekirdekleri aktivitesinin kontrol edilmesinde işlev görür. A_{2A} reseptörlerinin motor davranışın veya motor fonksiyon bozukluklarının kontrol altına alınmasında da rol oynadığı düşünölmektedir.

Bir adenzin A_{2A} reseptörü antagonisti çeşitli yollarla işlev görür. Antagonist, adenzinin bir adenzin A_{2A} reseptörüne bağlanmasına önemli ölçüde müdahale etmek, bağlanmasını bloke etmek veya başka türlü önlemek için yeterli afinite ve spesifiteyle adenzini bağlayabilir veya ayırabilir, böylece dolaylı yolun striyatal GABAerjik çıkışının modölasyonu gibi adenzin A_{2A} reseptörü dolayımı bir veya daha fazla biyolojik işlevi ve örneğın bazal gangliyon çıkış çekirdeğı SNr'nin aktivitelerini inhibe eder, engeller veya durmasına neden olur, bu sayede bazal gangliyonlardaki motor davranışları kontrol eder. Bu buluşa göre, adenzin A_{2A} reseptörü antagonistinın antiparkinsoniyan aktivitesinin bu aktiviteden kaynaklandığı düşünölmektedir. Bu buluşa göre ayrıca, adenzin A_{2A} reseptörü antagonistinın Parkinson hastalarında L-DOPA ve/veya dopamin agonisti tedavisinin olumsuz etkilerini azaltma veya engelleme kapasitesinin bu aktiviteden kaynaklandığı düşünölmektedir. Bu buluşa göre ayrıca adenzin reseptörü antagonistlerinin, L-DOPA'nın ve/veya dopamin agonistinın yol açtığı motor komplikasyonların ortaya çıkışındaki rolünün bu aktiviteden kaynaklandığı düşünölmektedir. Alternatif olarak bir adenzin A_{2A} reseptörü antagonisti 6-OHDA (6-hidroksidopamin) ve 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) gibi dopaminerjik nörotoksinlerin yol açtığı nöron dejenerasyon kaskadlarını ve gliyal hücreler vasıtasıyla dopaminerjik nörotoksin üretimini inhibe edebilmektedir. Adenzin A_{2A} reseptörü antagonistlerinin bu özellikleri L-DOPA motor komplikasyonlarının ortaya çıkmasını ve/veya Parkinson hastalığının ilerlemesini önlemektedir. Dolayısıyla, adenzin A_{2A} reseptörü antagonistlerinin kullanılması, hastanın L-DOPA tedavisine veya ek L-DOPA tedavisine ihtiyacı geciktirilecek veya tamamen ortadan kaldırılacak veya L-DOPA motor

komplasyonlarının başlaması geciktirilecek veya gelişmesi önenecek şekilde tedavi sağlamaktadır.

- Dolayısıyla bu buluşun adenozin A_{2A} reseptörü antagonisti, adenozin A_{2A} reseptörü antagonistinin etkili bir miktarı uygulanarak, Parkinson hastalarının ve hareket bozukluklarından mustarip başka hastaların tedavisinde kullanım içindir. Bu buluşun adenozin A_{2A} reseptörü antagonisti Parkinson hastalığının tedavisinde L-DOPA motor komplikasyonları da dâhil olmak üzere L-DOPA tedavisinin olumsuz etkilerini azaltmaya veya engellemeye yönelik usullerde de yararlıdır. Ayrıca Parkinson hastalığının adenozin A_{2A} reseptörü antagonistleriyle tedavisi L-DOPA ile tedavi ihtiyacını ortadan kaldırabilir ve bulantı, hiperaktivite, doz sonu fenomeni ve ON-OFF dalgalanmaları gibi motor dalgalanmalar ve diskinezi gibi yan etkiler olmadan veya bunlar azalmış olarak Parkinson hastalığını etkili bir şekilde tedavi etmek için gerekli L-DOPA miktarlarını azaltabilir. Bu buluş ayrıca Parkinson hastalarını, hastaların L-DOPA tedavisine veya ek L-DOPA tedavisine ihtiyacı gecikecek veya tamamen ortadan kalkacak, L-DOPA motor komplikasyonlarının başlaması gecikecek veya ortaya çıkması önenecek şekilde, bir adenozin A_{2A} reseptörü antagonisti uygulanarak tedavi edilmesinde kullanım için sözü edilen adenozin A_{2A} reseptörü antagonistini sunmaktadır. Bu buluş ayrıca başka hareket bozukluklarından mutsarip hastalarda titremeler, bradikineziler, yürüyüş bozulmaları, distoniler ve geç diskineziler ve başka ekstrapiramidal sendromları tedavi etmek için usuller sunmaktadır.
- Adenozin A_{2A} reseptörü antagonistleri örneğin US 5,484,920, US 5,703,085, WO 92/06976, WO 94/01114, US 5,565,460, WO 98/42711, WO 00/17201, WO 99/43678, WO 01/92264, WO 99/35147, WO 00/13682, WO 00/13681, WO 00/69464, WO 01/40230, WO 01/02409, WO 01/02400, EP 1054012, WO 01/62233, WO 01/17999, WO 01/80893, WO 02/14282, WO 01/97786 ve benzerinde açıklanmaktadır. Daha spesifik olarak, örnekler arasında aşağıdakiler yer alır: (1) aşağıdaki formül (I) ile temsil edilen bileşikler:

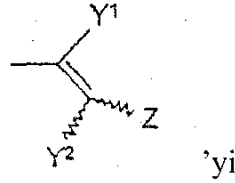


(I)

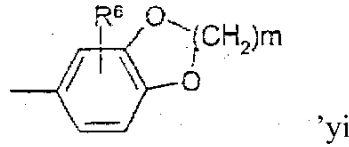
burada

R^1 , R^2 ve R^3 bağımsız bir şekilde hidrojen, düşük alkil, düşük alkenil veya düşük alkinili temsil eder; R^4 sikloalkil, $-(CH_2)_n-R^5$ (burada R^5 süstitüe edilmiş veya edilmemiş arili veya süstitüe edilmiş veya edilmemiş bir heterosiklik grubu temsil eder; ve n 0 ila 4 aralığında bir tamsayıdır) veya

5

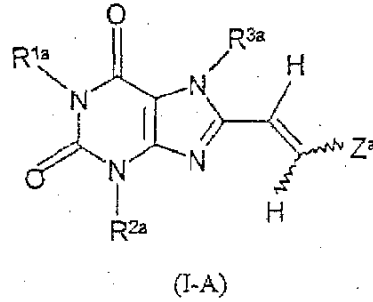


{burada Y^1 ve Y^2 bağımsız bir şekilde hidrojen, halojen veya düşük alkili temsil eder; ve Z süstitüe edilmiş veya edilmemiş arili veya

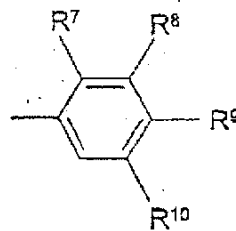


(burada R^6 hidrojen, hidroksi, düşük alkil, düşük alkoksi, halojen, nitro veya aminoyu temsil eder; ve m 1 ila 3 aralığında bir tamsayıyı temsil eder) temsil eder; ve X^1 ve X^2 bağımsız bir şekilde O veya S 'yi temsil eder,

(2) aşağıdaki formül (I-A) ile temsil edilen bileşikler:

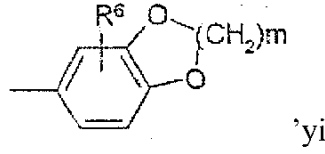


15 burada R^{1a} ve R^{2a} bağımsız bir şekilde metil veya etili temsil eder; R^{3a} hidrojen veya düşük alkili temsil eder; ve Z^a



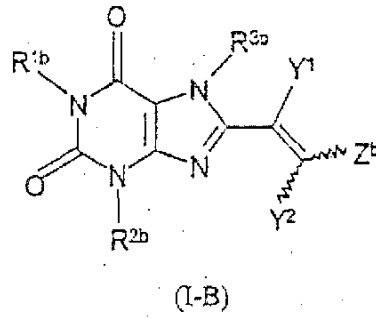
(burada R^7 , R^8 ve R^9 'un en az biri alkil veya düşük alkoksiyi temsil eder ve diğerleri hidrojeni

temsil eder; R^{10} hidrojen veya düşük alkili temsil eder) veya



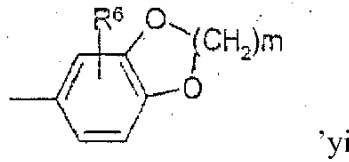
(burada R^6 ve m sırasıyla yukarıda tanımlananlarla aynı anlamlara sahiptir) temsil eder ve

(3) aşağıdaki formül (I-B) ile temsil edilen bileşikler:



5

burada R^{1b} ve R^{2b} bağımsız bir şekilde hidrojen, propil, bütül, düşük alkenil veya düşük alkinili temsil eder; R^{3b} hidrojen veya düşük alkili temsil eder; Z^b süstitüe edilmiş veya edilmemiş naftil veya



10 (burada R^6 ve m sırasıyla yukarıda tanımlananlarla aynı anlamlara sahiptir) temsil eder; ve Y^1 ve Y^2 sırasıyla yukarıda tanımlananlarla aynı anlamlara sahiptir,

ve bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları.

Formül (I), formül (I-A) ve formül (I-B) gruplarının tanımlarında, düşük alkil ve düşük alkoksinin düşük alkil kısmı metil, etil, propil, izopropil, bütül, izobütül, sek-bütül, ter-bütül, pentil, neopentil ve heksil gibi, 1 ila 6 karbon atomuna sahip düz zincirli veya dallanmış bir alkil grubunu belirtir. Düşük alkenil vinil, alil, metakril, krotül, 3-bütenil, 2-pentenil, 4-pentenil, 2-heksenil ve 5-heksenil gibi, 2 ila 6 karbon atomuna sahip düz zincirli veya dallanmış bir alkenil grubunu belirtir. Düşük alkinil etinil, propargil, 2-bütinil, 3-bütinil, 2-pentinil, 4-pentinil, 2-heksinil, 5-heksinil ve 4-metil-2-pentinil gibi, 2 ila 6 karbon atomuna sahip düz zincirli veya dallanmış bir alkinil grubunu belirtir. Aril fenil veya naftili belirtir. Sikloalkil siklopropil, siklobütül, siklopentil, sikloheksil, sikloheptil ve siklooktil gibi, 3 ila 8

karbon atomuna sahip bir sikloalkil grubunu belirtir. Heterosiklik grubun örnekleri furil, tienil, pirolil, piranil, tiopirani, piridil, tiazolil, imidazolil, pirimidil, triazinil, indolil, kinolil, pürinil ve benzotiazolildir. Halojen flor, klor, brom ve iyotu içerir.

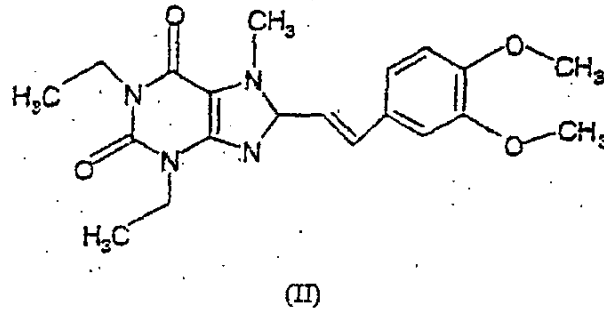
Süstitüe edilmiş aril, süstitüe edilmiş heterosiklik halka ve süstitüe edilmiş naftilin her biri 1 ila 4 adet bağımsız bir şekilde seçilen süstitüente sahiptir. Süstitüentlerin örnekleri düşük alkil, hidroksi, süstitüe edilmiş veya edilmemiş düşük alkoksi, halojen, nitro, amino, düşük alkilamino, di(düşük alkil)amino, triflorometil, triflorometoksi, benziloksi, fenil ve fenoksidir. Düşük alkil ve düşük alkoksinin alkil kısmı, düşük alkilamino ve di(düşük alkil)amino yukarıda tanımlanan düşük alkille aynı anlama sahiptir. Halojen yukarıda tanımlanan halojenle aynı anlama sahiptir. Süstitüe edilmiş düşük alkoksinin süstitüentinin örnekleri hidroksi, düşük alkoksi, halojen, amino, azit, karboksi ve düşük alkoksikarbonildir. Düşük alkoksi ve düşük alkoksikarbonilin düşük alkil kısmı, yukarıda tanımlanan düşük alkille aynı anlama sahiptir ve halojen yukarıda tanımlanan halojenle aynı anlama sahiptir.

Bileşik (I), Bileşik (I-A) ve Bileşik (I-B)'nin yukarıda sözü edilen farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları arasında farmasötik olarak kabul edilebilir asit ilave tuzları, metal tuzları, amonyum tuzları, organik amin ilave tuzları ve amino asit ilave tuzları yer alır.

Farmasötik olarak kabul edilebilir asit ilave tuzlarının örnekleri hidroklorür, sülfat ve fosfat gibi inorganik asit ilave tuzları ve asetat, maleat, fumarat, tartrat ve sitrat gibi organik asit ilave tuzlarıdır. Farmasötik olarak kabul edilebilir metal tuzlarının örnekleri sodyum tuzu ve potasyum tuzu gibi alkali metal tuzları, magnezyum tuzu ve kalsiyum tuzu gibi alkali toprak metal tuzları, alüminyum tuzu ve çinko tuzudur. Farmasötik olarak kabul edilebilir amonyum tuzlarının örnekleri amonyum ve tetrametilamonyumdur. Farmasötik olarak kabul edilebilir organik amin ilave tuzlarının örnekleri morfolin ve piperidinle tuzlardır. Farmasötik olarak kabul edilebilir amino asit ilave tuzlarının örnekleri lizin, glisin ve fenilalaninle tuzlardır.

Formül (I), formül (I-A) ve formül (I-B) ile temsil edilen bileşikler ABD Patentleri No. 5,543,415; 5,587,378; ve 5,484,920'de açıklanan metodolojiye göre tanımlanır ve sentezlenir.

Bu buluşa göre kullanılacak adenozin A_{2A} reseptörü antagonisti (E)-8-(3,4-dimetoksistiril)-1,3-dietil-7-metilksantindir (aşağıdaki formül (II)).



Formül II bu buluşa göre KW-6002 olarak da tanımlanmaktadır.

“L-DOPA’nın olumsuz etkilerinin azaltılması veya engellenmesi” bu buluşa göre, bu buluşun bileşiklerinin hastaların uyanıkken bir “OFF” durumunda geçirdikleri süreyi azalttığı anlamında anlaşılmaktadır. Bir OFF durumu, buluşa göre, hastanın örneğin Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (UPDRS) ve Hoehn ve Yahr (HY) ölçeğiyle sınıflandırıldığı gibi Parkinson hastalığının semptomlarını yaşayacağı şekilde bir Parkinson ilacının bir dozunun terapötik yararının yok olduğu süre olarak anlaşılmaktadır.

Bu buluş aynı zamanda hastaların uyanık olduğu sürede “ON” durumunun oranını artırarak L-DOPA’nın olumsuz etkilerini azaltmaya yöneliktir. ON durumuyla, bir Parkinson ilacının bir dozunun ardından, UPDRS ve HY ölçeğiyle sınıflandırıldığında hastanın Parkinson Hastalığının semptomlarından görece azade olduğu süre kastedilmektedir. Bu buluş ayrıca L-DOPA’nın yol açtığı diskineziyi engelleyerek L-DOPA’nın olumsuz etkilerini engellemeye yöneliktir. Diskineziiler ayrıca UPDRS, modifiye Goetz Diskinezi Değerlendirme Ölçeği (MGDRS) ve/veya Anormal İstemsiz Hareket Ölçeğiyle (AIMS) ölçülebilir.

Bu buluşa göre tedavi edilecek hastalar arasında UPDRS ve Parkinson Diskinezi Ölçekleriyle (PDS) belirlendiği üzere motor komplikasyonları olan veya olmayan, Parkinson hastalığının ilerlemiş evrelerindeki hastalar yer alır.

Bu buluşa göre, bu buluşun adenosin A_{2A} reseptörü antagonistleri L-DOPA veya bir dopamin agonistiyle birlikte, yani esas itibarıyla aynı zamanda uygulanabilir. Adenosin A_{2A} reseptörü antagonistlerinin tek başına; hastanın L-DOPA’nın veya bir dopamin agonistinin bir dozunu almasından önce veya sonra uygulanabileceği de düşünülmektedir. Özellikle motor dalgalanmalar semptomlarında ve diskinezide, bir adenosin A_{2A} reseptörü seçici antagonisti olan KW-6002’nin uygulanmasıyla L-DOPA ihtiyacında önemli bir azalma ve/veya L-DOPA tedavisinin tipik olumsuz etkilerinde bir azalma veya bir engellenme gözlemlenmektedir.

Dolayısıyla, bu buluşa göre kullanıma yönelik bileşik, motor dalgalanmalar, diskinezi, bulantı ve dopaminerjik tedavinin diğer yan etkilerine neden olan L-DOPA veya başka dopaminerjik

maddelerle birlikte bir adenosin A_{2A} reseptörü antagonisti uygulayarak, insanlarda Parkinson hastalığında L-DOPA'nın veya başka dopaminerjik maddelerin yol açtığı motor komplikasyonlardan mustarip hastalar için geliştirilmiş bir tedavi sunabilmektedir. Bu buluşa uygun kullanıma yönelik bileşik ayrıca, önceden veya sonradan L-DOPA uygulaması

5 olmadan bir adenosin A_{2A} reseptörü antagonistinin veya bir adenosin A_{2A} reseptörü antagonisti ve bir dopamin agonistinin bir kombinasyonunun uygulanmasıyla Parkinson hastalığının etkili tedavisinin uzatılmasını sağlamaktadır. L-DOPA ihtiyacı ortadan kalkar veya en azından büyük ölçüde azalır, L-DOPA tedavisinin eş zamanlı olumsuz yan etkilerinden kaçınılır. Bir adenosin A_{2A} reseptörü antagonisti ve bir dopamin agonistinin bir

10 "kombinasyonu" bir hastaya eş zamanlı olarak veya en azından biyolojik aktivitenin çakışmasına imkân verecek bir şekilde uygulanır. Buluşun adenosin A_{2A} reseptörü antagonisti L-DOPA motor komplikasyonlarının ortaya çıkmasına müdahale ettiği ve ayrıca dopaminerjik nörodejenerasyonu önlediği için, tek başına veya bir dopamin agonistiyle birlikte uygulanan bir adenosin A_{2A} reseptörü antagonisti L-DOPA motor komplikasyonlarının başlamasını

15 geciktirebilmekte veya ilerlemesini önleyebilmektedir.

Bu buluşa göre, adenosin A_{2A} reseptörü antagonisti tek başına veya bromokriptin, kabergolin, pramipeksol, ropinerol veya pergolit gibi bir dopamin agonistiyle birlikte uygulanabilir ve böylece L-DOPA ihtiyacının ortaya çıkması önlenbilir veya en azından ihtiyaç ortaya çıkana kadar geçen süre uzatılabilir.

20 Bu buluşun adenosin A_{2A} reseptörü antagonistinin kullanılması ayrıca Parkinson hastalarında L-DOPA koruyucu tedavi sağlamaktadır. Yani L-DOPA'nın subklinik olarak etkili miktarlarının etkinliğini korurken, L-DOPA'nın subklinik olarak etkili miktarlarıyla tedavi. Bu, hastanın L-DOPA'nın subklinik olarak etkili miktarlarıyla ve adenosin A_{2A} reseptörü antagonistinin etkili miktarlarıyla tedavi edilmesini içerir. L-DOPA'nın subklinik olarak etkili

25 miktarlarıyla, L-DOPA'nın belirli bir hastanın tedavisinde etkili olmayan bir miktarı kastedilmektedir. Tipik olarak, L-DOPA günde 100 mg ila 1 g dozunda bölünmüş dozlar olarak (genellikle günde 4 kez 250 mg) uygulanır. Doz, kabul edilemez yan etkiler, genellikle hareket bozuklukları ortaya çıkana kadar 3 ila 7 günlük aralıklarla günde 100 ila 750 mg'lik artışlarla tedrici bir şekilde arttırılır. Karbidopayla birlikte uygulandığında L-DOPA'nın etkili

30 miktarları düşmektedir. Belirli bir hasta için L-DOPA'nın subklinik olarak etkili dozunun belirlenmesi ve bir adenosin A_{2A} reseptörü antagonistinin varlığında uygun şekilde ayarlanması bu alanda çalışanların becerileri dâhilindedir.

Subklinik olarak etkili miktarlarda L-DOPA ve isteğe bağlı olarak bir adenosin A_{2A} reseptörü

antagonisti ve isteğe bağlı olarak bir dopamin antagonisti içeren bileşimler bu alanda bilinen ve burada açıklanan usullerle hazırlanır. Karbidopa ve başka etken bileşenlerin ek miktarları da bu alanda uzman olanlar tarafından belirlenebilir.

Bu buluşun adenosin A_{2A} reseptörü antagonistinin kullanılması Parkinson hastalığının en az
5 bir adenosin A_{2A} reseptörü antagonisti ve bir COMT veya MAO-B inhibitörünün en az biriyle tedavi edilmesini de içerebilir. Bileşimler bu alanda bilinen herhangi bir usulle birlikte veya art arda uygulanabilir. Bu bileşimleri hazırlama ve uygulama usulleri bu alanda bilinmektedir. Uygun COMT ve MAO inhibitörleri burada açıklanmakta ve bu alanda iyi bilinmektedir. Bunlar arasında sınırlandırıcı olmamak koşuluyla entakapon ve tolkapon ve deprenil yer alır.
10 Aşağıda gösterildiği gibi, adenosin A_{2A} reseptörü antagonisti ve COMT veya MAO-B inhibitörleriyle eş zamanlı tedavi yan etkileri arttırmamaktadır.

“Etkili tedaviyi uzatmak”la, hastanın L-DOPA tedavisine ihtiyacının gecikeceği veya tamamen ortadan kalkacağı şekilde hastanın Parkinson semptomlarının ve motor
komplikasyonlarının öznel olarak veya nesnel olarak UPDRS, AIMS, PDS, HY ve/veya
15 MGDRS’ye göre azalması veya inhibe olması kastedilmektedir,

Bu buluşun adenosin A_{2A} reseptörü antagonistinin kullanılması, ihtiyaç duyan bir hastaya en az bir adenosin A_{2A} reseptörü antagonistinin etkili bir miktarının uygulanmasını içeren hareket bozuklukları tedavisini de içerebilir. Bu tedavi titremeler, bradikineziler, yürüme bozuklukları, distoniler veya geç diskineziler veya başka ekstrapiramidal sendromları tedavi
20 etmek gibi terapötik veya hareket bozukluklarına neden olan ilaçların etkilerini önlemek veya azaltmak gibi önleyici olabilir. Bu ilaçlar bu alanda bilinmekte ve bunlar arasında sınırlandırıcı olmamak koşuluyla Tablo 1’de sayılanlar yer almaktadır.

“Hareket bozukluklarını tedavi etmek”le, sınırlandırıcı olmamak koşuluyla titreme, distoni, diskinezi, spastiklik de dâhil olmak üzere semptomların durdurulması veya azaltılması
25 kastedilmektedir. Semptomlardaki değişiklikler sınırlandırıcı olmamak koşuluyla UPDRS, AIMS, PDS, HY ve/veya MGDRS dâhil olmak üzere bu alanda bilinen herhangi bir usulle ölçülebilir.

“Tedavi” veya “tedavi etmek” terimi, motor fonksiyon bozukluğunu düzeltmek veya hastalığı veya rahatsızlığı önlemek veya başlamasını geciktirmek, ilerlemesini geciktirmek veya
30 semptomlarını iyileştirmek üzere adenosin aktivitesinin etkili inhibisyonunu, engellenmesini veya durdurulmasını belirtmektedir.

Bu buluşa göre uygulama için farmasötik bileşimler isteğe bağlı olarak farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcıyla kombinasyon halinde en az bir adenosin A_{2A} reseptörü

antagonisti içerir. Bu bileşimler hedeflenen amaçlara ulaşan herhangi bir yolla uygulanabilir. Bu buluşa uygun bir bileşimin uygulanması için miktarlar ve rejimler, Parkinson hastalarının tedavisinde sıradan vasıflara sahip olanlar tarafından kolayca belirlenebilir.

Burada açıklanan bileşimler sınırlandırıcı olmamak koşuluyla ağızdan; intranazal;

5 intrapulmoner; parenteral, örneğin subkütanöz, intravenöz, intramüsküler, intraperitoneal; intraduodenal; transdermal; veya bukkal yol da dâhil olmak üzere herhangi bir uygun usulle uygulanabilir.

Uygulanan dozaj etkili bir miktardır ve hastanın yaşı, sağlığı ve ağırlığına, varsa önceki veya eş zamanlı tedavinin tipine, tedavi sıklığına ve istenen etkinin yapısına bağlıdır. Uygun bir
10 dozaj belirlenirken tipik olarak çeşitli faktörler dikkate alınır. Bu faktörler arasında hastanın yaşı, cinsiyeti ve ağırlığı, tedavi edilmekte olan hastalık, hastalığın şiddeti ve uygulanan ilacın formu yer alır.

“Etkili bir miktar” yararlı veya istenen bir klinik sonucu elde etmek için yeterli bir miktardır. Etkili bir miktar tek veya daha fazla doz olarak uygulanabilir. Tedavi açısından, etkili bir
15 miktar, hastalığı veya rahatsızlığı hafifletmek, iyileştirmek, stabilize etmek, ilerlemesini tersine çevirmek veya yavaşlatmak veya hastalığın veya rahatsızlığın patolojik sonuçlarını başka türlü azaltmak için yeterli miktardır. Etkili miktar genellikle doktor tarafından vaka bazında belirlenir ve bu belirleme bu alanda çalışanların becerileri dâhilindedir.

Bu buluşa uygun bileşimler farmasötik olarak etken bileşiklerin yanı sıra etken bileşiklerin
20 farmasötik olarak kabul edilebilir terkipler halinde işlenmesini kolaylaştıran eksipiyanları içeren farmasötik olarak kabul edilebilir uygun taşıyıcılar da içerebilir. Tercihen, terkipler, özellikle ağızdan uygulanabilen ve tercih edilen uygulama tipi için kullanılabilen terkipler, örneğin tabletler, yuvarlak yassı haplar ve kapsüller ve ayrıca süpozituarlar gibi rektal yolla uygulanabilen terkiplerin yanı sıra enjeksiyonla uygulama için uygun çözeltiler eksipiyanla
25 birlikte yaklaşık yüzde 0.1 ila yüzde 99, tercihen yaklaşık yüzde 20 ila yüzde 85 oranında etken bileşik(ler) içerir. Farmasötik olarak kabul edilebilir sıvı bileşimler örneğin, burada açıklanan bir bileşik su, salin, sulu dekstroz, gliserol veya etanol gibi bir sıvı eksipiyan içinde eritilerek veya dağıtılarak hazırlanabilir. Bileşim başka ilaç maddeleri, farmasötik maddeler, taşıyıcılar ve yardımcı maddeler, örneğin ıslatıcı veya emülsifiye edici maddeler ve pH
30 tamponlama maddeleri de içerebilir.

Bu buluşun farmasötik bileşimleri, bileşim formu için uygun bir biçimde uygulanır. Tipik yollar arasında subkütanöz, intramüsküler, intraperitoneal, intradermal, ağızdan, intranazal ve

intrapulmoner (yani aerosolle) yollar yer alır. Bu buluşun insanlara yönelik farmasötik bileşimleri tipik olarak ağızdan uygulanır.

Ağızdan, intranasal veya topikal uygulamaya yönelik farmasötik bileşimler tabletler, kapsüller, tozlar, sıvılar ve süspansiyonlar dâhil olmak üzere katı, yarı veya sıvı formlarda sunulabilir. Enjeksiyon için bileşimler sıvı çözeltiler veya süspansiyonlar olarak, emülsiyonlar olarak veya enjeksiyondan önce sıvı içinde eritmek veya süspansiyon haline getirilmek için uygun katı formlar halinde sunulabilir. Solunum sistemi vasıtasıyla uygulama için, tercih edilen bir bileşim, uygun bir aerosolleştirici aletle kullanıldığında bir katı, toz, veya sıvı aerosol veren bir bileşimdir. Gerekli olmamakla birlikte, farmasötik bileşimler tercihen hassas bir miktarın uygulanması için uygun birim dozaj formunda temin edilir. Bu buluşla, uzun bir süre boyunca etken bileşiklerin nispeten tutarlı seviyelerinin temin edildiği yavaş salımlı veya sürekli salımlı formlar da düşünülmektedir.

Adenozin A_{2A} reseptörü antagonisti tercihen bir kilogram vücut ağırlığı için yaklaşık .001 ila yaklaşık 20.0 mg miktarında uygulanabilir. Bir kilogram vücut ağırlığı için yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 10 mg doz aralığı daha çok tercih edilir. Bu buluşun adenozin A_{2A} reseptörü antagonisti bileşimleri sonunda kan akışından temizleneceği için, bileşimlerin ilgili uygulaması uygundur ve tercih edilir.

Adenozin A_{2A} reseptörü antagonistleri dozaj formülasyonu ile uyumlu bir şekilde ve terapötik olarak etkili olacağı miktarda uygulanabilir. Sistemik dozajlar hastanın yaşı, ağırlığı ve durumuna ve uygulama yoluna bağlıdır.

Bu buluşa göre kullanılacak farmasötik terkip bilinen bir şekilde imal edilebilir. Farmasötik bileşimler, farmasötik terkiplerin hazırlanmasına ilişkin genel kabul gören prosedürlere göre hazırlanır. Örneğin bakınız: Remington's Pharmaceutical Sciences 18. basım (1990), Martin ed., Mack Publishing Co., PA. Hedeflenen kullanıma ve uygulama biçimine bağlı olarak, etken bileşenin farmasötik bileşimlerin hazırlanmasında daha da işleminden geçirilmesi istenebilir. Uygun işlemler arasında sterilizasyon, toksik olmayan ve engelleyici olmayan uygun bileşenlerle karıştırma, doz birimlerine bölme ve bir tatbik aracı içine koyma yer alabilir.

Ağızdan kullanıma yönelik farmasötik terkipler, etken bileşikler katı eksipiyonlarla birleştirilerek, isteğe bağlı olarak elde edilen karışım öğütülerek ve isteniyorsa veya gerekliyse uygun yardımcı maddeler ilave edildikten sonra granüller karışımı tabletler elde etmek üzere işleminden geçirilerek elde edilebilir.

Uygun ekspiyanlar arasında sınırlandırıcı olmamak koşuluyla dolgu maddeleri, örneğin sakaritler, örneğin laktoz veya sükroz, manitol veya sorbitol; selüloz türevleri; çinko bileşikleri; kalsiyum fosfatlar, örneğin trikalsiyum fosfat veya trikalsiyum fosfat veya kalsiyum hidrojen fosfat gibi kalsiyum hidrojen fosfatlar; bunun yanı sıra bağlayıcılar örneğin mısır nişastası, buğday nişastası, pirinç nişastası, patates nişastasının kullanıldığı nişasta kolası; jelatin; kitre; ve/veya polivinilpirolidon yer alır.

Yardımcı maddeler arasında akış düzenleyici maddeler ve kayganlaştırıcılar, örneğin silis, talk, stearik asit veya bunun tuzları ve/veya polietilen glikol yer alır. Tablet, kapsülümü tablet veya kapsül çekirdeklerine istenirse mide sıvılarına dirençli olan uygun kaplamalar uygulanır. Bu amaç için, isteğe bağlı olarak Arap zımkı, talk, polivinil pirolidon, polietilen glikol ve/veya titanyum dioksit içerebilen konsantre sakarit çözeltileri, lak çözeltileri ve uygun organik çözücüler veya çözücü karışımları kullanılabilir. Mide sıvılarına dirençli kaplamalar, yani enterik kaplamalar üretmek için, asetilselüloz ftalat veya hidroksipropilmetil selüloz ftalat gibi uygun selüloz terkiplerinin çözeltileri kullanılır. Örneğin tanımlama için veya etken bileşik dozlarının kombinasyonlarını karakterize etmek için tabletlere veya kaplamalara boyalar veya pigmentler ilave edilebilir.

Ağızdan kullanılabilen diğer farmasötik terkipler arasında, jelatinden yapılan itilerek sıkıştırılan kapsüllerin yanı sıra, jelatin ve gliserol veya sorbitol gibi bir plastikleştiriciden yapılan yumuşak, kapalı kapsüller yer alır. İtilerek sıkıştırılan kapsüller etken bileşikleri, laktoz gibi dolgu maddeleri, nişastalar gibi bağlayıcılar ve/veya talk veya magnezyum stearat gibi kayganlaştırıcılar ve isteğe bağlı olarak stabilizatörlerle karıştırılabilen granüller formunda içerebilir. Yumuşak kapsüllerde, etken bileşikler tercihen sabit yağlar veya sıvı parafin gibi uygun sıvılar içinde eritilir veya süspansiyon haline getirilir. Ayrıca stabilizatörler de ilave edilebilir.

Bu buluşun adenozin A_{2A} reseptörü antagonistleri, biyobozunur, yavaş salımlı bir taşıyıcıyla birlikte bileşik haline getirildiğinde bir implant formunda da uygulanabilir. Alternatif olarak, etken bileşen, etken bileşenin sürekli salımı için bir transdermal plaster olarak formüle edilebilir. İmplantları ve plasterleri yapma usulleri bu alanda iyi bilinmektedir. Remington's Pharmaceutical Sciences 18. Basım (1990); ve Kydonieus ed. (1992) Treatise on controlled drug delivery, Marcel Dekker, NY.

Aşağıdaki sınırlandırıcı olmayan Örnekler bu buluşu daha ayrıntılı olarak açıklamaktadır.

Örnek 1

L-DOPA'yla ilişkili motor komplikasyonların olduğu Parkinson hastalığı için bir tedavi olarak adenozin A_{2A} reseptörü antagonisti KW-6002'nin güvenliği ve etkinliği 12 haftalık, çok merkezli bir keşif çalışmasında incelendi. Motor komplikasyonları olan PD hastaları rastgele ve körlemesine 3 paralel tedavi kolunun 1'ine ayrıldı: plasebo (n=29); 20 mg/güne 5 kadar KW-6002 (n=26); 40 mg/güne kadar KW-6002 (n=28). 2 ana etkinlik ölçüsü vardı: 1) 8 saatlik klinik vizitler sırasında çalışma araştırmacısı tarafından belirlendiği üzere "off" süresindeki değişiklik ve 2) hastanın ev motor günlükleriyle belirlendiği üzere "off" süresindeki değişiklik.

Kaydedilen 83 hastanın altmış beşi çalışmayı tamamladı; çalışmadan ayrılma oranları tedavi 10 kollarında eşit bir şekilde dağıldı. KW-6002 tedavisi, hastaların "off" durumunda geçirdikleri uyanıklık süresi oranının azalması açısından plasebo tedavisine göre anlamlı olarak daha etkiliydi. Ev günlükleriyle değerlendirildiği üzere, KW-6002 tedavisine atanan hastaların OFF 15 durumunda geçirdikleri uyanıklık süresi oranındaki azalma %7.1 iken plasebo grubunda %2.2'lik bir artış oldu (p=0.008). KW-6002 grubunda plasebo grubuna göre OFF süresinde 1.7 saat daha fazla azalma oldu (p=0.004). Araştırmacıların on/off 8 saatlik 15 değerlendirmesinin sonuçları istatistiksel anlamlılığa yaklaştı (p=0.054). KW-6002'yle tedavi edilen hastalar plasebo grubundaki hastalara göre "off" durumunda 0.51 saat daha az geçirdiler (p=0.061).

Çalışma ayrıca plasebo grubuyla karşılaştırıldığında KW-6002'yle tedavi edilen hastalarda 20 sabah erken distonisinde başlangıçtan 12. Haftaya bir azalmayı gösterdi.

Usuller

Bu, motor komplikasyonları olan, L-DOPA ile tedavi edilen PD hastalarında ek tedavi olarak KW-6002'nin güvenliğine ve etkinliğine ilişkin 12 haftalık, çift kör, plasebo kontrollü, randomize, paralel grup, çok merkezli bir keşif çalışmasıydı. Uygun hastalar Birleşik Krallık 25 PD Birliği (UKPDS) beyin bankası tanı kriterlerini (Daniel ve diğerleri (1993)) karşılayan, en az bir yıl L-DOPA/karbidopa almış, günde en az dört doz L-DOPA/karbidopa alan ve doz sonu fenomeni dâhil olmak üzere motor komplikasyonlar yaşayan hastalardı.

Bilgilendirildikten sonra onay veren hastalar dört ila sekiz haftalık bir tarama dönemine tabi 30 tutuldu. İlaçlar -4. hafta vizitinden önce stabilize edildi. Bu vizitte, hastalara ev günlüklerinin tutulmasına ilişkin eğitim verildi.

Başlangıçta, hastalar 8 saat kurumda değerlendirmeye tabi tutuldu. Hastalar bu değerlendirmeden önce gece yarısından itibaren PD ilaçlarını almadılar ve aç kaldılar. O gün

için PD ilaçlarının ilk dozları ilk değerlendirmelerden sonra uygulandı ve sonraki dozlar hastaların normal doz aralıklarına göre uygulandı. Değerlendirmeler, özel eğitim alan ve olumsuz olaylar ve laboratuvar testlerinin sonuçları açısından bilgilendirilmeyen değerlendirilmeyen hastaların randomizasyon için uygun olmaları için 8 saatlik değerlendirme sırasında PD ilacı uygulamasının ardından en az 90 dakika OFF süresi yaşamaları gerekiyordu.

Tarama ve başlangıç değerlendirmelerini başarıyla tamamlayan hastalar 1:1:1 oranında KW-6002 veya denk plasebodan oluşan iki doz rejiminden birine randomize edildi. KW-6002'ye randomize edilen hastalar 1.-4. hafta günde 5 mg , 5.-8. hafta günde 10 mg ve 9.-12. hafta günde 20 mg (5/10/20 grubu) veya 1.-4. hafta günde 10 mg, 5.-8. hafta günde 20 mg ve 5.-9. hafta günde 40 mg (10/20/40 grubu) aldılar. Çalışma ilacı her gün hastaların normal kahvaltısıyla birlikte tek bir doz olarak alındı.

Sonraki değerlendirmeler 2, 4, 6, 8, 10 ve 12. haftalarda yapıldı. Hastalar her vizitten önce hafta boyunca üç ev günlüğünü doldurdu. Her vizitte olumsuz olaylar değerlendirildi. Sekiz saatlik kurum içi değerlendirmeler 4, 8 ve 12. haftalarda tamamlandı. Laboratuvar kan testleri ve ECG'ler başlangıçta ve 4, 8 ve 12. haftalarda yapıldı.

Çalışma sırasında, araştırmacılar L-DOPA'yla ilişkili olumsuz olayları düzeltmek için günlük toplam L-DOPA dozunu düşürebiliyorlardı. L-DOPA dozları arasındaki süreye ilişkin değişikliklere izin verilmedi.

20 **Sonuçlar**

Seksen üç hasta randomizasyona tabi tutuldu.

Çalışma grupları arasında demografik özellikler ve başlangıç özellikleri açısından hiçbir kayda değer fark saptanmadı.

Üç tedavi grubunun hepsinde hastalar ilaç sayımları esas alındığında çalışma ilacına %99 uyum gösterdi. Çalışma sırasında, herhangi bir tedavi grubunda veya kombine KW-6002 ve plasebo gruplarıyla karşılaştırıldığında ortalama günlük L-DOPA dozlarında hiçbir anlamlı değişiklik olmadı.

KW-6002'ye randomize edilen hastalar, ev günlükleriyle değerlendirildiğinde plaseboya randomize edilen hastalara kıyasla OFF süresinde anlamlı bir azalma yaşadılar (Şekil 1). KW-6002 alan hastalar, uyanık oldukları sürenin OFF durumunda geçirilen oranında %7.1'lik bir azalma yaşadılar, plasebo grubunda ise %2.2'lik bir artış oldu (p=0.008). Her iki KW-6002

doz grubu plasebo grubuyla karşılaştırıldığında OFF süresi yüzdesinde anlamlı bir azalma gösterdi. Benzer bir şekilde, kombine KW-6002 grubunun yanı sıra, her KW-6002 grubu toplam OFF saatlerinde anlamlı bir azalma yaşadı. KW-6002 alan hastalar OFF süresinde 1.2 saatlik bir azalma yaşadı, plasebo grubunda ise 0.5 saatlik bir artış oldu ($p=0.004$) (Şekil 1).

5 8 saatlik kurum içi değerlendirmeler sırasında OFF süresinin araştırmacılar tarafından değerlendirilmesi, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında kombine KW-6002 grubunda OFF süresinde daha fazla azalma eğilimini ortaya koydu. KW-6002 alan hastalarda OFF süresinde %10.0 azalma, plasebo grubunda ise %3.3 azalma görüldü ($p=0.05$). Benzer bir şekilde, KW-6002 alan hastalarda OFF süresinde 0.8 saatlik bir azalma, plasebo grubunda ise 0.3 saatlik bir
10 azalma görüldü ($p=0.06$). Daha yüksek dozda KW-6002 alan grupta OFF süresindeki azalma anlamlıydı ($P=0.02$).

KW-6002'yle tedavi edilen hastalarda sabah erken distonisi plasebo grubuyla karşılaştırıldığında başlangıçtan 12. Haftaya düştü.

Genel olumsuz olay profili, plaseboyla karşılaştırıldığında KW-6002'yle tedavi edilen
15 hastalarda farklı değildi. Ciddi olumsuz olayların genel olarak ortaya çıkışı çalışma gruplarında benzer bir şekilde dağılıyordu. Toplam çalışmayı bırakma sayısı ve olumsuz olaylara bağlı çalışmayı bırakma sayısı KW-6002 ve plasebo gruplarında benzerdi. Sistolik veya diastolik kan basıncı, kalp hızı, solunum oranı, vücut ağırlığı, ECG açısından KW-6002 ve plasebo grupları arasında hiçbir kayda değer değişiklik veya farklılık gözlemlenmedi ve
20 idrar tahlili veya kan kimyası analizleri ortalama değerleri laboratuvar referans aralığı içinde kaldı.

Bu çalışmada, dopamin agonistleri (örneğin Pramipeksol, Pergolit, Ropinirol, Bromokriptin), COMT inhibitörleri (örneğin Entakapon, Tolkapon) ve bir MAO inhibitörü olan selegiline çeşitli eş zamanlı ilaç uygulamasında, KW-6002 anlamlı OFF süresi azalması ve güvenlik ve
25 iyi tolere edilebilirlik gösterdi.

Bu çalışmanın bulguları temelinde, adenosin A_{2A} reseptörü antagonisti KW-6002, L-DOPA motor komplikasyonları olan Parkinson hastalarında OFF süresini güvenli ve etkili bir şekilde azaltabilmektedir.

Bu çalışma ayrıca adenosin A_{2A} reseptörü antagonisti KW-6002'nin, eş zamanlı L-DOPA ve
30 bir dopamin agonisti ve/veya bir COMT inhibitörü ve/veya bir MAO inhibitörüyle tedavi edilen Parkinson hastalarında anlamlı OFF süresi azalması sağladığını göstermektedir.

Bu çalışma ayrıca KW-6002'nin Parkinson hastalarında sabah erken distonisini azalttığını

göstermektedir.

Yukarıda buluş açık olması ve anlaşılması için betimleme ve örnek yoluyla ayrıntılı olarak açıklanmakla birlikte, bu alanda uzman olanlar bazı değişikliklerin ve modifikasyonların yapılabileceğini takdir edeceklerdir. Dolayısıyla açıklama ve örnekler buluşun çerçevesini sınırladıkları şeklinde yorumlanmamalıdır.

Örnek 2

Orta ila ileri Parkinson hastalığı olan on altı kişi bu çift kör, plasebo kontrollü çalışmaya katılmayı kabul etti. Hepsi KW-6002 veya denk plasebo kapsülleri almak üzere randomize edildi. Çalışmada 6 hafta süren bir artan doz tasarımı (günde 40 ve 80 mg) kullanıldı.

- 10 Parkinsonizm UPDRS kısım III Motor Muayene temelinde değerlendirildi. Bütün değerlendirmeler ikinci, sonuçları bilmeyen bir değerlendirmeci tarafından sonraki bağımsız puanlama için kameraya çekildi.

Tek başına veya her hastanın optimal L-DOPA dozunun kararlı hal intravenöz infüzyonuyla kombinasyon halinde KW-6002'in Parkinsonun şiddeti üzerinde hiçbir etkisi yoktu.

- 15 İnfüzyonla uygulanan L-DOPA'nın bir eşik dozunda, KW-6002 antiparkinsoniyen yanıtı %38 güçlendirdi ($p < .05$). Tıbbi olarak anlamlı hiçbir ilaç toksisitesi gözlemlenmedi.

L-DOPA'nın bir eşik dozuyla kombinasyon halinde KW-6002 motor rahatsızlık (UPDRS III Motor Muayene ölçeği kullanılarak değerlendirildi) maddelerini, tek başına optimal L-DOPA dozu kadar iyileştirdi.

- 20 Dolayısıyla bu buluş, L-DOPA tedavisini bir veya daha fazla adenozin A_{2A} reseptörü antagonistinin etkili bir miktarıyla (yani L-DOPA koruyucu etki) kombine ederek, Parkinson hastalarının subklinik olarak etkili bir L-DOPA dozuyla tedavi edilmesinde kullanıma yönelik bileşimler sunmaktadır.

Çalışma, hareketsiz halde ve sandalyeden kalkarken titreme için ortalama puanların

- 25 başlangıca ve plasebo grubuna göre 4. ve 6. Haftalarda önemli düzelme gösterdiğini ortaya koydu. Yürüme ve vücut bradikinezisine ilişkin ortalama puanların, başlangıca ve plaseboyla tedavi edilen grubu göre KW-6002 ile tedavi edilen hastalarda 6. Haftada gözle görülür derecede düzeldiği gözlemlendi. Bu, KW-6002'nin hem Parkinson hastalarında hem de başka hareket bozuklukları olan hastalarda titremeyi ve yürüme biçimini etkili bir şekilde tedavi ettiği anlamına gelmektedir.
- 30

Dolayısıyla bu buluş, titreme, bradikineziler, yürüme bozukluğu ve bradikinezinin olduğu

hareket bozukluklarının etkili tedavisini sağlayabilmektedir.

Örnek 1 ve 2'den elde edilen bulgular, adenozin A_{2A} reseptörü mekanizmasının Parkinson hastalığındaki semptom üretiminde ve motor komplikasyonlarda bir rol oynadığını ve bu reseptörleri seçici bir şekilde bloke edebilen ilaçların bu hastalığı olup L-DOPA ile tedavi edilen hastalarda terapötik yarar sağladığını teyit etmektedir.

Yani bu buluş, ihtiyaç duyan bir hastaya bir veya daha fazla adenozin A_{2A} reseptörü antagonistinin etkili bir miktarını uygulayarak hareket bozukluklarını tedavi edebilmenin yanı sıra, Parkinson hastalığının tedavisinde L-DOPA tedavisi alan hastalarda L-DOPA'nın olumsuz etkilerini azaltabilmekte veya engelleyebilmektedir.

10 **Örnek 3**

Bazal gangliyonların bir çıkış çekirdeği olan substantia nigra pars reticulata'da (SNr) GABA ve glutamat konsantrasyonları 6-hidroksidopamin lezyonlu sıçanlarda ve 6-hidroksidopamin lezyonundan sonra kronik olarak L-DOPA ile tedavi edilen sıçanlarda ölçüldü. Adenozin A_{2A} reseptörü seçici antagonistlerinin SNr'de GABA ve glutamat seviyeleri ve diskineziler üzerindeki etkisi incelendi.

USULLER:

6-hidroksidopamin (8 µg) bir sıçanda sol mediyal ön beyin demeti içine enjekte edildi.

Lezyondan bir hafta sonra, sıçanlar apomorfın (0.1 mg/kg s.c.) enjekte edilerek kontralateral dönüş açısından test edildi. Sonraki deneylerde sadece güçlü kontralateral dönüş gösteren hayvanlar kullanıldı. Apomorfın testlerinden üç gün sonra, L-DOPA 1 ila 3 hafta günde iki kez 20 mg/kg dozunda ağızdan uygulandı.

L-DOPA'nın yol açtığı diskinezi yeterliliği için, lokomotif, aksenal, uzuv ve orolingual anormal istemsiz hareketler (AIM'ler) dâhil olmak üzere, AIM'in var olduğu süre oranı/izleme dönemine göre AIM'lerin şiddet ölçeğini dört AIM alt tipinin her birine 0'dan 4'e kadar bir puan vererek değerlendirmek için sıçanlar tek tek gözlemlendi. Kronik L-DOPA tedavisi sırasında, AIM'lerin şiddet ölçeği kaydedildi. Ayrıca, bir mikrodializ çalışması sırasında her uzuv ve aksenal AIM için büyüklük bazlı bir ölçek değerlendirildi. Uzuv veya aksenal AIM'lerin büyüklük puanları (her biri 0 ila 4 aralığında) sırasıyla hem pati/uzuv translokasyonunun hem de proksimal kas gruplarına karşı distal kas gruplarının görünür tutulumunun büyüklüğüne veya hayvanın boynunun ve gövdesinin vücudunun boyuna akseninden lateral deviyasyonuna (veya burulması) dayanıyordu.

SNr'de GABA ve glutamat in vivo mikrodializ tekniğiyle, 6-hidroksidopamin lezyonundan sonra ve tekrarlanan L-DOPA tedavilerinin sona ermesinden dört gün sonra ölçüldü. Sıçanlar her test bölmesine yerleştirildi ve SNr'ye sokulan mikrodializ probu serbest harekete (aynı zamanda sürekli dönme davranışı) izin veren bir sıvı muylusuna (TCS2--23, Eicom) bağlandı. Problara bir mikroenjeksiyon pompasıyla (CMA/100, Carnegie Medicin AB) 2 µL/dakika hızında bir modifiye Ringer çözeltisi (1.2 mmol/L CaCl₂, 2.7 mmol/L KCl, 148 mmol/L NaCl ve 0.85 mmol/L MgCl₂; pH 7, yapay beyin-omurilik sıvısı çözeltisi) sürekli olarak zerk edildi. 3-4 saat bazal salım seviyesinin stabilizasyonundan sonra, bir kesitoplara (CMA/140, Carnegie Medicin) kullanılarak 2 saatlik zerk sırasında 4 numune (60ar µL) toplandı. Numune başına altmış µL perfüzet (zerk sıvısı) (30 dakikada) numune alma tüplerinde (Otomatik numune alıcı enjektör 231 XL için numune flakonu, Eicom) 2 × 30 µL'ye bölündü ve her numuneden GABA ve glutamat konsantrasyonları belirlendi. Numuneler hemen tahlil edildi veya donduruldu ve tahlillerden önce bir dipfrizde (-80°C) saklandı. GABA ve glutamat, amino asitlerin ortoftaldialdehit tepkime maddesiyle ön kolon türevlendirmesinden sonra ters faz yüksek performanslı sıvı kromatografi floresans saptamasıyla kullanılarak analiz edildi. Lindroth ve Mopper (1979).

SONUÇLAR:

KW-6002 (1 mg/kg p.o.) 6-hidroksidopamin lezyonlu sıçanların SNr'sinde GABA ve glutamat seviyelerinde belirgin ve sürekli bir artışa neden oldu (Şekil 2A, 2B), L-DOPA da 6-hidroksidopamin lezyonlu sıçanlarda nigral GABA ve glutamatın kolaylaşmasına yol açtı (Şekil 3A, 3B).

1 hafta günlük olarak tekrarlanan L-DOPA tedavileriyle AIM'ler tek tek sıçanlarda hâlâ değişkeni ve kısa bir süre maksimum şiddet dereceleri devam etti. 2 ila 3 hafta kronik L-DOPA tedavileriyle, hayvanlarda stabil AIM'ler oluştu ve L-DOPA uygulamasından 10 dakika ila 3 saat sonra ortalama maksimum AIM puanları (9) korundu.

- 10 Bazal nigral glutamat konsantrasyonu 2 hafta kronik L-DOPA tedavisine kadar sabit seviyeleri korudu ve 3 haftada sert bir şekilde arttı, nigral GABA seviyeleri Tablo 3'te gösterildiği gibi dönemler boyunca değişmeden korundu. Tablo 3'te 6-hidroksidopamin lezyonundan sonra kronik L-DOPA ile tedavi edilen sıçanlarda nigral GABA ve glutamatın bazal seviyesi gösterilmektedir.

15

Tablo 3

L-DOPA tedavi süresi	0	1 hafta	2 hafta	3 hafta
GABA, nmol/L (N)	19.8±2.5 (11)	19.3±2.3 (3)	20.9±6.8 (3)	23.6±4.5 (13)
Glutamat, nmol/L (N)	185.0±36.5 (12)	147.5±38.1 (3)	112.0±47.1 (3)	425.4±99.6 (13)

L-DOPA belirgin AIM'lere yol açtı (uzuv ve aksel AIM'lerin büyüklük puanının toplamı), KW-6002 ise kronik olarak tedavi edilen sıçanlarda az AIM'e yol açtı veya hiç açmadı (Şekil 4).

- 20 L-DOPA, nigral GABA seviyeleri üzerinde etki olmadan glutamat seviyelerini yükseltti, KW-6002'nin ise nigral GABA ve glutamat seviyeleri üzerinde etkisi yoktu veya azdı (Şekil 5).

L-DOPA artış süreçlerinin yol açtığı AIM'lerin büyüklüğü, L-DOPA'nın yol açtığı nigral glutamat seviyelerindeki artışla paraleldi (Şekil 4 ve 5B).

Örnek 4

Tekrarlanan MPTP enjeksiyonlarıyla Parkinson hastası yapılan ve hiç L-DOPA veya dopaminerjik maddeler almamış MPTP maymunlarında tek başına veya KW-6002 veya plaseboyla kombinasyon halinde kronik L-DOPA tedavisinin etkilerinin karşılaştırılması.

- 5 HAYVANLAR: 3 ve 5 kg arasında, hiç tedavi görmemiş (naif) 8 (sekiz) dişi sinomolgus maymunu kullanıldı. Maymunlar apaçık bir Parkinson Sendromu (bizim ölçeğimizde 6 veya daha yüksek bir engellilik puanıyla ilişkili akinezi, kambur duruş ve titreme) gelişene kadar subkütanöz MPTP (günde 0.5 mg) infüzyonuyla Parkinson hastası yapıldı. Gerekli olan kümülatif doz değişkendi: 3,5 ila 23.5 mg.
- 10 Belirgin akinezi nedeniyle daha önce tedavi edilmesi gereken bir hayvan dışında hayvanların en az bir ay toparlanmasına izin verildi. Hayvanlar günde en az bir kez değerlendirildi. Engellilik puanı bu dönem boyunca stabil kaldı.
- TEDAVİ: Bütün hayvanlar günde bir kez L-DOPA/benserazıt 100/25 mg (toplam doz) ile tedavi edildi. İlaç özel bir kapsül tutucuyla ağızdan uygulandı. KW-6002 grubundaki
- 15 hayvanlar da bu bileşiği (90 mg/kg) ağızdan aldı. Hayvanlar kafeslerinde tek yönlü bir ekran vasıtasıyla her gün (Pazartesi Cumaya) gözlemlendi ve önemli olayların (anormal davranış - diskineziler) video kayıtları yapıldı. Hayvanlar engellilik ölçeğinde ve sonunda diskinezi değerlendirme ölçeğinde etki öncesinde ve sırasında değerlendirildi. L-DOPA ile tedavi bir ay sürdürüldü.

20 SONUÇLAR

Dört haftada parkinsoniyan puanın düzelmesi açısından L-DOPA'ya yönelik antiparkinsoniyan yanıt stabil ve tek başına L-DOPA grubundakiyle ve kombinasyon (L-DOPA+KW-6002) tedavi grubundakiyle benzerdi. (Şekil 6).

- 25 Lokomotor aktivite sayıları kombinasyon tedavisi grubunda daha yüksek bir seviyeye çıktı ve seviyesi dört hafta korundu. (Şekil 7).

Diskineziler L-DOPA grubunda kombinasyon tedavisi grubundakine göre daha hızlı arttı ve daha yüksek bir seviyeye ulaştı. Dolayısıyla, KW-6002'nin varlığında diskinezinin başlaması gecikti. Diskinezinin ortaya çıkmasından sonra bile (hafta 3 ve 4), KW-6002 tedavi grubunda tek başına L-DOPA grubundan daha az diskinezi oluştu. (Şekil 8).

- 30 Bir aylık tedavi döneminin sonunda bütün ilaçlar kesildi. Ertesi gün, KW-6002 grubundaki hayvanlara ağızdan uygulamayla standart bir L-DOPA/benmerazıt (100/25 mg) dozu

uygulandı. Önceden diskineziler gösteren üç hayvan kombinasyona benzer bir yanıt verdi.

Sonuç olarak önceden ilaç kullanılmamış Parkinsonlu maymunların tedavisinde bir ay boyunca L-DOPA'ya KW-6002 ilave edilmesi diskinezinin başlamasını geciktirdi ve daha az diskineziye yol açtı, bu arada daha güçlü lokomotor yanıtı ve Parkinson puanında benzer bir düzelmeye yol açtı.

Örnek 5

KW-6002'nin, önceden L-DOPA'yla diskinezi göstermek üzere hazırlanmış, MPTP'yle tedavi edilen ipek maymunlarda L-DOPA'nın yol açtığı diskinezi üzerindeki etkisi incelendi.

USULLER: MPTP (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD) fizyolojik salin içinde eritildi ve 5 gün boyunca günde 2.0 mg/kg s.c. dozunda uygulandı. Daha sonra, yaklaşık 3 hafta MPTP 2 mg/kg daha uygulandı. MPTP'ye maruziyetten 8 hafta sonra hayvanlar bazal lokomotor aktivitede belirgin azalma, daha yavaş ve daha az koordineli hareketler, vücudun bazı kısımlarında anormal duruşlar ve daha az kontrol hareketi ve göz kırpmalar gibi kronik Parkinson semptomları gösterdi. Bu çalışma için yeterli kronik Parkinson semptomu gösteren hayvanlar seçildi.

Daha sonra diskineziyi oluşturmak için MPTP'yle tedavi edilen ipek maymunlara 28 gün boyunca günde iki kez L-DOPA (10 mg/kg p.o.) artı benserazid (2.5 mg/kg p.o.) uygulandı. Hayvanların diskinezisi Tablo 4'te açıklanan değerlendirme ölçeği kullanılarak değerlendirildi. Bu çalışmada, her L-DOPA uygulamasıyla 8'e kadar yüksek diskinezi puanı gösteren hayvanlar kullanıldı. L-DOPA'nın (10 mg/kg p.o. artı benserazid 2.5 mg/kg p.o.) yol açtığı diskineziler MPTP'yle tedavi edilen ipek maymunlarda değerlendirildi. Puan L-DOPA ön değeri olarak hesaplandı. Ertesi gün hayvanlar taşıyıcı kontrol değeri için taşıyıcı aldı. Bir gün sonra L-DOPA kontrol değerini elde etmek için hayvanlara L-DOPA (2.5 mg/kg, p.o.) uygulandı. Daha sonra L-DOPA'nın yol açtığı diskinezi üzerinde KW-6002'nin etkileri gözlemlendi. L-DOPA (2.5 mg/kg, p.o.) ile kombinasyon halinde KW-6002 (10 mg/kg p.o.) uygulaması ertesi gün (1. gün) başlatıldı ve 21 gün boyunca günde bir kez tekrarlandı, ardından bir haftalık arındırma dönemi uygulandı. Hayvanlar 1, 3, 5, 7, 14, 21 ve 28. günlerde değerlendirme ölçeğine göre diskinezi açısından değerlendirildi. Ayrıca, L-DOPA son değeri 35. gün ipek maymunlara L-DOPA (10 mg/kg p.o.) uygulanarak elde edildi.

Tablo 4'te uzuv distonisi, korea ve koreatetoid diskinezi ve stereotiplerin varlığını ölçen sonuçlar gösterilmektedir. Orofasiyal hareketler, miyoklonus ve karmaşık stereotipik davranışlar (örneğin ayrıntılı kontrol, takıntılı tüy temizleme) gibi anormal davranış diskinezi

değerlendirmesi dışında tutuldu.

Tablo 4

Puan		
0	Yok	
1	Hafif	Kısa süreli ve nadir diskinetik duruşlar ve hareketler.
2	Orta	Daha görünür, ama normal davranışa önemli ölçüde müdahale etmeyen anormal hareketler.
3	Belirgin	Normal aktiviteye sızan sık ve zaman zaman sürekli diskineziler.
4	Şiddetli	Hayvanı engelleyen ve normal davranışın yerini alan hemen hemen kesintisiz diskinetik aktivite.

Diskineziye ilişkin gözlemler.
 Distoni (kol, bacak ve gövde): sürekli anormal duruş (örneğin bacak kaldırma). Stereotipik uzanma (kol)
 Atetoz (kol ve bacak): kıvrırma bükme hareketleri.
 Korea (kol ve bacak), anormal hızlı (dansa benzer) uzuv hareketleri.
 Akatizi: motor huzursuzluk
 Diskinezi puanı diskinezinin şiddetine göre artmaktadır. En yüksek puan dördtür.

SONUÇLAR: Sonuçlar Şekil 9'da sunulmaktadır. L-DOPA'nın (2.5 mg/kg) ağızdan uygulanması, önceden L-DOPA ile diskinezi göstermek üzere hazırlanmış MPTP'yle tedavi edilen ipek maymunlarda hafif diskinezilere yol açtı. L-DOPA'nın (2.5 mg/kg p.o.) yol açtığı diskinezi, tek başına L-DOPA kontrolüyle karşılaştırıldığı gibi 21 gün KW-6002'yle (10 mg/kg p.o.) değişmedi veya azalma eğilimi gösterdi. 21. gün KW-6002, tek başına 2.5 mg/kg L-DOPA'yla karşılaştırıldığında L-DOPA'nın yol açtığı diskinezilerde anlamlı azalma sağladı. 21 gün tekrarlanan KW-6002 ve L-DOPA uygulamasından 1 hafta sonra L-DOPA'yla (2.5 mg/kg) birlikte akut KW-6002 (10 mg/kg) uygulamasıyla, L-DOPA'nın yol açtığı diskinezide KW-6002'nin neden olduğu anlamlı azalma gözlemlendi.

Sonuç olarak, bu deneylerin sonuçları KW-6002'nin L-DOPA'nın yol açtığı diskinezileri engellediğini göstermektedir.

Hazırlama Örneği 1: Tabletler

15 Aşağıdaki bileşime sahip tabletler geleneksel bir şekilde hazırlanır.

- KW-6002 (40 g) 286.8 g laktoz ve 60 g patates nişastasıyla karıştırıldıktan sonra 120 g %10 sulu hidroksipropil selüloz çözeltisi ilave edilir. Elde edilen karışım yoğrulur, granüle edilir ve sonra geleneksel bir usulle kurutulur. Granüller inceltiılarak tabletleri yapmak için kullanılan granüller elde edilir. Granüller 1.2 g magnezyum stearatla karıştırıldıktan sonra
- 5 karışım, 8 mm çapında havanelleri olan bir tablet yapma makinesi (Model RT-15, Kikusui) kullanılarak her biri 20 mg etken bileşen içeren tabletler oluşturulur.

Bileşim Tablo 5'te gösterilmektedir.

Tablo 5

Bileşik (I)	20 mg
Laktoz	143.4 mg
Patates Nişastası	30 mg
Hidroksipropil Selüloz	6 mg
Magnezyum Stearat	0.6 mg
	<hr/>
	200 mg

Hazırlama Örneği 2: Kapsüller

- 10 Aşağıdaki bileşime sahip kapsüller geleneksel bir şekilde hazırlanır.

KW-6002 (200 g) 995 g Avicel ve 5 g magnezyum stearatla karıştırılır. Karışım, her biri 120 mg kapasiteye sahip 4 numaralı sert kapsüllere bir kapsül doldurucusu (Model LZ-64, Zanolari) kullanılarak doldurulmak suretiyle her biri 20 mg etken bileşen içeren kapsüller elde edilir.

- 15 Bileşim Tablo 6'da gösterilmektedir.

Tablo 6

Bileşik (I)	20 mg
Avicel	99.5 mg
Magnezyum Stearat	0.5 mg
	<hr/>
	120 mg

Hazırlama Örneği 3: Enjeksiyonlar

Aşağıdaki bileşime sahip enjeksiyonlar geleneksel bir şekilde hazırlanır.

KW-6002 (1 g) 100 g saflaştırılmış soya fasulyesi yağı içinde eritildikten sonra 12 g saflaştırılmış yumurta sarısı lesitini ve 25 g enjeksiyon için gliserin ilave edilir. Elde edilen karışım enjeksiyon için damıtılmış suyla 1,000 ml'ye getirilir, iyice karıştırılır ve geleneksel bir usulle emülsifiye edilir. Oluşan dispersiyon 0.2 µm'lik tek kullanımlık membran filtreler kullanılarak aseptik filtrasyona tabi tutulur ve sonra aseptik olarak 2 ml'lik porsiyonlar halinde cam flakonlara konularak flakon başına 2 mg etken bileşen içeren enjeksiyonlar elde edilir.

Bileşim Tablo 7'de gösterilmektedir.

10

Tablo 7

Bileşik (I)	2 mg
Saflaştırılmış Soya Fasulyesi Yağı	200 mg
Saflaştırılmış Yumurta Sarısı Lesitini	24 mg
Enjeksiyon için Gliserin	50 mg
Enjeksiyon için Damıtılmış Su	1.72 ml
	<hr/>
	2.00 ml

Referans listesi

ABD Patenti No. 5,484,920

ABD Patenti No. 5,543,415

15 ABD Patenti No. 5,565,460

ABD Patenti No. 5,587,378

ABD Patenti No. 5,703,085

WO 92/06976

WO 94/01114

20 WO 98/42711

WO 99/35147

WO 99/43678

- WO 00/13681
- WO 00/13682
- WO 00/17201
- WO 00/69464
- 5 WO 01/02400
- WO 01/02409
- WO 01/17999
- WO 01/40230
- WO 01 /62233
- 10 WO 01/80893
- WO 01/92264
- WO 01/97786
- WO 02/14282
- EP 1054012
- 15 Adler ve diğerleri (1993a) "Vitamin E treatment of tardive dyskinesia" Am. J. Psych. 150:1405-1407
- Adler ve diğerleri (1993b) "Vitamin E in tardive dyskinesia: time course of effect after placebo substitution" Psychopharmacol. Bull. 29:371-374
- Adler ve diğerleri (1999) "Vitamin E treatment for tardive dyskinesia" Arch. Gen. Psych.
- 20 56:836-841
- Akhtar ve diğerleri (1993) "Vitamin E in the treatment of tardive dyskinesia" J. Neural. Transm. Gen. Sect. 92:197-201
- Alexander ve diğerleri (1990) "Functional architecture of basal ganglia circuits: neuronal substrates of processing" Trends Neurosci. 13:266-271
- 25 American College of Neuropsychopharmacology-FDA Task Force (1973) "Neurologic syndromes associated with neuroleptic drug use" N. Engl. J. Med. 289:20-23
- Aoyama ve diğerleri (2000) "Rescue of locomotor impairment in dopamine D2 receptor-deficient mice by an adenosine A2A receptor antagonist" J. Neurosci. 20:5848-5852

- Aoyama ve diğerleri (2002) "Distribution of adenosine A2A receptor antagonist KW-6002 and its effect on gene expression in the rat brain" *Brain Res.* 953:119-25
- Baik ve diğerleri (1995) "Parkinsonian-like locomotor impairment in mice lacking dopamine D2 receptors" *Nature* 377:424-428
- 5 Baldessarini ve Tarsy (1978) "Tardive dyskinesia", *Psychopharmacology: a generation of progress* içinde. Lipton ve diğerleri ed. NY Raven Press, sayfa 995-1004
- Baldessarini (1990) "Drugs and the treatment of psychiatric disorders" Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Gilman ve diğerleri (ed). New York, Pergamon Press, 8. Basım, sayfa 383-435
- 10 Bartholini (1983) "GABA system, GABA receptor agonist and dyskinesia", *Modern problems in pharmacopsychiatry* içinde. Ban ve diğerleri ed. New York: Karger 21:143-154
- Bezard ve diğerleri (2001) "Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia: Potential for new therapies" *Nature Neurosci. Rev.* 577-588
- Bischot ve diğerleri (1993) "Vitamin E in extrapyramidal disorders" *J. Postgrad. Med.*
- 15 39:124-126
- Blum ve Korczyn (1983) "Peptide neurotransmitters and their implications for the treatment of tardive dyskinesia", *Modern problems in pharmacopsychiatry* içinde. Ban ve diğerleri ed. New York: Karger 21:187-95
- Burns ve diğerleri (1986) "Characterization of the A2 adenosine receptor labeled by
- 20 [3H]NECA in rat striatal membranes" *Mol. Pharmacol.* 29:331-346
- Casey (1999) "Tardive dyskinesia and atypical antipsychotic drugs" *Schizophrenia Res.* 35:561-566
- Chen ve diğerleri (2001a) *J. Neurosci.* 21:RC143(1-6)
- Chen ve diğerleri (2001b) "The role of the D2 dopamine receptor (D2R) in A2A adenosine
- 25 receptor (A2AR)-mediated behavioral and cellular responses as revealed by A2A and D2 receptor knockout mice" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98:1970-1975
- Claveria ve diğerleri (1975) "Tardive dyskinesia treated with pimozide" *J. Neurol. Sci.*; 24:393-401.
- Crossman (1990) "A hypothesis on the pathophysiological mechanisms that underlie
- 30 levodopa or dopamine-agonist-induced dyskinesia in Parkinson's disease: implications for

- future strategies in treatment” *Mov. Disord.* 5:100-108
- Dabiri ve diğerleri (1993) “Effectiveness of vitamin E for treatment of long-term tardive dyskinesia” *Am. J. Psych.* 150:1405-1407
- Dabiri ve diğerleri (1994) “Effectiveness of vitamin E for treatment of long-term tardive dyskinesia” *Am. J. Psych.* 151:925-926
- Daly ve diğerleri (1983) “Subclasses of adenosine receptors in the central nervous system: interaction with caffeine and related metilksantins” *Cell. Mol. Neurobiol.* 3:69-80
- Daniel ve diğerleri (1993) “Parkinson’s disease society brain bank, London: overview and research” *J. Neural Transm.* 39(suppl):165-172
- DeLong (1990) “Primate model of movement disorders of basal ganglia origin” *Trends Neurosci.* 13:281-285
- Dixon ve diğerleri (1996) “Tissue distribution of adenosine A2A receptor mRNAs in the rat” *Br. J. Pharmacol.* 118:1461-1468
- Driesens (1988) “Neuroleptic medication facilitates the natural occurrence of tardive dyskinesia. A critical review” *Acta-Psychiatr.-Belg.* 88:195-205
- Duvoisin (1974) “Variations in the 'on-off' phenomenon” *Neurology* 24:431-441
- Egan ve diğerleri (1992) “Treatment of tardive dyskinesia with vitamin E” *Am. J. Psych.* 149:773-777
- Egan ve diğerleri (1997) “Treatment of tardive dyskinesia” *Schiz. Bull.* 23:583-609
- Elkashef ve diğerleri (1990) “Vitamin E in the treatment of tardive dyskinesia” *Am. J. Psych.* 147:505-506
- Fredholm ve diğerleri (1994) “Action of caffeine in the brain with special reference to dependence” *Pharmacol. Rev.* 46:143-156
- Gardos ve diğerleri (1994) “Ten-Year outcome of tardive dyskinesia” *Am. J. Psych.* 151:836-841
- Gelenberg ve diğerleri (1990) “A crossover study of lecithin treatment of tardive dyskinesia” *J. Clin. Psych.* 51:149-153
- Gerfen ve diğerleri (1990) “D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons” *Science* 250:1429-1432

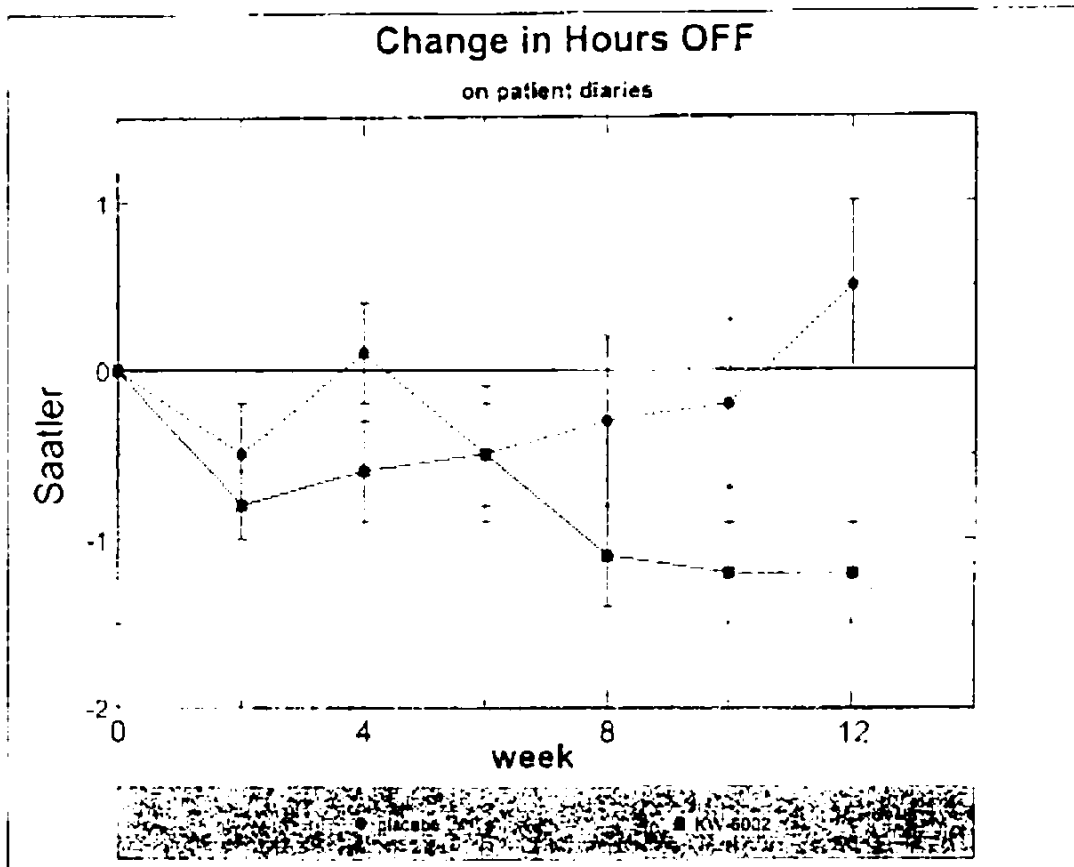
- Gerfen (1992) "The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization in the basal ganglia" *Ann. Rev. Neurosci.* 15:285-320
- Goldberg (1996) "The Use of Vitamin E to Treat People with Tardive Dyskinesia" *J. Clin. Psych.* 57:167-173
- 5 Graybiel (1990) "Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia" *Trends Neurosci.* 13:244-254
- Grondin ve diğerleri (1999) "Antiparkinsonian effect of a new selective adenosine A_{2A} reseptörü antagonisti in MPTP-treated monkeys" *Neurology* 52:1673-1677
- Huang ve diğerleri (1981) "Reserpine and α -metildopa in the treatment of tardive dyskinesia"
- 10 *Psychopharmacology* 73:359-362
- Ikeda ve diğerleri (2002) "Neuroprotection by adenosine A_{2A} receptor blockade in experimental models of Parkinson's disease" *J. Neurochem.* 80:262-270
- Itoh ve diğerleri (1981) "Drug-induced tardive dyskinesia", *Current developments in psychopharmacology içinde.* Essman, Valzelli, ed. Jamaica, NY: Spectrum 93-126
- 15 Jarvis ve diğerleri (1989) "Direct autographic localization of adenosine A₂ receptors in rat brain using the A₂ selective agonist [3H]CGS21680" *Eur. J. Pharmacol.* 168:243-246
- Kanda ve diğerleri (1998a) "Adenosine A_{2A} antagonist: a novel antiparkinsonian agent that does not provoke dyskinesia in parkinsonian monkeys" *Ann. Neurol.* 43:507-513
- Kanda ve diğerleri (2000) "Combined use of the adenosine A_{2A} antagonist KW-6002 with L-
- 20 DOPA or with selective D₁ or D₂ dopamine agonists increases antiparkinsonian activity but not dyskinesia in MPTP-treated monkeys" *Exp. Neurol.* 162:321-327
- Karp ve diğerleri (1981) "Metoclopramide treatment of tardive dyskinesia" *JAMA* 246:1934-1935
- Kase (2001) "New aspects of physiological and pathophysiological functions of adenosine
- 25 A_{2A} receptor in basal ganglia" *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 65:1447-1457
- Klawans ve diğerleri (1980) "Tardive dyskinesia: Review and update" *Am. J. Psych.* 137:900-908
- Kurokawa ve diğerleri (1996) *J. Neurochem.* 66:1882-1888
- Lindroth ve Mopper (1979) "High performance liquid chromatography determination of
- 30 subpicomole amounts of amino acids by precolumn fluorescence derivatization with o-

- phthaldialdehyde” *Analyt. Chem.* 51:1667-1674
- Lohr ve Caligiuri (1996) “A double-blind placebo-controlled study of vitamin E treatment of tardive dyskinesia” *J. Clin. Psych.* 57:167-73
- Lohr ve diğ erleri (1988) “Vitamin E in the treatment of tardive dyskinesia: the possible
5 involvement of free radical mechanisms” *Schiz. Bull.* 14:291-296
- Marsden ve diğ erleri (1982) “Fluctuations in disability in Parkinson's disease: clinical aspects”, Marsden, CD, Fahn S., ed. *Movement disorders içinde.* New York: Butterworth Scientific sayfa 96-122
- McCreadie ve diğ erleri (1994) “The Nithsdale Schizophrenia Surveys. XIV: Plasma lipid
10 peroxide and serum vitamin E levels in patients with and without tardive dyskinesia, and in normal subjects” *Am. J. Psych.* 151:925-926
- Moore ve Bowers (1980) “Identification of a subgroup of tardive dyskinesia patients by pharmacologic probes” *Am. J. Psych.* 137:1202-1205
- Mori ve diğ erleri (1996) “The role of adenosine A2A receptors in regulating GABAergic
15 synaptic transmission in striatal medium spiny neurons” *J. Neurosci.* 16:605-611
- Moss ve diğ erleri (1993) “Buspirone in the treatment of tardive dyskinesia” *J. Clin. Psychopharmacol.* 13:204-209
- Obeso ve diğ erleri (1997) “Basal ganglia physiology - A critical review” *Advances in Neurology* (Obeso ve diğ erleri eds) 74:3-7 Lippincott Raven Publishers, Philadelphia
- Obeso ve diğ erleri (2000) “Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease”
20 *Trends Neurosci.* 23(Ek):S8-S19
- Ochi ve diğ erleri (2000) “Systemic adenosine A2A reseptörü antagonisti decreases GABA release from rat globus pallidus increased by nigrostriatal lesions: A microdialysis study” *Neuroscience* 100:53-62
- Olanow, Watts ve Koller ed.(2001) *An Algorithm (Decision Tree) for the Management of Parkinson's Disease (2001): Treatment Guidelines, Neurology* 56, Ek 5.
25
- Parkinson Çalışma Grubu (1996) “Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP patients requiring levodopa” *Ann. Neurol.* 39:37-45
- Parkinson Çalışma Grubu (2000) “Pramipexole vs. levodopa as initial treatment for
30 Parkinson's disease: a randomized controlled trial” *JAMA* 284:1931-1938

- Rascol ve diğerleri (2000) "A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa" *N. Eng. J. Med.* 342:1484-1491
- Richardson ve diğerleri (1997) "Adenosine A2A receptor antagonists as new agents for the treatment of Parkinson's disease" *Trends Pharmacol. Sci.* 18:338-344
- Schiffmann ve diğerleri (1991a) "Striatal restricted A2 receptor (RDC8) is expressed by enkephalin but not by substance P neurons: an in situ hybridization histochemistry study" *J. Neurochem.* 57:1062-1067
- Schiffmann ve diğerleri (1991b) "Distribution of adenosine A2 receptor mRNA in the human brain" *Neurosci. Lett.* 130:177-181
- Shindou ve diğerleri (2001) "Adenosine A2A receptor enhances GABAA-mediated IPSCs in the rat globus pallidus" *J. Physiol.* 532:423-434
- Shriqui ve diğerleri (1992) "Vitamin E in the treatment of tardive dyskinesia: a double-blind placebo-controlled study" *Am. J. Psych.* 149:391-143
- Shulman ve Weiner (1997) Multiple system atrophy. Watts ve Koller ed. *Movement Disorders: Neurological Principles and Practice* içinde. New York, NY: McGraw-Hill sayfa 297-306
- Tepper ve Haas (1979) "Prevalence of tardive dyskinesia" *J. Clin. Psych.* 40:508-516
- Thaker ve diğerleri (1990) "Clonazepam treatment of tardive dyskinesia: a practical GABA-mimetic strategy" *Am. J. Psych.* 147:445-451
- Uhrbrand ve Faurbye (1960) "Reversible and irreversible dyskinesia after treatment with perphenazine, chlorpromazine, reserpine, ECT therapy" *Psychopharmacologia* 1:408-418
- Watts ve William ed. (1997) *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice.* New York: McGraw-Hill
- Wilbur ve Kulik (1980) "Propranolol for tardive dyskinesia and EPS from neuroleptics: Possible involvement of β -adrenergic mechanisms" *Prog. Neuro-Psychopharmacol.* 4:627-632

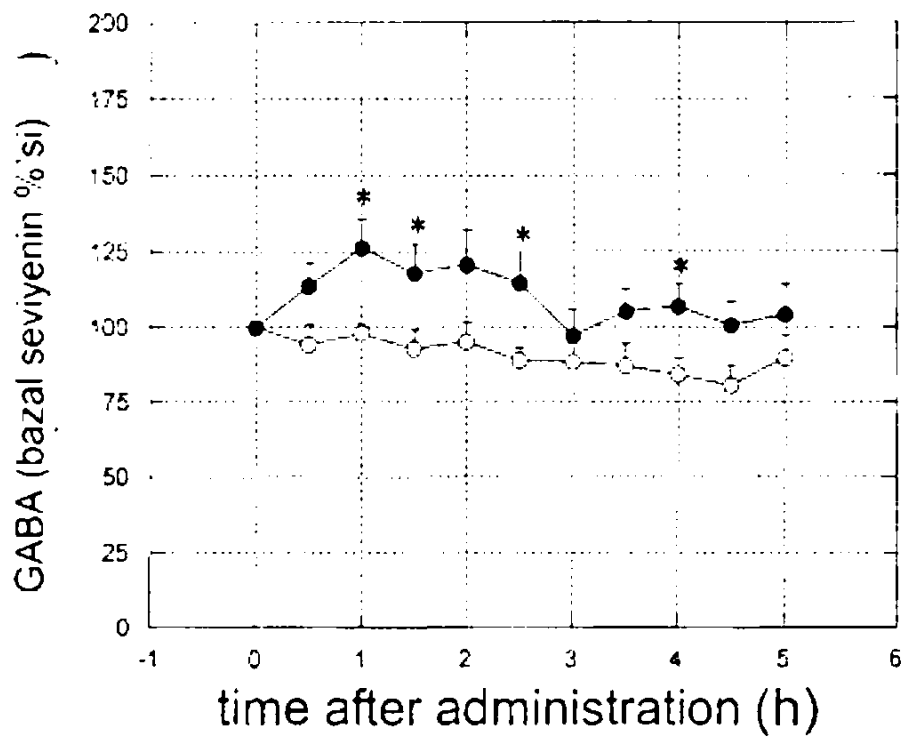
EP 2 942 082 B1

FIGURE 1



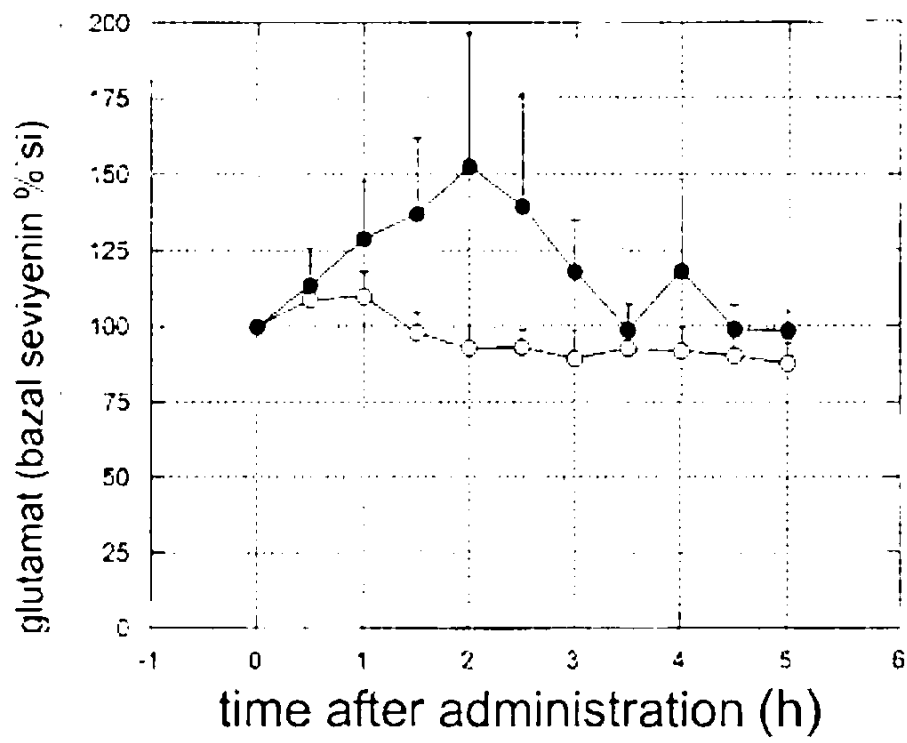
EP 2 942 082 B1

FIGURE 2A



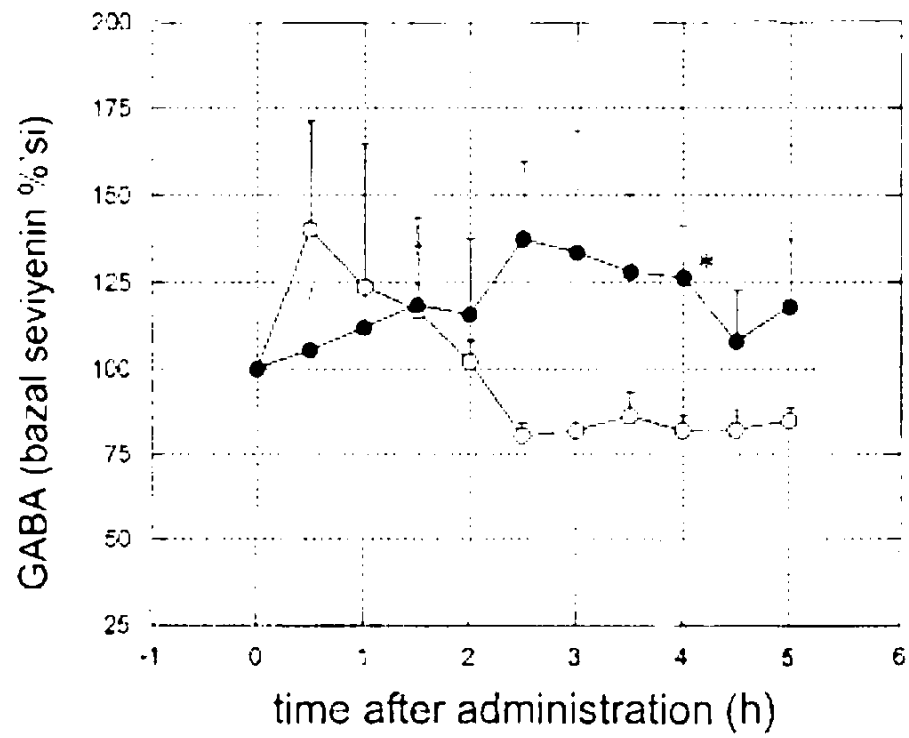
EP 2 942 082 B1

FIGURE 2B



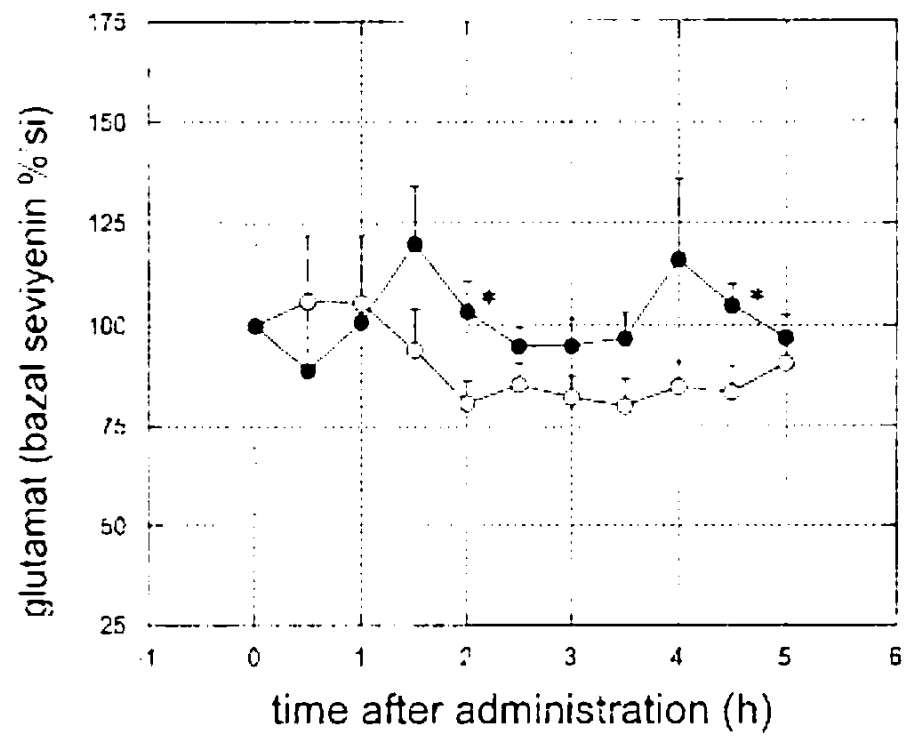
EP 2 942 082 B1

FIGURE 3A



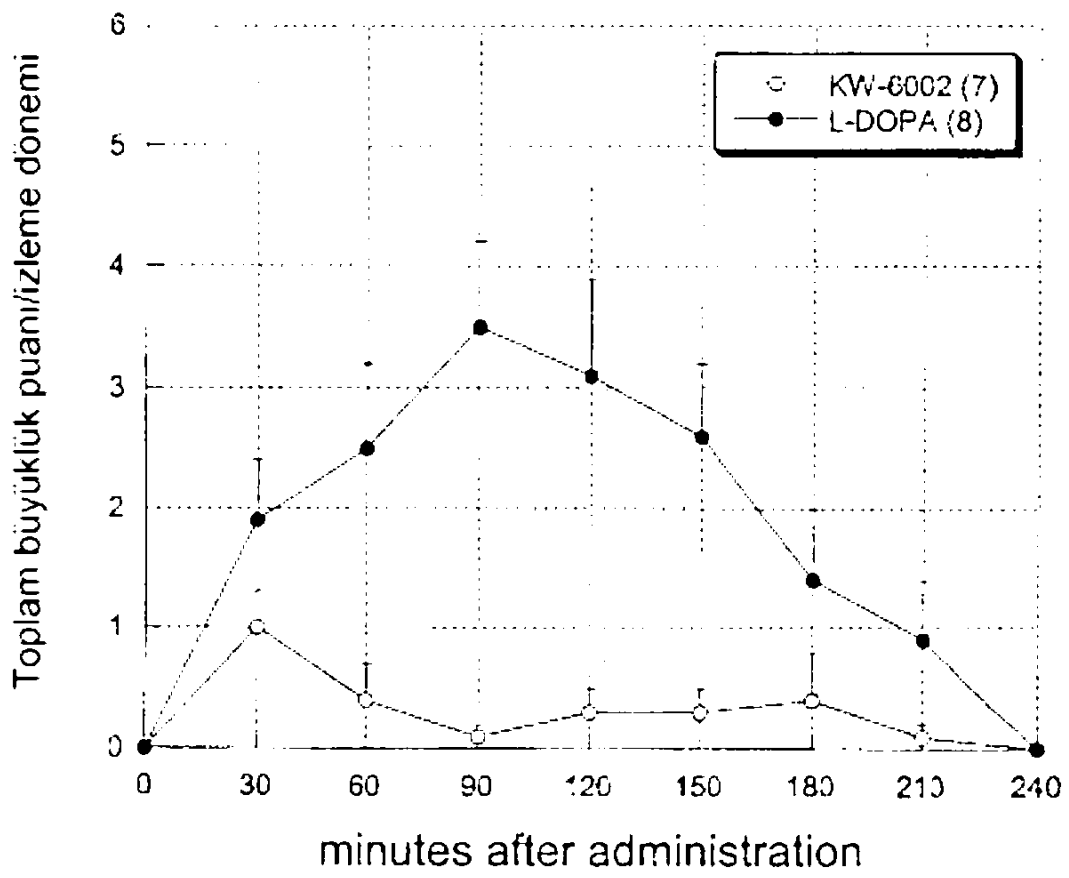
EP 2 942 082 B1

FIGURE 3B



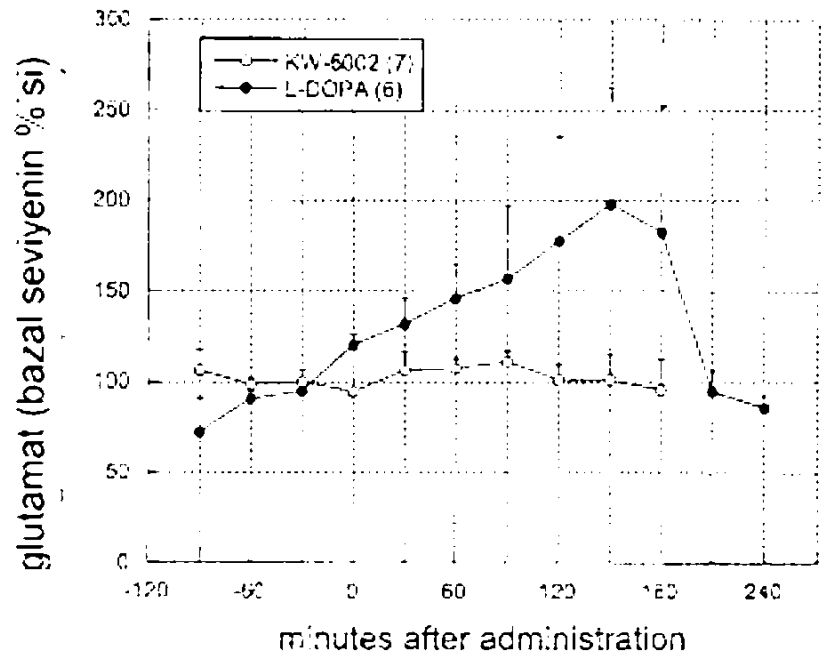
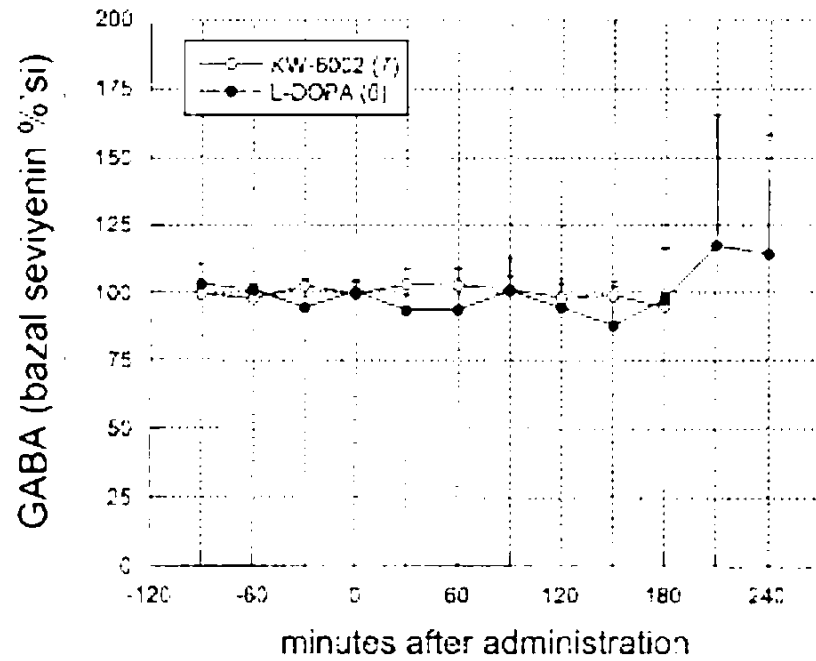
EP 2 942 082 B1

FIGURE 4



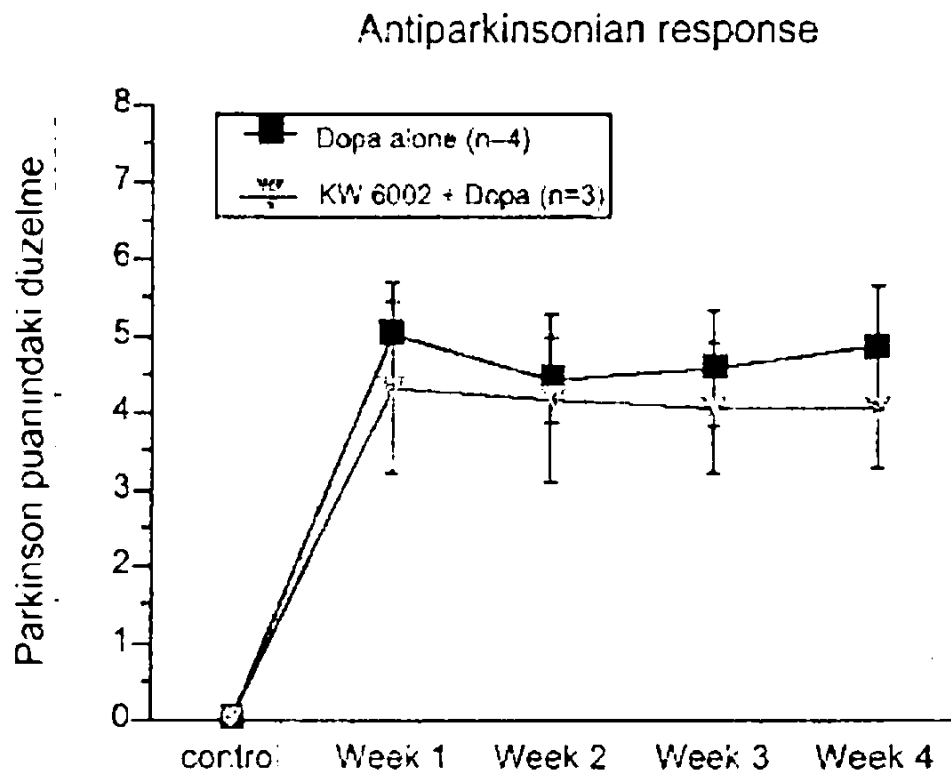
EP 2 942 082 B1

FIGURE 5A (upper), and 5B (lower)



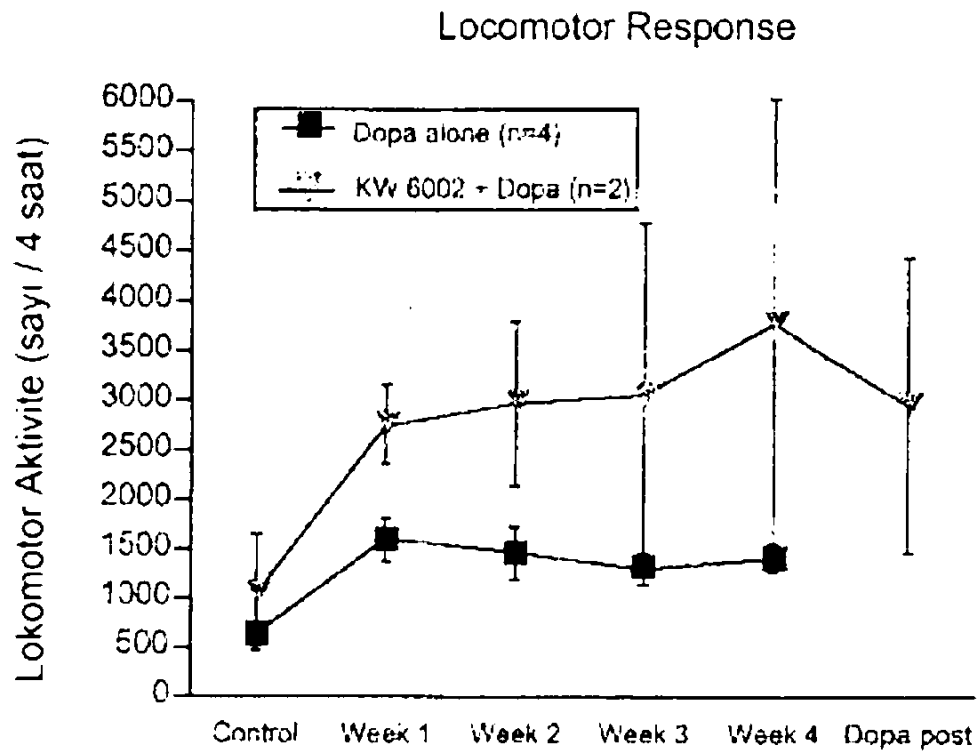
EP 2 942 082 B1

FIGURE 6



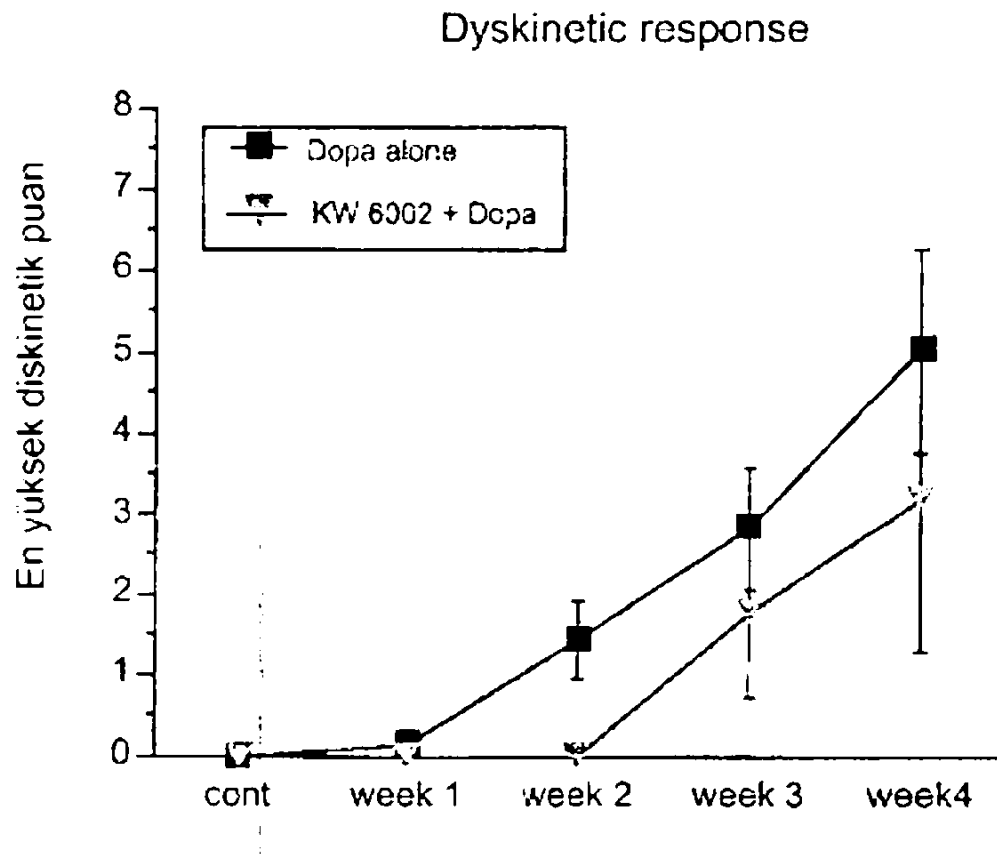
EP 2 942 082 B1

FIGURE 7



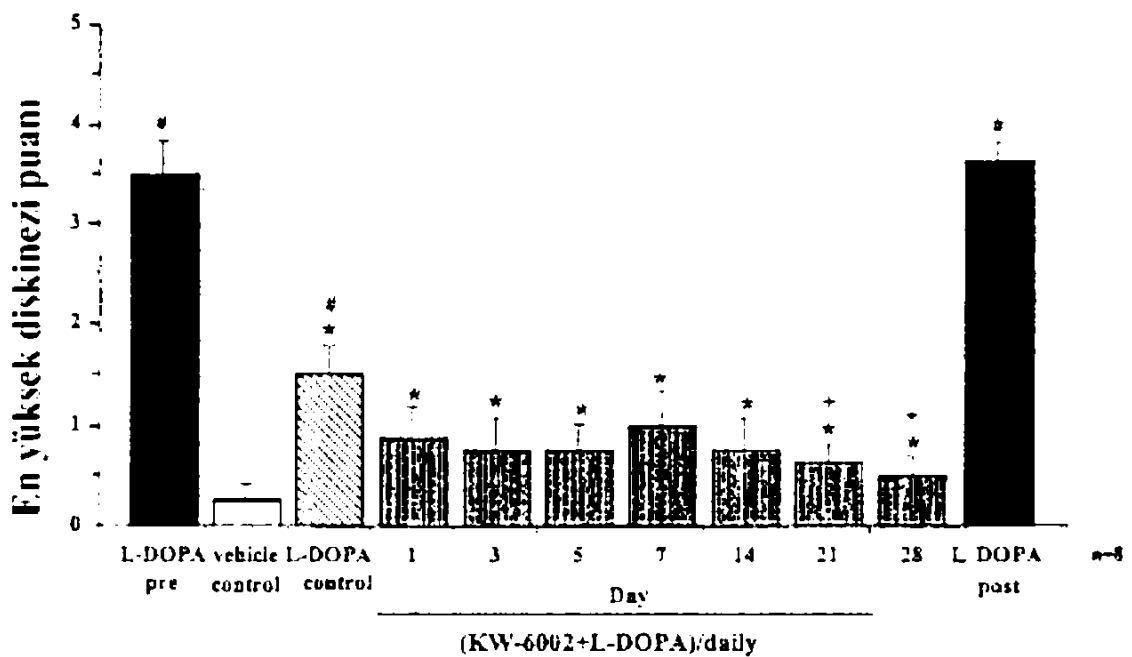
EP 2 942 082 B1

FIGURE 8



EP 2 942 082 B1

FIGURE 9



Each column represents the mean (\pm SEM) of the maximal dyskinesia score (Max dyskinesia score) for 8 animals. # $P < 0.05$ compared with vehicle control * $P < 0.05$ compared with L-DOPA pre (10 mg/kg). † $P < 0.05$ compared with L-DOPA control (2.5 mg/kg).