

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202090221** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2020.04.24

(22) Дата подачи заявки  
2018.07.06

(51) Int. Cl. *A61K 31/4152* (2006.01)  
*A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 9/08* (2006.01)  
*A61P 25/28* (2006.01)

---

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ ЭДАРАВОНА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОПОСРЕДУЕМЫХ  
ОКИСЛИТЕЛЬНЫМ СТРЕССОМ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ**

---

(31) 17180087.3; PCT/EP2018/051097;  
18157678.6

(32) 2017.07.06; 2018.01.17; 2018.02.20

(33) EP

(86) PCT/EP2018/068396

(87) WO 2019/008144 2019.01.10

(71) Заявитель:  
ТРИУЭЙ ТВ001 Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:  
Ван Дер Гест Роналд, Моленар Ситске  
Хике (NL)

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

---

(57) Настоящее изобретение относится к применению жидкого водного раствора эдаравона для лечения опосредуемого окислительным стрессом нейродегенеративного нарушения у пациента-человека, причем указанное лечение включает пероральное введение по меньшей мере один раз в сутки жидкого раствора эдаравона пациенту-человеку для обеспечения суточной дозы 40-120 мг эдаравона в ходе непрерываемого периода по меньшей мере 10 суток. Примеры опосредуемых окислительным стрессом нейродегенеративных нарушений, которые можно лечить таким образом, включают боковой амиотрофический склероз (ALS), рассеянный склероз (MS), церебральную амилоидную ангиопатию (CAA), болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона.

---

**A1**

**202090221**

**202090221**

**A1**

## **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

2420- 560832EA/052

### **ПРИМЕНЕНИЕ ЭДАРАВОНА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОПОСРЕДУЕМЫХ ОКИСЛИТЕЛЬНЫМ СТРЕССОМ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Настоящее изобретение относится к применению 3-метил-1-фенил-2-пиразолин-5-она (эдаравон) для лечения опосредуемых окислительным стрессом нейродегенеративных нарушений у пациентов-людей, причем указанное лечение включает пероральное введение по меньшей мере один раз в сутки жидкого водного раствора эдаравона. Примеры опосредуемых окислительным стрессом нейродегенеративных нарушений, которые можно лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают боковой амиотрофический склероз (ALS), рассеянный склероз (MS), церебральную амилоидную ангиопатию (CAA), болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона.

Кроме того, изобретение относится к фармацевтическому набору, содержащему множество пероральных дозированных единиц, причем каждая дозированная единица содержит либо жидкий водный раствор эдаравона, либо состав в форме частиц, содержащий эдаравон.

### **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОМУ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ**

Окислительный стресс возникает в результате изменения равновесия между образованием активных форм кислорода (ROS) и их устранением вместе с неспособностью биологической системы устранить или репарировать повреждение, которое вызвано эффектом ROS на многие клеточные пути. Окислительный стресс может быть либо причиной, либо следствием митохондриальной дисфункции, поскольку окислительный метаболизм в митохондриях приводит к образованию ROS. Нейроны являются особенно уязвимыми к нарушениям окислительно-восстановительной регуляции вследствие их большого размера и высокого потребления кислорода.

Является широко признанным, что ROS играют ключевые роли в нормальной функции головного мозга и патологии в контексте неврологических заболеваний. Полагают, что окислительный стресс является важным при нейродегенеративных заболеваниях, включая ALS, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и MS. Косвенные данные посредством мониторинга биомаркеров, таких как активные формы кислорода и продукция активных форм азота, антиоксидантной защиты, указывают на то, что окислительный стресс вовлечен в патогенез этих заболеваний. Более того, окислительный стресс в совокупности с нарушением митохондриального дыхания и митохондриальным повреждением связывают с вышеупомянутыми нейродегенеративными заболеваниями.

ALS представляет собой нейродегенеративное нарушение, которое поражает как верхние двигательные нейроны, расположенные в головном мозге, так и нижние двигательные нейроны, расположенные в спинном мозге и стволе головного мозга. Дегенерация верхних двигательных нейронов, как правило, вызывает мышечную

спастичность, в то время как дегенерация нижних двигательных нейронов вызывает мышечную слабость, атрофию мышц и подергивания. Как окислительный стресс, так и митохондриальная дисфункция, являются известными патофизиологическими механизмами, играющими роль в ALS.

Ранние симптомы ALS, как правило, включают слабость мышц рук, плеч, ног или ступней, вызывающую слабость или спастичность в этих частях тела. Это заболевание также может проявлять себя в мышцах, контролирующих речь или глотание, что приводит к затруднению жевания, речи, глотания и дыхания. По мере прогрессирования заболевания оно распространяется на другие части тела, что приводит к прогрессирующей мышечной слабости и параличу. Пациенты с ALS в конечном итоге утрачивают их способность начинать и контролировать все произвольные движения, и нервно-мышечная дыхательная недостаточность приводит к затруднению дыхания во все большей степени. Ранние симптомы и развитие заболевания варьируются между индивидуумами.

Чувствительные нервы и автономная нервная система остаются непораженными, оставляя слух, зрение, осязание и вкус интактными, также как и произвольные мышцы, такие как мышцы, которые контролируют сердцебиение, функцию желудочно-кишечного тракта, кишечника и мочевого пузыря. Когнитивная функция, как правило, также остается непораженной.

Возраст большинства людей, у которых развивается ALS, составляет от 40 до 70 лет, однако заболевание также может возникнуть в более молодом возрасте. Было обнаружено, что частота встречаемости возрастает с возрастом. Хотя ALS классифицируют как редкое заболевание, он является наиболее частой болезнью двигательного нейрона. Приблизительно у одного или двух из 100000 человек развивается ALS каждый год, в то время как оцененная частота встречаемости ALS составляет приблизительно два случая на 100000 населения, причем эти цифры растут вследствие старения популяции.

Paspe Cruz (Edaravone (Radicava) A Novel Neuroprotective Agent for the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis, Drug Forecast, January (2018); 43(1), 25-28) описывает, что рилузол, первое одобренное FDA средство для лечения этого заболевания, обеспечивает ограниченную пользу для пациентов. Позднее эдаравон, мощное не содержащее пиразолона улавливающее свободные радикалы средство и антиоксидант, был одобрен FDA для лечения ALS. Эдаравон доступен в качестве прозрачной бесцветной жидкости, предоставляемой в качестве стерильного инъекционного раствора, для внутривенной (в/в) инфузии в полипропиленовом пакете, содержащем 30 мг эдаравона в 100 мл изотонического раствора. Рекомендованная доза эдаравона составляет 60 мг, вводимые посредством в/в инфузии за 60 минут один раз в сутки в течение 14 суток в качестве начального курса лечения, после которых следует период без введения лекарственного средства, составляющий 14 суток. Последующие курсы лечения состоят в дозировании один раз в сутки на протяжении 10 суток в периодах из 14 суток, после каждого из которых следует период без введения лекарственного средства, составляющий 14 суток.

Болезнь Альцгеймера (AD) представляет собой хроническое нейродегенеративное заболевание, которое обычно начинается медленно и усугубляется с течением времени. Она является причиной от 60% до 70% случаев деменции. Окислительный стресс участвует в развитии болезни Альцгеймера путем способствования отложению A $\beta$ , гиперфосфорилирования тау и последующей утраты синапсов и нейронов. Jiao et al. (Edaravone alleviates Alzheimer's disease-type pathologies and cognitive deficits, Proc Natl Acad Sci USA, April 21 (2015); 112(16), 5225-5230) описывают исследование, в котором эдаравон вводили мышам APP/PS1. Эдаравон в заметной степени ослаблял когнитивные эффекты, что отражалось снижением латентности выхода при тестировании на платформе и увеличением количества пересечений кольца в ходе зондового испытания. Пероральный прием эдаравона также значительно снижал нагрузку бляшками A $\beta$  в гиппокампе и неокортексе. Уровни A $\beta$  в головном мозге также значительно снижались посредством перорального приема.

Болезнь Паркинсона (PD) представляет собой хроническое прогрессирующее неврологическое заболевание, которое ассоциировано с предпочтительной потерей дофаминергических нейронов в компактной части черного вещества (SNc) головного мозга, более низкими уровнями дофамина в полосатом теле и появлением внутринеурональных включений, называемых тельцами Леви и нейритами, содержащими агрегаты  $\alpha$ -синуклеина. Точная этиология заболевания все еще неясна, однако митохондриальная дисфункция, нейровоспаление и факторы внешней среды все в большей степени признаются ключевыми факторами дофаминергической нейрональной чувствительности при PD, как при семейных, так и при спорадических формах заболевания. В обоих случаях полагают, что окислительный стресс является частым основополагающим механизмом, который приводит к клеточной дисфункции и в итоге к клеточной смерти.

Растет понимание того что прогрессирование заболевания при рассеянном склерозе (MS) не только ассоциировано с аутоиммунной деграцией миелина, но также с аксональной денерацией, и накапливающиеся данные указывают на то, что окислительный стресс играет основную роль в патогенезе MS. Увеличенные уровни биомаркеров окислительного стресса и/или сниженные уровни мочевой кислоты, природного вещества, улавливающего пероксинитрит, наблюдаются в крови и CSF пациентов с MS. ROS и RNS, образованные макрофагами, вовлечены в качестве медиаторов демиелинизации и аксонального повреждения как в экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (EAE, общепризнанная модель на животных для исследования MS), так и MS.

Церебральная амилоидная ангиопатия (CAA) представляет собой частое нарушение, вызываемое отложением A $\beta$  в стенке мелких артериальных сосудов головного мозга, что приводит к кровоизлиянию в мозг, ишемии и инфаркту. Активные формы кислорода являются ключевыми факторами, вносящими вклад в образование CAA, индуцируемую CAA дисфункцию сосудов и связанное с CAA микрокровоизлияние.

Пероральное введение эдаравона в различных формах было исследовано в исследованиях на животных *in vivo*.

Hayashi et al. (Efficacy of Edaravone, a Free Radical Scavenger, on Left Ventricular Function and Structure in Diabetes Mellitus, *J Cardiovasc Pharmacol.*, June (2003); 41(6), 923-929) описывают исследование, в котором эдаравон перорально вводили в дозе 10, 30 и 100 мг/кг самцам крыс Wistar и проводили измерение концентрации в плазме (243 нг/мл, 1314 нг/мл и 10999 нг/мл, соответственно).

Sato et al. (A Novel Administration Route of Edaravone - II: Mucosal Absorption of Edaravone from Edaravone/Hydroxypropyl-Beta-Cyclodextrin Complex Solution Including L - Cysteine and Sodium Hydrogen Sulfite, *Pharmacology* (2010); 85, 88-94) исследовали фармакокинетику эдаравона, когда комплексный раствор эдаравон/гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин (HP $\beta$ CD), включающий L-цистеин (L-Cys) и гидросульфит натрия (SHS), вводили внутривенно, ректально и через слизистую оболочку полости рта крыс Wistar. Биодоступность при введении через слизистую оболочку полости рта, ректальном и пероральном введении составляла приблизительно 100, 63,5 и 26,6%, соответственно.

В CN 101 953 832 описана пероральная фармацевтическая композиция, содержащая циклодекстрин в комбинации с эдаравоном. В примерах китайской патентной заявки описаны таблетки, капсулы и гранулы, содержащие комплекс циклодекстрин-эдаравон. В примерах, кроме того, описано исследование биодоступности, которое проводили у крыс SD. Результаты показывают, что по сравнению с внутривенным введением, пероральная биодоступность эдаравона не в комплексе составляла приблизительно 5,8%, в то время как пероральная биодоступность протестированных комплексов циклодекстрин-эдаравон находилась в диапазоне 56-65%.

Rong et al. (Hydroxypropyl-Sulfobutyl- $\beta$ -Cyclodextrin Improves the Oral Bioavailability of Edaravone by Modulating Drug Efflux Pump of Enterocytes, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (2013), DOI 10.1002/jps.23807, 1-13) описывают исследование, в котором изучали эффект гидроксипропил-сульфобутил- $\beta$ -циклодекстрина на биодоступность и всасывание эдаравона в кишечнике. Было обнаружено, что включение комплекса эдаравон-циклодекстрин повышало растворимость эдаравона в воде и повышало биодоступность эдаравона у крыс. В таблице 2 этой статьи показано, что при дозе 27 мг/кг абсолютная биодоступность ( $F_{abs}$ ) перорально вводимого "простого" эдаравона (суспендированного в 0,5% СМС-Na) составляла только 5,23% (по сравнению со 100% биодоступностью внутривенно вводимого эдаравона). В таблице 2 дополнительно показано, что пероральная биодоступность может повышаться более чем в 10 раз путем образования комплекса эдаравона с циклодекстрином.

Jiao et al. (Edaravone alleviates Alzheimer's disease-type pathologies and cognitive deficits, *Proc Natl Acad Sci USA*, April 21 (2015); 112(16), 5225-5230) описывают исследование, в котором эдаравон перорально вводили мышам APP/PS1 в дозе 33,2 мг/кг/д в возрасте от 3 до 12 месяцев. Исходя из фармакокинетического результата биодоступность перорального эдаравона составляла 38% при в/в доставке.

Parikh et al. (Development of a novel oral delivery system of edaravone for enhancing bioavailability, *International Journal of Pharmaceutics*, (2016); 515, 490-500) описывают разработку пероральной системы доставки эдаравона. Авторы описывают новую систему пероральной доставки эдаравона (NODS), которая состоит из смеси лабрасола и кислой водной системы, оптимизированной на основе испытания растворимости и стабильности. Система доставки NODS содержала 30 мг/мл эдаравона. Пероральную доступность *in vivo* системы доставки NODS исследовали у взрослых крыс с использованием дозы 30 мг эдаравона на кг массы тела. Было обнаружено, что пероральная биодоступность системы доставки NODS была в 5,7 раз выше, чем у суспензии эдаравона, содержащей 30 мг/мл эдаравона и 0,5% натрия карбоксиметилцеллюлозы (см. таблицу 2).

Parikh et al. (Development of a novel oral delivery system of edaravone for enhancing bioavailability, *International Journal of Pharmaceutics*, (2016); 515, 490-500) описывают исследование, целью которого было обеспечение возможности перорального применения эдаравона посредством разработки наносистемы на липидной основе (LNS). Компоненты LNS, включая масло, поверхностно-активные вещества и дополнительные поверхностно-активные вещества, выбирали, исходя из их потенциала максимизировать солубилизацию в жидкостях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), снижать глюкуронидацию и повышать трансмембранную проницаемость. Была получена жидкая LNS (L-LNS) в форме микроэмульсии, содержащая Capryol™ PGMC (Oil), Cremophor® RH 40:Labrasol® :TPGS 1000 (1:0,8:0,2) (поверхностно-активное вещество) и Transcutol® P (дополнительное поверхностно-активное вещество). Было обнаружено, что пероральная биодоступность L-LNS (в дозе 30 мг/кг массы тела) была практически в 11 раз более высокой, чем у суспензии эдаравона, содержащей 30 мг/мл эдаравона и 0,5% натрия карбоксиметилцеллюлозу (таблица 3).

### **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Неожиданно было открыто, что известный способ лечения опосредуемых окислительным стрессом нейродегенеративных нарушений путем внутривенной инфузии эдаравона может быть заменен введением по меньшей мере один раз в сутки жидкого раствора эдаравона для обеспечения суточной дозы 40-120 мг эдаравона. Пероральная доза эдаравона, используемая для лечения в соответствии с настоящим изобретением, имеет тот же порядок величины, что и внутривенная доза 60 мг эдаравона в сутки, которая рекомендована для лечения ALS.

Было обнаружено, что пероральная биодоступность водных растворов эдаравона у человека является неожиданно высокой и что после перорального введения водного раствора эдаравона эдаравон всасывается неожиданно быстро. Неожиданно авторы изобретения открыли, что перорально вводимый эдаравон метаболизируется по существу тем же путем, что и внутривенно вводимый эдаравон. В обоих случаях основная часть эдаравона метаболизируется в сульфат и глюкуронидные конъюгаты, а также соотношение, в котором образуются сульфат и глюкуронидные конъюгаты, является очень сходным.

Пероральное лечение ALS и других опосредуемых окислительным стрессом нейродегенеративных нарушений эдаравоном в соответствии с настоящим изобретением обеспечивает несколько преимуществ. Во-первых, в отличие от известного внутривенного введения, оно не требует введения медицинским специалистом. Во-вторых, данное лечение не требует планирования периодов без введения лекарственного средства. Наконец, пациенты обычно предпочитают пероральное введение над внутривенным введением.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическому набору, содержащему множество пероральных дозированных единиц, причем каждая дозированная единица содержит герметичный контейнер, содержащий 20-150 мл жидкого водного раствора эдаравона, где общее количество эдаравона, содержащегося в жидком растворе эдаравона в каждой дозированной единице находится в диапазоне 40-120 мг.

Кроме того, предусматривается фармацевтический набор, содержащий множество дозированных единиц, причем каждая дозированная единица содержит 0,5-6 г состава эдаравона в форме частиц, где общее количество эдаравона, содержащегося в составе эдаравона в форме частиц в каждой дозированной единице, находится в диапазоне 40-120 мг, более предпочтительно в диапазоне 60-110 мг и наиболее предпочтительно в диапазоне 70-100 мг.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Таким образом, настоящее изобретение относится к жидкому водному раствору эдаравона для применения для лечения опосредуемого окислительным стрессом нейродегенеративного нарушения у пациента-человека, причем указанное лечение включает пероральное введение по меньшей мере один раз в сутки жидкого раствора эдаравона пациенту человека для обеспечения суточной дозы 40-120 мг эдаравона в ходе непрерываемого периода по меньшей мере 10 суток.

Термин "эдаравон", как используют в рамках изобретения, относится к веществу 3-метил-1-фенил-2-пиразолин-5-ону, включая его фармацевтически приемлемые соли.

Суточная доза эдаравона, упомянутая в настоящем описании, относится к количеству эквивалента эдаравона. Термин "эквивалент эдаравона", как используют в рамках изобретения, относится к количеству эдаравона (3-метил-1-фенил-2-пиразолин-5-он), которое содержится в данном количестве соли эдаравона.

Термин "опосредуемое окислительным стрессом нейродегенеративное нарушение", как используют в рамках изобретения, относится к нейродегенеративному нарушению, которое по меньшей мере частично опосредуется окислительным стрессом. Иными словами, нейродегенеративное нарушение, кроме того, может опосредоваться одним или несколькими другими медиаторами помимо окислительного стресса.

Термин "лечение", как используют в рамках изобретения, охватывает как терапевтическое, так и паллиативное лечение.

Лечение в соответствии с настоящим изобретением может включать один или несколько периодов выходных, когда эдаравон не вводят. Предпочтительно, жидкий

раствор эдаравона вводят по меньшей мере один раз в сутки для предоставления суточной дозы 40-120 мг эдаравона в ходе непрерываемого периода по меньшей мере 4 недель, более предпочтительно по меньшей мере 8 недель, еще более предпочтительно по меньшей мере 12 недель.

Жидкий раствор эдаравона предпочтительно вводят перорально для лечения опосредуемого окислительным стрессом нейродегенеративного нарушения, выбранного из бокового амиотрофического склероза (ALS), рассеянного склероза (MS), церебральной амилоидной ангиопатии (CAA), болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона. Лечение по настоящему изобретению является особенно пригодным для лечения ALS, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, и особенно для лечения ALS.

В соответствии с особенно предпочтительным вариантом осуществления жидкий раствор эдаравона по настоящему изобретению не содержит какого-либо нерастворенного эдаравона.

Лечение ALS в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно включает введение один раз в сутки или два раза в сутки жидкого раствора эдаравона. Наиболее предпочтительно, лечение включает введение один раз в сутки жидкого раствора эдаравона.

Жидкий раствор эдаравона предпочтительно перорально вводят пациенту-человеку в количестве, обеспечивающем 0,5-2,5 мг эдаравона на кг массы тела в сутки. Еще более предпочтительно жидкий раствор эдаравона вводят в количестве, обеспечивающем 0,8-2,2 мг эдаравона на кг массы тела в сутки, наиболее предпочтительно в количестве, обеспечивающем 1,0-2,0 мг эдаравона на кг массы тела в сутки.

Эдаравон предпочтительно присутствует в жидком растворе эдаравона в концентрации 0,5-3 мг/мл, более предпочтительно 0,8-2,5 мг/мл, наиболее предпочтительно 1-2,5 мг/мл.

Предпочтительно, жидкий раствор эдаравона вводят перорально пациенту-человеку в количестве 30-150 мл. Более предпочтительно, жидкий раствор эдаравона перорально вводят в количестве 40-120 мл, наиболее предпочтительно в количестве 50-110 мл.

При лечении по настоящему изобретению жидкий раствор эдаравона предпочтительно вводят перорально в количестве, обеспечивающем 60-110 мг эдаравона в сутки, наиболее предпочтительно 70-100 мг эдаравона в сутки.

Жидкий раствор эдаравона, как правило, содержит по меньшей мере 85 масс.% воды. Более предпочтительно, жидкий раствор эдаравона содержит по меньшей мере 90 масс.% воды, наиболее предпочтительно по меньшей мере 95 масс.% воды.

В соответствии с особенно предпочтительным вариантом осуществления лечение ALS по настоящему изобретению замедляет прогрессирование заболевания.

В другом предпочтительном варианте осуществления лечения по настоящему изобретению пациент-человек голодает в течение по меньшей мере 1 часа перед пероральным введением жидкого раствора эдаравона.



В соответствии с особенно предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения жидкий раствор эдаравона, который перорально вводят пациенту-человеку, получают в пределах 3 часов перед пероральным введением путем смешения состава эдаравона в форме частиц, содержащего эдаравон, с водной жидкостью, предпочтительно путем смешения сухого состава эдаравона в форме частиц с водой.

Вышеупомянутый состав эдаравона в форме частиц содержит подщелачивающее средство, более предпочтительно подщелачивающее средство выбрано из оксидов и гидроксидов щелочных металлов; оксидов и гидроксидов щелочноземельных металлов;  $Al(OH)_3$ ;  $Fe_2O_3$ ; солей слабых органических и слабых неорганических кислот, щелочных аминов; щелочных аминокислот и их комбинаций. Оксиды и гидроксиды щелочных металлов предпочтительно выбирают из  $NaOH$ ,  $KOH$ ,  $LiOH$  и их комбинаций. Оксиды и гидроксиды щелочноземельных металлов предпочтительно выбирают из  $Ca(OH)_2$ ,  $CaO$ ,  $Mg(OH)_2$ ,  $MgO$  и их комбинаций. Соли слабых органических и слабых неорганических кислот предпочтительно выбирают из карбонатов, бикарбонатов, боратов, карбоксилатов (например, лактат, цитрат, ацетат, формиат и оксалат), фосфатов, сульфатов и их комбинаций. Щелочные амины предпочтительно выбирают из трис(гидроксиметил)аминометана, этаноламина, диэтанолamina, триэтанолamina, N-метилглюкамина, глюкозамина, этилендиамина, диэтиламина, триэтиламина, изопропиламина, диизопропиламина, аммиака и их комбинаций. Щелочные аминокислоты предпочтительно выбраны из аргинина, гистидина, лизина и их комбинаций. Было обнаружено, что скорость, с которой эдаравон растворяется в воде, существенно возрастает в присутствии подщелачивающего средства, особенно при дозировании в водной жидкости в концентрациях, эквивалентных по меньшей мере 0,3 грамма эдаравона на литр.

Состав эдаравона в форме частиц при добавлении к деминерализованной воде при  $25^{\circ}C$  в концентрации, эквивалентной концентрации эдаравона 1,4 г/л, предпочтительно обеспечивает раствор, имеющий значение pH, которое по меньшей мере на 0,5 единиц pH, более предпочтительно по меньшей мере на 1 единицу pH выше pH раствора, имеющего ту же концентрацию эдаравона и состоящего исключительно из эдаравона и деминерализованной воды.

Жидкий раствор эдаравона, который получают смешением состава эдаравона в форме частиц с водной жидкостью, предпочтительно имеет pH в диапазоне от 6,0 до 9,0, более предпочтительно в диапазоне от 6,5 до 8,8, более предпочтительно в диапазоне от 6,8 до 8,5.

Помимо эдаравона и воды, жидкий раствор эдаравона может содержать один или несколько дополнительных компонентов. Примеры таких дополнительных компонентов включают антиоксиданты, регуляторы pH, консерванты и хлорид натрия.

Жидкий раствор эдаравона по настоящему изобретению предпочтительно не содержит комплекс включения эдаравон-циклодекстрин.

Другой аспект изобретения относится к фармацевтическому набору, содержащему

множество пероральных дозированных единиц, причем каждая дозированная единица содержит герметичный контейнер, содержащий 20-150 мл жидкого водного раствора эдаравона, где общее количество эдаравона, содержащегося в жидком растворе эдаравона в каждой дозированной единице, находится в диапазоне 40-120 мг, более предпочтительно в диапазоне 60-110 мг и наиболее предпочтительно в диапазоне 70-100 мг.

Предпочтительно, жидкий водный раствор эдаравона в пероральной дозированной единице представляет собой жидкий раствор эдаравона, как определено в настоящем описании выше.

Набор по настоящему изобретению предпочтительно содержит по меньшей мере 5, более предпочтительно по меньшей мере 10 и наиболее предпочтительно по меньшей мере 14 пероральных дозированных единиц, содержащих жидкий раствор эдаравона.

Герметичные контейнеры в наборе по настоящему изобретению предпочтительно содержат в каждом случае 25-50 мл жидкого раствора эдаравона.

Жидкий раствор эдаравона в герметичных контейнерах предпочтительно является не изотоническим. Как правило, жидкий раствор эдаравона в закрытых контейнерах имеет осмолярность менее 250 мосм/л, более предпочтительно менее 180 мосм/л.

В соответствии с особенно предпочтительным вариантом осуществления набор содержит письменные инструкции по введению один раз в сутки жидкого раствора эдаравона, необязательно после разбавления водной жидкостью, пациентам-людям, страдающим от ALS.

Другой аспект изобретения относится к фармацевтическому набору, содержащему множество пероральных дозированных единиц, причем каждая дозированная единица содержит 0,5-6 г, предпочтительно 0,8-5 г, более предпочтительно 1-4 г состава эдаравона в форме частиц, где общее количество эдаравона, содержащееся в составе эдаравона в форме частиц в каждой дозированной единице находится в диапазоне 40-120 мг, более предпочтительно в диапазоне 60-110 мг и наиболее предпочтительно в диапазоне 70-100 мг.

Набор по настоящему изобретению предпочтительно содержит по меньшей мере 7, более предпочтительно по меньшей мере 14 и наиболее предпочтительно по меньшей мере 28 пероральных дозированных единиц, содержащих состав эдаравона в форме частиц.

Состав эдаравона в форме частиц предпочтительно содержит 15-200 мг/г, более предпочтительно 20-150 мг/г эдаравона.

В соответствии с особенно предпочтительным вариантом осуществления набор содержит письменные инструкции по пероральному введению один раз в сутки состава эдаравона в форме частиц после растворения в водной жидкости пациентам-людям, страдающим от ALS.

Кроме того, изобретение проиллюстрировано в следующих неограничивающих примерах.

## **ПРИМЕРЫ**

**Пример 1**

Рандомизированное перекрестное исследование с однократной дозой с двумя периодами проводили на 18 здоровых мужчинах и женщинах.

Индивидуумам вводили:

- 140 мг эдаравона (п/о) в форме 100 мл свежеприготовленного раствора, содержащего 1,5 грамма сухого состава, представленного в таблице 1.

- 60 мг эдаравона (в/в, 60 минут) с использованием двух ампул Radicut® (30 мг эдаравона в 20 мл раствора)

**Таблица 1**

	масс. %
Эдаравон (микронизированный)	9,3
Маннит	56,8
Ортофосфат натрия	33,3
Лаурилсульфат натрия	0,5
Итого	100,0

Взятие образцов крови проводили непосредственно до и с регулярными интервалами после введения, и определяли концентрацию эдаравона в плазме для каждого образца. Усредненные результаты этих измерений представлены в таблице 2. Параметры, указывающие на относительную биодоступность, представлены в таблице 3.

**Таблица 2**

Время (ч)	Концентрация эдаравона в плазме (нг/мл)	
	пероральное введение (140 мг)	в/в инфузия (60 мг)
До	0	0
0,083	1197	n.d.
0,17	2358	380
0,25	2627	n.d.
0,5	1806	713
1	689	990
1,5	354	321
2	203	n.d.
4	68	42
6	24	14
8	13	8
10	9	5

n.d.: не определено

Таблица 3

	Пероральное введение	В/в инфузия
$T_{max}$ (ч)	0,25	1
$C_{max}$ (нг/мл)	2936	1030
$AUC_{last}$ (ч.нг/мл) <sup>1</sup>	2389	1292
$AUC_{0-inf}$ (ч.нг/мл) <sup>2</sup>	2413	1304

<sup>1</sup>  $AUC_{last}$  представляет собой площадь под кривой концентрация в плазме-время от момента введения до последней поддающейся определению концентрации в плазме

<sup>2</sup>  $AUC_{0-inf}$  представляет собой площадь под кривой концентрация в плазме-время от момента введения до (экстраполированной) бесконечности.

Эти результаты показывают, что перорально вводимый эдаравон демонстрирует быстрое всасывание с пиковыми максимальными концентрациями, достигаемыми приблизительно через 15 мин после введения, и демонстрирует высокую системную биодоступность ( $F_{abs}=79\%$ ) по сравнению с в/в инфузией.

### Пример 2

Исследование, описанное в примере 1, повторяли, вновь с использованием 18 здоровых мужчин и женщин. На этот раз помимо общей концентрации эдаравона в плазме также определяли концентрации неметаболизированного эдаравона и двух метаболитов эдаравона (конъюгат сульфата эдаравона и конъюгат глюкуронида эдаравона).

Усредненные результаты этих измерений представлены в таблицах 4, 5 и 6.

Таблица 4

Время (ч)	Концентрация эдаравона в плазме (нг/мл)	
	Пероральное введение (140 мг)	в/в инфузия (60 мг)
До	0	0
0,083	1530	n.d.
0,17	2761	373
0,25	3060	n.d.
0,5	2003	696
1	762	943
1,5	388	298
2	228	n.d.
4	63	36
6	24	13
8	13	7
10	8	5

n.d.: не определено

**Таблица 5**

	<b>Пероральное введение</b>	<b>в/в инфузия</b>
$T_{max}$ (ч)	0,23	1
$C_{max}$ (нг/мл)	3531	943
$AUC_{last}$ (ч.нг/мл) <sup>1</sup>	2564	1216
$AUC_{0-inf}$ (ч.нг/мл) <sup>2</sup>	2569	1211

<sup>1</sup>  $AUC_{last}$  представляет собой площадь под кривой концентрация в плазме-время от момента введения до последней поддающейся определению концентрации в плазме

<sup>2</sup>  $AUC_{0-inf}$  представляет собой площадь под кривой концентрация в плазме-время от момента введения до (экстраполированной) бесконечности.

**Таблица 6**

	<b>Соотношение конъюгата и исходного лекарственного средства (<math>AUC_{last}</math>)<sup>1</sup></b>	
	<b>пероральное введение (n=18)</b>	<b>в/в инфузия (n=18)</b>
Неконъюгированный	1	1
Конъюгат сульфата	9,5±2,8	9,9±2,7
Конъюгат глюкуронида	1,8±0,8	1,4±1,0

<sup>1</sup> Соотношение вычисляют с использованием  $AUC_{last}$  (ч.мкМоль/л)

Эти результаты показывают, что перорально вводимый эдаравон демонстрирует быстрое всасывание с пиковыми максимальными концентрациями, достигаемыми приблизительно через 14 мин после введения, и демонстрирует хорошую системную биодоступность ( $F_{abs}=93\%$ ) по сравнению с в/в инфузией.

Не было обнаружено признаков относительного вклада метаболизма в желудочно-кишечном тракте с общим профилем метаболизма в плазме для эдаравона, поскольку не наблюдали увеличения относительного вклада (одного из) конъюгатов вскоре после перорального введения (по сравнению с внутривенным введением). Более того, соотношение сульфата и глюкуронида конъюгата и исходного лекарственного средства было сходным после внутривенного и перорального введения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Жидкий водный раствор эдаравона для применения в лечении опосредуемого окислительным стрессом нейродегенеративного нарушения у пациента-человека, причем указанное лечение включает пероральное введение по меньшей мере один раз в сутки жидкого раствора эдаравона пациенту-человеку для обеспечения суточной дозы 40-120 мг эдаравона в ходе непрерываемого периода по меньшей мере 10 суток.

2. Жидкий раствор эдаравона для применения в лечении по п. 1, где жидкий раствор эдаравона вводят перорально пациенту-человеку в количестве, обеспечивающем 0,5-2,5 мг эдаравона на кг массы тела в сутки.

3. Жидкий раствор эдаравона для применения в лечении по п.1 или 2, где жидкий раствор эдаравона содержит 0,5-3 мг/мл эдаравона.

4. Жидкий раствор эдаравона для применения в лечении по любому из предшествующих п.п., где жидкий раствор эдаравона вводят перорально пациенту-человеку в количестве 30-150 мл.

5. Жидкий раствор эдаравона для применения в лечении по любому из предшествующих п.п., где жидкий раствор эдаравона перорально вводят пациенту-человеку в количестве, обеспечивающем 60-100 мг эдаравона в сутки.

6. Жидкий раствор эдаравона для применения в лечении по любому из предшествующих п.п., где жидкий раствор эдаравона перорально вводят пациенту-человеку один раз в сутки или два раза в сутки.

7. Жидкий раствор эдаравона для применения в лечении по любому из предшествующих п.п., где опосредуемое окислительным стрессом нейродегенеративное нарушение выбрано из бокового амиотрофического склероза (ALS), рассеянного склероза (MS), церебральной амилоидной ангиопатии (CAA), болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

8. Жидкий раствор эдаравона для применения в лечении по любому из предшествующих п.п., где жидкий раствор эдаравона получают перед пероральным введением путем смешения сухого состава эдаравона в форме частиц, содержащего эдаравон, с водной жидкостью.

9. Жидкий раствор эдаравона для применения в лечении по любому из предшествующих п.п., где жидкий раствор эдаравона не содержит комплекс включения эдаравон-циклодекстрин.

10. Фармацевтический набор, содержащий множество дозированных единиц, причем каждая дозированная единица содержит герметичный контейнер, содержащий 20-150 мл жидкого водного раствора эдаравона, где общее количество эдаравона, содержащегося в жидком растворе эдаравона в каждой дозированной единице находится в диапазоне 40-120 мг.

11. Фармацевтический набор по п.10, где жидкий раствор эдаравона является неизотоническим.

12. Фармацевтический набор по п.10 или 11, где набор содержит письменные

инструкции по введению один раз в сутки жидкого раствора эдаравона, необязательно после разбавления водной жидкостью, пациентам-людям, страдающим от ALS.

13. Фармацевтический набор, содержащий множество пероральных дозированных единиц, причем каждая дозированная единица содержит 0,5-6 мг состава эдаравона в форме частиц, где общее количество эдаравона, содержащегося в составе эдаравона в форме частиц в каждой дозированной единице, находится в диапазоне 40-120 мг.

14. Фармацевтический набор по п.13, где состав эдаравона в форме частиц содержит 15-200 мг/г эдаравона.

15. Фармацевтический набор по п.13 или 14, где набор содержит письменные инструкции по пероральному введению один раз в сутки состава эдаравона в форме частиц после растворения в водной жидкости пациентам-людям, страдающим от ALS.

По доверенности

## Измененная формула по ст. 34 РСТ

1. Жидкий водный раствор эдаравона для применения в лечении опосредуемого окислительным стрессом нейродегенеративного нарушения у пациента-человека, причем указанное лечение включает пероральное введение по меньшей мере один раз в сутки по меньшей мере 30 мл жидкого раствора эдаравона пациенту-человеку для обеспечения суточной дозы 40-120 мг эдаравона в ходе непрерываемого периода по меньшей мере 10 суток, причем указанный жидкий раствор эдаравона содержит по меньшей мере 85% воды и 0,5-3 мг/мл эдаравона.

2. Жидкий раствор эдаравона для применения в лечении по п.1, где жидкий раствор эдаравона вводят перорально пациенту-человеку в количестве, обеспечивающем 0,5-2,5 мг эдаравона на кг массы тела в сутки.

3. Жидкий раствор эдаравона для применения в лечении по п.1 или 2, где жидкий раствор эдаравона содержит 0,8-2,5 мг/мл эдаравона.

4. Жидкий раствор эдаравона для применения в лечении по любому из предшествующих п.п., где жидкий раствор эдаравона вводят перорально пациенту-человеку в количестве 30-150 мл.

5. Жидкий раствор эдаравона для применения в лечении по любому из предшествующих п.п., где жидкий раствор эдаравона перорально вводят пациенту-человеку в количестве, обеспечивающем 60-100 мг эдаравона в сутки.

6. Жидкий раствор эдаравона для применения в лечении по любому из предшествующих п.п., где жидкий раствор эдаравона перорально вводят пациенту-человеку один раз в сутки или два раза в сутки.

7. Жидкий раствор эдаравона для применения в лечении по любому из предшествующих п.п., где опосредуемое окислительным стрессом нейродегенеративное нарушение выбрано из бокового амиотрофического склероза (ALS), рассеянного склероза (MS), церебральной амилоидной ангиопатии (CAA), болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

8. Жидкий раствор эдаравона для применения в лечении по любому из предшествующих п.п., где жидкий раствор эдаравона получают перед пероральным введением путем смешения сухого состава эдаравона в форме частиц, содержащего эдаравон, с водной жидкостью.

9. Жидкий раствор эдаравона для применения в лечении по любому из предшествующих п.п., где жидкий раствор эдаравона не содержит комплекс включения эдаравон-циклодекстрин.

10. Фармацевтический набор, содержащий множество дозированных единиц, причем каждая дозированная единица содержит герметичный контейнер, содержащий 20-150 мл жидкого водного раствора эдаравона, причем указанный жидкий раствор эдаравона содержит по меньшей мере 85 масс.% воды и 0,5-3 мг/мл эдаравона, где общее количество эдаравона, содержащегося в жидком растворе эдаравона в каждой дозированной единице, находится в диапазоне 40-120 мг.



11. Фармацевтический набор по п.10, где жидкий раствор эдаравона является неизотоническим.

12. Фармацевтический набор по п.10 или 11, где набор содержит письменные инструкции по введению один раз в сутки жидкого раствора эдаравона, необязательно после разбавления водной жидкостью, пациентам-людям, страдающим от ALS.

13. Фармацевтический набор, содержащий множество пероральных дозированных единиц, причем каждая дозированная единица содержит

0,5-6 мг состава эдаравона в форме частиц, где общее количество эдаравона, содержащегося в составе эдаравона в форме частиц в каждой дозированной единице находится в диапазоне 40-120 мг; и

письменные инструкции по пероральному введению один раз в сутки состава эдаравона в форме частиц после растворения в водной жидкости пациентам-людям, страдающим от ALS.

14. Фармацевтический набор по п.13, где состав эдаравона в форме частиц содержит 15-200 мг/г эдаравона.

По доверенности