

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192961 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.01.20

(51) Int. Cl. A61K 31/4704 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.04.30

(54) РЕБАМИПИД ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИИ
СИНУКЛЕИНОПАТИЙ

(31) 19020318.2
(32) 2019.04.30
(33) EP
(86) PCT/EP2020/062120
(87) WO 2020/221892 2020.11.05
(88) 2020.12.24

(71) Заявитель:
СКВЕАР ПАУЭР ЛТД (GB)

(74) Представитель:
Пантюшина Е.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение обеспечивает ребамипид для применения в способе профилактики и/или лечения синуклеинопатии, в частности болезни Паркинсона. В частности, ребамипид применяется для профилактики и/или лечения синуклеинопатии у человека, страдающего повышенной кишечной проницаемостью, или у человека, подверженного риску повышенной кишечной проницаемости.

202192961

A1

A1

202192961

Ребапимид для применения в профилактике и/или лечении синуклеинопатий

Область техники, к которой относится изобретение

- 5 Данное изобретение относится к ребамипиду для применения в профилактике и/или лечении синуклеинопатий, в частности у субъекта, страдающего от или подверженного риску повышенной кишечной проницаемости.

Уровень техники

10

Синуклеинопатии — это нейродегенеративные расстройства, ассоциированные с наличием телец Леви, образованных агрегатами альфа-синуклеина в нейронах головного мозга. Известно, что олигомеры и агрегаты альфа-синуклеина способствуют гибели нейронов, при этом данный механизм влияет преимущественно на дофамин-
15 зависимые нейроны. Однако существуют и другие механизмы гибели нейронов, которые относятся к синуклеинопатиям, таким как болезнь Паркинсона, включая окислительный стресс, агрегацию белков, снижение митохондриальной активности, дисфункции протеасомальной и лизосомальной систем.

- 20 Альфа-синуклеин — это белок неизвестной функции, который в основном обнаруживается в нервной ткани. Он обнаружен в нейронах головного мозга, а также в энтеральной нервной системе. Альфа-синуклеин — это по своей природе неупорядоченный белок; предполагается, что он содержит смесь неструктурированных конформеров альфа-спирали и богатых бета-листами конформеров в равновесии.
25 Агрегация альфа-синуклеина и формирование телец Леви связаны с увеличением доли бета-конформеров (Kingwell K. (2017) *Nat Rev Drug Discov*; 16(6):371–373).

- Было предложено несколько отправных точек альфа-синуклеинопатий. Первоначальная патология может возникать в мозговом стволе или лимбической
30 системе, а затем антероградно распространяться от центральной нервной системы (ЦНС) к периферической нервной системе (ПНС). В качестве альтернативы, заболевание может возникать в синапсах периферической нервной системы и впоследствии поражать головной мозг. С этой точки зрения обонятельная луковица

обычно является одной из первых областей тела, где накапливаются агрегаты альфа-синуклеина, что позволяет предположить, что она может служить точкой входа для патогенов или точкой доступа для внешних поражений, которые могут запустить патологические изменения, ведущие к агрегации альфа-синуклеина, который затем может распространяться по мозгу через обонятельные пути (Rey NL et al. (2018) *Neurobiol. Dis*; 109:226-248). Это согласуется с тем фактом, что нарушение обоняния — распространенный симптом среди пациентов с болезнью Паркинсона, часто за годы предшествующий появлению классических двигательных дефицитов. Однако, также было сделано предположение, что агрегированный альфа-синуклеин, образованный в энтеральной нервной системе, может попадать в головной мозг через блуждающий нерв и вызывать образование телец Леви или участвовать в нем (Holmqvist S et al. (2014) *Acta Neuropathol*; 128(6):805-820).

Было обнаружено, что один из механизмов неправильной укладки альфа-синуклеина, который запускает формирование агрегатов, может быть связан с крошечными дефектами кишечной стенки, которые иногда называют повышенной проницаемостью кишечника, включая субклиническое хроническое воспаление (воспаление слабой степени) стенки кишечника (Perez-Pardo P. et al. (2017) *Curr Behav Neurosci Rep*; 4(4):361–368, Perez-Pardo P. et al. (2017) *Eur J Pharmacol*; 817:86–95). Эти данные также подтверждаются тем фактом, что часть пациентов с болезнью Паркинсона в течение многих лет до начала заболевания страдает хроническим запором и гастропарезом, которые являются типичными проявлениями мелких дефектов кишечной стенки — повышенной кишечной проницаемости. Однако существует ряд других механизмов, вызывающих неправильную укладку альфа-синуклеина, включая, например, мутации гена, кодирующего альфа-синуклеин, или отсутствие шаперонов, предотвращающих патологическую неправильную укладку.

Следовательно, в недавних статьях сделано предположение, что синуклеинопатии, такие как болезнь Паркинсона или деменция с тельцами Леви, на самом деле могут состоять из нескольких подтипов с разной этиологией и местом возникновения, что приводит к разделению фенотипов, направленных в первую очередь на ЦНС и направленных в первую очередь на ПНС. В последнем случае агрегация альфа-

синуклеина может инициироваться в энтеральный нервной системе или в вегетативной ПНС.

Текущее лечение болезни Паркинсона — наиболее распространенной синуклеинопатии — сосредоточено на добавлении дофамина (леводопы — предшественника дофамина), агонистов дофамина и ингибиторов МАО-В, предотвращающих метаболизм дофамина. По оценкам, сейчас в мире живет около 10 миллионов человек с болезнью Паркинсона. Желательно предоставление дополнительных вариантов лечения или, еще лучше, профилактики болезни Паркинсона и дальнейших альфа-синуклеинопатий, чтобы отсрочить или предотвратить начало заболевания, а также принять меры в отношении соответствующих групп пациентов.

Ребамипид, который химически представляет собой 2-[(4-хлорбензоил)амино]-3-(2-оксо-1Н-хинолин-4-ил)пропановую кислоту, используется для лечения гастрита и гастродуоденальных язв. Его механизм действия связан с защитой слизистой оболочки, удалением свободных радикалов и временной активацией генов, кодирующих циклооксигеназу-2. Недавно было описано, что он смягчает нарушения митохондриальной функции и биоэнергетики с альфа-синуклеиновой патологией в модели 6-ОНДА-индуцированного гемипаркинсона у крыс (Mishra A, Krishnamurthy S. (2019) *Neurotox Res*; 35(3):542-562).

Раскрытие изобретения

В рамках данного изобретения авторы обнаружили, что ребамипид способен предотвратить и/или уменьшить развитие синуклеинопатий. Авторы обнаружили на животных моделях болезни Паркинсона, что активный ингредиент способен предотвращать агрегацию альфа-синуклеина, и таким образом, предотвращает развитие синуклеинопатий. Предполагаемый механизм действия, вероятно, основан на способности ребамипида индуцировать выработку муцина в кишечнике, подавлять воспаление и восстанавливать функцию плотных контактов эпителиальных клеток. Это приводит к восстановлению кишечника и его правильному функционированию, что приводит к снижению проницаемости кишечной стенки, что, в свою очередь, не

позволяет нежелательным посторонним веществам попадать в сам организм, где они запускают процессы, приводящие к неправильной укладке альфа-синуклеина и его агрегации в энтеральной нервной системе. Поскольку передача этих агрегатов в головной мозг через блуждающий нерв приводит к появлению телец Леви и началу болезни Паркинсона, предотвращение их образования за счет нормализации кишечной проницаемости представляет собой перспективную стратегию лечения альфа-синуклеинопатий, останавливая их на начальном этапе.

Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает ребамипид для применения в способе профилактики и/или лечения синуклеинопатии. В предпочтительном варианте осуществления изобретение обеспечивает ребамипид для применения в способе профилактики синуклеинопатии.

Синуклеинопатии — это расстройства, вызванные агрегатами альфа-синуклеина, образующими тельца Леви. В частности, синуклеинопатии включают в себя болезнь Паркинсона, деменцию с тельцами Леви и мультисистемную атрофию. В предпочтительном варианте осуществления синуклеинопатия — это болезнь Паркинсона.

«Ребамипид» в контексте настоящего описания должен включать все формы этого активного ингредиента, такие как безводная форма, гидратированная или сольватированная форма (например, полугидратная форма), кристаллические формы; и их фармацевтически приемлемые соли.

Под «профилактикой» или «превентивным лечением» следует понимать предотвращение или отсрочку начала заболевания.

Под «лечением» следует понимать терапию, которая способна замедлить, остановить или обратить заболевание. Также подразумевается, что оно включает в себя уменьшение или облегчение симптомов заболевания, такие как улучшение когнитивных функций. Под «замедлением» болезни подразумевается замедление ее развития, при отсутствии возможности полностью остановить или обратить ее вспять, тогда как под «прекращением» болезни подразумевается способность полностью

остановить ее развитие. Поскольку ребамипид блокирует дальнейшую агрегацию альфа-синуклеина, кажется вполне вероятным, что организм сможет справиться с тельцами Леви, образовавшимися до начала лечения, что приведет к частичному или полному излечению от болезни Паркинсона.

5

Одной из особенностей является то, что настоящее изобретение обеспечивает способ профилактики и/или лечения синуклеинопатий, таких как болезнь Паркинсона, путем введения фармацевтически эффективной дозы ребамипида субъекту, нуждающемуся в таком лечении. Субъектом предпочтительно является субъект-человек, в частности человек, страдающий повышенной кишечной проницаемостью, или человек, подверженный риску повышенной кишечной проницаемости. Кроме того, настоящее изобретение также включает использование ребамипида в производстве лекарственного средства для профилактики и/или лечения синуклеинопатии, такой как болезнь Паркинсона, в частности у человека, страдающего повышенной кишечной проницаемостью, или человека, подверженного риску повышенной кишечной проницаемости.

Одной из особенностей является то, что настоящее изобретение обеспечивает ребамипид для применения в способе профилактики и/или лечения синуклеинопатии у человека, страдающего повышенной кишечной проницаемостью, или у человека, который подвержен риску повышенной кишечной проницаемости, например, из-за семейного анамнеза или под воздействием условий или веществ, вызывающих повышенную кишечную проницаемость. В частности, предпочтительно, чтобы ребамипид применялся в способе профилактики синуклеинопатии, особенно в способе профилактики болезни Паркинсона, у человека, страдающего повышенной кишечной проницаемостью, или у человека, подверженного риску повышенной кишечной проницаемости.

Одной из особенностей изобретения является то, что ребамипид предназначается для применения в способе лечения синуклеинопатии, замедляющем их развитие, у человека, находящегося на начальной или ранней стадии синуклеинопатии и страдающего повышенной кишечной проницаемостью, или у человека, подверженного

рisku повышенной кишечной проницаемости. Под лечением, замедляющим развитие, следует понимать задержку, замедление или остановку развития синуклеинопатии.

5 «Повышенная кишечная проницаемость» используется здесь как термин, обозначающий малые дефекты кишечной стенки, включая дефекты, вызванные субклиническим хроническим воспалением (воспаление слабой степени) стенки кишечника. Эти дефекты кишечной стенки могут проявляться, например, в виде хронического запора или гастропареза. Повышенную кишечную проницаемость можно диагностировать с помощью специальных тестов, таких как тест на лактулозу и
10 маннитол (тест LAMA; например, Sequeira IR et al. (2014) *PLoS One*; 9 (6): e99256), тест A-1-AT или тест на зонулин. Обычно под повышенной кишечной проницаемостью понимают проницаемость кишечной стенки для частиц, имеющих радиус более 4 ангстрем.

15 Вещества, вызывающие повышенную кишечную проницаемость, включают в себя нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), такие как ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, напроксен, кетопрофен, фенопрофен, флурбипрофен, диклофенак, кеторолак, этодолак, индометацин, толметин, пироксикам и селективные COX-2 ингибиторы, такие как целекоксиб и эторикоксиб; спирт;
20 никотин; пищевые добавки; антибиотики; химиотерапевтические препараты. Таким образом, одновременное или последовательное совместное введение ребамипида с нестероидными противовоспалительными препаратами, химиотерапевтическими средствами или антибиотиками может предотвратить или отсрочить возникновение синуклеинопатий, вызванных введением этих лекарственных препаратов.
25 Профилактическое применение ребамипида также может быть полезно людям, злоупотребляющим алкоголем, никотином или другими препаратами. Термин «злоупотребление», используемый в настоящем описании, включает в себя любое потребление, которое не является необходимым по медицинским причинам и приводит к зависимости и/или ухудшению здоровья, включая слабое воспаление стенки
30 кишечника.

Условия, вызывающие повышенную кишечную проницаемость, связаны со стрессом, несбалансированным питанием, бактериальными, вирусными или паразитарными

инфекциями и различными видами лечения. К таким условиям, в частности, относятся стресс-индуцированный гастрит, пищевая интоксикация, дисбаланс холевых кислот, секреция HCl и пепсина желудочного сока, неинфекционная диарея, лучевая терапия, химиотерапия, инфекционное или постинфекционное нарушение слизистой оболочки ЖКТ, дисбактериоз (например, вызванная лечением антибиотиками).

Человек, страдающий повышенной кишечной проницаемостью, обычно страдает по меньшей мере от одного из следующих условий: слабое воспаление стенки кишечника, хронический запор или гастропарез.

Одной из особенностей изобретения является то, что ребамипид предназначается для применения в способе профилактики и/или лечения синуклеинопатии, такой как болезнь Паркинсона, у человека практически не имеющего двигательных симптомов синуклеинопатии и/или практически не имеющего агрегатов альфа-синуклеина в спинномозговой жидкости. Двигательные симптомы синуклеинопатий хорошо известны и включают в себя тремор, ригидность, постуральную неустойчивость и брадикинезию. Термин «практически не имеющий агрегатов альфа-синуклеина» означает, что агрегаты альфа-синуклеина не могут быть обнаружены в образце спинномозговой жидкости, например методом циклической амплификации с неправильной укладкой белка (PMCA), который основан на способности положительных образцов засеивать агрегацию рекомбинантного альфа-синуклеина. В другом аспекте человек, подлежащий лечению, — это человек, имеющий агрегаты альфа-синуклеина в энтеральной нервной системе (ЭНС) и/или страдающий по меньшей мере от одного из следующих условий: слабое воспаление стенки кишечника, хронический запор или гастропарез. Агрегаты альфа-синуклеина в ЭНС могут быть обнаружены различными способами, такими как иммуногистохимия или PMCA, выполняемые на образце биопсии желудочно-кишечного тракта.

В терапевтических показаниях, описанных в настоящем изобретении, ребамипид может предпочтительно применяться в пероральных лекарственных формах, таких как таблетки, капсулы, драже, гранулы, микрогранулы (саше), таблетки или пленки, диспергируемые в полости рта, подъязычные таблетки, измельченные таблетки, пероральные растворы, пероральные суспензии, сиропы, жидкости и средства для

полоскания рта; или в ректальных лекарственных формах, таких как суппозитории и клизмы. Предпочтительно пероральная лекарственная форма, такая как таблетки, капсулы, драже и гранулы, может быть формой с энтеросолюбильным высвобождением, таким как энтеросолюбильное пролонгированное высвобождение или энтеросолюбильное контролируемое высвобождение.

Лекарственные формы могут содержать по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбранное из наполнителей, склеивающих, смазывающих, скользящих веществ, агентов, способствующих разрыхлению/набуханию, солюбилизаторов, энтеросолюбильных агентов, мукоадгезивных компонентов, агентов пролонгированного высвобождения, консервантов, покрытий и красителей. Такие вспомогательные вещества известны в технологии приготовления лекарственных средств, и специалист в данной области способен выбрать подходящие вспомогательные вещества для соответствующих лекарственных форм.

Подходящие способы приготовления лекарственных форм и композиций включают в себя процессы влажной грануляции или сухой грануляции активного ингредиента с вспомогательными веществами и компонентами или прямой гомогенизации активного ингредиента с вспомогательными веществами и компонентами.

Наполнители предпочтительно могут быть выбраны из сахаридных спиртов (таких как маннит, сорбит, ксилит), лактозы, крахмала, прежелатинизированного крахмала, целлюлозы, силикатированной целлюлозы, гидрофосфата кальция, фосфата кальция, сахарозы и сульфата кальция. Наполнители могут предпочтительно присутствовать в количестве от 5 до 90 мас. % по отношению к общей массе композиции.

Склеивающие вещества можно предпочтительно выбирать из крахмала, прежелатинизированного крахмала, повидона, коповидона, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, этилцеллюлозы, целлюлозы. Склеивающие вещества могут предпочтительно присутствовать в количестве от 1 до 20 мас. % по отношению к общей массе композиции.

Смазывающие вещества предпочтительно могут быть выбраны из стеарата магния, стеарата кальция, стеариновой кислоты, полиэтиленгликоля и стеарилфумарата натрия. Смазывающие вещества могут предпочтительно присутствовать в количестве до 5 мас. % по отношению к общей массе композиции.

5

Скользкие вещества предпочтительно могут быть выбраны из диоксида кремния, талька и лаурилсульфата натрия. Скользящие вещества могут предпочтительно присутствовать в количестве от 0,5 до 10 мас. % по отношению к общей массе композиции.

10

Агенты, способствующие набуханию и/или разрыхлению, могут предпочтительно быть выбраны из кросповидона, коповидона, повидона, кроскармеллозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, крахмала, прежелатинизированного крахмала, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, натрий карбоксиметилкрахмала.

15

Агенты, способствующие набуханию и/или разрыхлению, могут предпочтительно присутствовать в количестве от 1 до 50 мас. % по отношению к общей массе композиции.

20

Солюбилизаторы предпочтительно могут быть выбраны из полоксамера, лаурилсульфата натрия, полисорбата, полиоксилированных олеиновых глицеридов, моностеарата глицерина и циклодекстринов. Солюбилизаторы могут предпочтительно присутствовать в количестве до 30 мас. % по отношению к общей массе композиции.

25

Энтеросолюбильные агенты могут быть предпочтительно выбраны из фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, поли(метакриловая кислота-со-метилметакрилат)а, фталата ацетата целлюлозы, поли(винилацетатфталата), сложных эфиров алевритовой кислоты. Энтеросолюбильные агенты могут предпочтительно присутствовать в количестве от 2 до 40 мас. % по отношению к общей массе композиции.

30

Мукоадгезивные компоненты предпочтительно могут быть выбраны из альгината пропиленгликоля, альгината натрия, альгината кальция, альгината калия, гидроксипропилметилцеллюлозы, кармеллозы натрия, полиакриловой кислоты, полиэтиленоксида, повидона и коповидона. Мукоадгезивные компоненты могут

предпочтительно присутствовать в количестве от 5 до 70 мас. % по отношению к общей массе композиции.

Агенты пролонгированного высвобождения предпочтительно могут быть выбраны из целлюлозы и простых эфиров целлюлозы, таких как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, метилцеллюлоза, поливинилацетат, альгиновая кислота, альгинат пропиленгликоля, альгинат натрия, альгинат кальция, альгинат калия, полиметакрилаты, гуаровая камедь, ксантановая камедь, каррагинан, касторовое масло, пчелиный воск, карнаубский воск, пальмитостеарат глицерина, моностеарат глицерина, бегенат глицерина, стеариловый спирт, полиакриловая кислота. Агенты пролонгированного высвобождения могут предпочтительно присутствовать в количестве от 5 до 70 мас. % по отношению к общей массе композиции.

Пероральная лекарственная композиция в некоторых вариантах осуществления может дополнительно содержать фармацевтически приемлемый компонент, способный образовывать диоксид углерода при контакте с желудочным соком, такой компонент предпочтительно может быть выбран из карбонатов и гидрокарбонатов щелочных металлов и щелочноземельных металлов; и предпочтительно может присутствовать в количестве от 1 до 50 мас. % по отношению к общей массе композиции.

Типичная суточная доза ребамипида может составлять от 1 до 5000 мг для среднего человека (вес 70 кг), более предпочтительно от 50 до 2500 мг, еще более предпочтительно от 100 до 1000 мг и наиболее предпочтительно от 300 до 500 мг. При расчете суточной дозы с учетом массы тела человека типичная доза составляет от 15 мкг/кг/день до 70 мг/кг/день, более предпочтительно от 750 мкг/кг/день до 35 мг/кг/день, еще более предпочтительно от 1,5 мг/кг/день до 15 мг/кг/день и наиболее предпочтительно от 4 мг/кг/день до 7 мг/кг/день.

При введении композиции с немедленным высвобождением ребамипида, суточная доза обычно делится на несколько доз, которые вводятся отдельно. Суточная доза может быть разделена на от двух до шести отдельных доз, принимаемых дважды в день

или три раза в день, или четыре раза в день, или пять раз в день, или шесть раз в день. В предпочтительном варианте осуществления суточная доза делится на три отдельные дозы, вводимые три раза в день, например, доза 100 мг вводится 3 раза в день. Альтернативно, всю суточную дозу можно принять сразу, особенно если она находится

5 в форме препарата с пролонгированным высвобождением, например, доза 300 мг вводится один раз в сутки.

Примеры осуществления изобретения

- 10 Болезнь Паркинсона (БП) — это нейродегенеративное заболевание, связанное с потерей дофаминергических нейронов в *черной субстанции* (ЧС) — структуре базальных ганглиев в головном мозге. Акинезия, тремор и ригидность относятся к ее типичным, но неспецифическим симптомам. Хотя существуют различные диагностические инструменты и подходы, включая методы визуализации головного
- 15 мозга или функциональные тесты, диагностическое доказательство основано на патогномоничных микроанатомических изменениях, представленных в основном обнаружением «телец Леви» (ТЛ) *post-mortem*. ТЛ представляют собой образования, состоящие из альфа-синуклеина — белка, который, как предполагается, является одним из ключевых элементов в развитии БП. Накопление и агрегация измененного
- 20 альфа-синуклеина в головном мозге связаны с дальнейшими патологическими изменениями, включая митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс, нарушение регуляции трофических факторов и множество нейровоспалительных механизмов. Таким образом, появление отложений альфа-синуклеина может сопровождаться увеличением маркеров воспаления, что наблюдалось в предыдущих
- 25 исследованиях на животных.

Повышенная кишечная проницаемость может привести к утечке различных веществ (таких как бактериальные токсины и ксенобиотики), которые обычно не могут пройти через стенку кишечника, из кишечника в собственно организм, что может вызвать

30 синтез неправильно свернутого альфа-синуклеина в стенке кишечника и передаче его в мозг через *n. vagus*. Повышенная кишечная проницаемость — типичное следствие дисфункции эпителия, вызванное всевозможными кишечными воспалениями. Следовательно, индукция воспалительного процесса может использоваться для

создания моделей заболевания. Для моделирования такой ситуации у животных была предложена модель β -ситостерина β -D-глюкозида (BSSG), поскольку потребление пищевых нейротоксинов, полученных из семян саговника, было связано с группой неврологических заболеваний о. Гуам — комплексом БАС-паркинсонизм-деменция — у человека. При скормливаниях грызунам, мука из саговника вызывает прогрессирующее развитие неврологического дефицита с поведенческими и клеточными особенностями, которые очень близки к тем, что наблюдаются у пациентов. Помимо нейротоксических свойств, BSSG напрямую взаимодействует с эпителием. Он ослабляет плотные контакты клеток в слизистой оболочке за счет повышения уровня внутриклеточного кальция и, таким образом, увеличивает проницаемость эпителия.

Самцов крыс Спрег-Дули использовали в исследовании, которое проводилось в течение 10 месяцев. Животных переводили на базовый рацион, состоящий из BSSG, 3 мг/день, 5 доз еженедельно перорально с 1 по 4 месяц. Они были разделены на три группы: Группа А — применение ребамипида 30 мг/кг/сут, перорально в течение стандартного кормления продолжительностью 4 недели до воздействия BSSG и с 1 по 10 месяц; Группа В — применение ребамипида 200 мг/кг/сут, перорально в течение стандартного кормления продолжительностью 4 недели до воздействия BSSG и с 1 по 10 месяц; и Группа С — плацебо, применялось перорально в течение стандартного кормления продолжительностью 4 недели до воздействия BSSG и с 1 по 4 месяц.

Таблица 1: Общий график исследования

Процедура	Продолжительность	Примечания
Вводная фаза лечения	4 недели	Ребамипид назначается группам А и В
Фаза воздействия/лечения	Месяцы 0–4 (4 месяца)	Постоянное воздействие BSSG
		Лечение ребамипидом (группы А и В) Плацебо (группа С)

Последующая фаза	Месяцы 4–10	Промежуточные функциональные и лабораторные исследования Лечение ребамипидом (группы А и В)
Промежуточный анализ 1	4 месяц	Умерщвление подгруппы животных, промежуточные тесты (в т. ч. тест на проницаемость ЖКТ)
Промежуточный анализ 2	7 месяц	Умерщвление подгруппы животных, промежуточные тесты (в т. ч. тест на проницаемость ЖКТ)
Завершение	На 10 месяц	Умерщвление оставшихся животных, разрез, конечные тесты

Наблюдаемые параметры:

1. Количественный анализ неправильно свернутого α -синуклеина в лизате черного вещества
- 5 2. Количественный анализ неправильно свернутого α -синуклеина в лизате кишечника
3. Количественный анализ неправильно свернутого α -синуклеина в лизате обонятельной луковицы
4. Функциональные двигательные тесты
- 10 5. Функциональные поведенческие тесты
6. Тесты на проницаемость слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта
7. Маркеры воспаления в черной субстанции (уровни TNF- α , IL-6 и т. д.)
8. Маркеры воспаления в сыворотке (уровни TNF- α , IL-6 и т. д.)
9. Тест обонятельной дисфункции
- 15 10. Тест сетчатки глаза
11. Уровень смертности

- Промежуточный анализ 1 на 4 месяце для исследования прогрессирования нейродегенеративного заболевания: после теста обонятельной дисфункции *in vivo* подгруппу животных в каждой экспериментальной группе умерщвляют. Выполняется
- 5 анализ *post mortem* альфа-синуклеина, гистологический анализ обонятельной луковицы, образцов срезов кишечника и маркеров воспаления в образцах крови. Дополнительно проводился тест на проницаемость слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.
- 10 Промежуточный анализ 2 на 7 месяце для исследования прогрессирования нейродегенеративного заболевания: после тестов *in vivo* (двигательные, координационные и обонятельные тесты) подгруппу животных в каждой экспериментальной группе умерщвляют. Выполняется анализ *post mortem* альфа-синуклеина, гистологический анализ нейроны SN, обонятельной луковицы, образцов
- 15 срезов кишечника и маркеров воспаления в срезах головного мозга и образцах крови. Дополнительно проводился тест на проницаемость слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.
- 20 Конечный анализ на 10 месяце для исследования прогрессирования нейродегенеративного заболевания: после тестов *in vivo* (двигательные, координационные и когнитивные тесты) подгруппу животных в каждой экспериментальной группе умерщвляют. Выполняется анализ *post mortem* альфа-синуклеина, гистологический анализ нейронов SN, обонятельной луковицы и/или кишечника. Кроме того, в образцах срезов мозга и сыворотке измеряется уровень
- 25 маркеров воспаления, таких как TNF- α , IL-6 и т. д.
- 30 Предварительные результаты, полученные в ходе исследования, указывают на значительную разницу между группами, получавшими плацебо и ребамипид. У животных, получавших плацебо, прогрессивно развивался двигательный и когнитивный дефицит. Обонятельная дисфункция была самым ранним поведенческим дефицитом, который можно было наблюдать уже на 4 месяце, и который продолжался до конца исследования без признаков выздоровления даже после прекращения воздействия BSSG. Нарушения двигательной деятельности появились примерно к 6

месяцу и продолжали ухудшаться в течение исследования. Гистологический анализ показал, что агрегаты альфа-синуклеина появлялись уже на 4 месяце и в последующие месяцы продолжали распространяться в различных тканях.

- 5 Животные, получавшие ребамипид, показали значительное улучшение тестируемых параметров, включая функциональные тесты. Интересно, что уровень агрегатов альфа-синуклеина также был снижен по сравнению с группой плацебо.

10 Чтобы оценить общую эффективность ребамипида при болезни Паркинсона, был рассчитан общий балл БП. Следующие взвешенные параметры учитывались в анализе: количественный анализ неправильно свернутого α -синуклеина в лизате черного вещества, количественный анализ неправильно свернутого α -синуклеина в лизате кишечника, количественный анализ неправильно свернутого α -синуклеина в лизате обонятельной луковицы, функциональные двигательные тесты, функциональные поведенческие тесты, тесты на проницаемость слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, маркеры воспаления в черной субстанции (уровни TNF- α , IL-6 и т.д.), маркеры воспаления в сыворотке (уровни TNF- α , IL-6 и т.д.), тест обонятельной дисфункции, тест сетчатки глаза и уровень смертности. Следовательно, общий балл БП представляет состояние заболевания, и его улучшение предполагает эффективность.

20

Результаты общего балла БП в группе, получавшей ребамипид, были более чем на 20% лучше по сравнению с группой плацебо, что свидетельствует о значительном улучшении в управлении течением заболевания. Можно сделать вывод, что ребамипид подавляет интоксикацию BSSG, предположительно за счет уменьшения проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, и, таким образом, предотвращает или, по крайней мере, задерживает появление симптомов и маркеров, соответствующих болезни Паркинсона как представителя синуклеинопатий.

25

Формула изобретения

1. Ребамипид для применения в способе профилактики и/или лечения синуклеинопатии у человека, страдающего повышенной кишечной проницаемостью, или у человека, подверженного риску повышенной кишечной проницаемости.
2. Ребамипид для применения в соответствии с п. 1, отличающийся тем, что ребамипид применяется в способе профилактики синуклеинопатии.
3. Ребамипид для применения в соответствии с п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что человек, страдающий повышенной кишечной проницаемостью, — это человек, страдающий по меньшей мере от одного из следующих условий: слабое воспаление стенки кишечника, хронический запор или гастропарез.
4. Ребамипид для применения в соответствии с п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что человек, подверженный риску повышенной кишечной проницаемости, — это человек, страдающий от стресса, несбалансированного питания, бактериальных, вирусных или паразитарных инфекций.
5. Ребамипид для применения в соответствии с п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что человек, подверженный риску повышенной кишечной проницаемости, — это человек, подверженный воздействию по меньшей мере одного из следующих веществ: нестероидные противовоспалительные препараты, алкоголь, никотин, пищевые добавки, химиотерапевтические препараты и антибиотики.
6. Ребамипид для применения в соответствии с п. 5, отличающийся тем, что ребамипид вводится одновременно или последовательно совместно с нестероидными противовоспалительными препаратами, химиотерапевтическими препаратами или антибиотиками.

7. Ребамипид для применения в соответствии с п. 5, отличающийся тем, что ребамипид вводится человеку, злоупотребляющему алкоголем, никотином или другими препаратами.
- 5 8. Ребамипид для применения в соответствии с п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что человек, подверженный риску повышенной кишечной проницаемости, — это человек, страдающий от по меньшей мере одного из следующих условий или подверженные им: стресс-индуцированный гастрит, пищевая интоксикация, дисбаланс холевых кислот, секреция HCl и пепсина желудочного
- 10 сока, неинфекционная диарея, лучевая терапия, химиотерапия, инфекционное или постинфекционное нарушение слизистой оболочки ЖКТ, дисбактериоз.
9. Ребамипид для применения в соответствии с любым из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что синуклеинопатия выбирается из болезни
- 15 Паркинсона, деменции с тельцами Леви и мультисистемной атрофии.
10. Ребамипид для применения в соответствии с любым из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что синуклеинопатия — это болезнь Паркинсона.
- 20 11. Ребамипид для применения в соответствии с любым из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у человека практически нет двигательных симптомов синуклеинопатии и/или практически нет агрегатов альфа-синуклеина в спинномозговой жидкости.
- 25 12. Ребамипид для применения в соответствии с любым из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у человека есть агрегаты альфа-синуклеина в энтеральный нервной системе.
- 30 13. Ребамипид для применения в соответствии с любым из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что ребамипид вводится в пероральной лекарственной форме, предпочтительно такой как таблетки, капсулы, драже, гранулы, микрогранулы (саше), таблетки или пленки, диспергируемые в полости рта, подъязычные таблетки, измельченные таблетки, пероральные

растворы, пероральные суспензии, сиропы, жидкости и средства для полоскания рта; или в ректальной лекарственной форме, предпочтительно такой как суппозитории и клизмы.

- 5 14. Ребамипид для применения в соответствии с п. 13, отличающийся тем, что пероральная лекарственная форма — это форма с энтеросолюбильным высвобождением, предпочтительно энтеросолюбильным пролонгированным высвобождением или энтеросолюбильным контролируемым высвобождением.
- 10 15. Ребамипид для применения в соответствии с п. 13, отличающийся тем, что лекарственная форма включает в себя ребамипид и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбранное из наполнителей, склеивающих, смазывающих, скользящих веществ, агентов, способствующих разрыхлению/набуханию, солюбилизаторов, 15 энтеросолюбильных агентов, мукоадгезивных компонентов, агентов пролонгированного высвобождения, консервантов, покрытий и красителей.
- 20 16. Ребамипид для применения в соответствии с любым из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что ребамипид вводится в суточной дозе от 1 до 5000 мг, более предпочтительно от 50 до 2500 мг, еще более предпочтительно от 100 до 1000 мг и наиболее предпочтительно от 300 до 500 мг.