

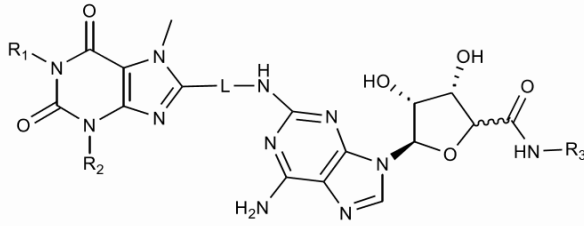
OZET

PARKİNSON HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE KULLANIMA UYGUN HETEROBİVALENT LİGANDLAR

- 5 Mevcut buluş özgün ilaç moleküllerine ve söz konusu özgün ilaç moleküllerinin nörodejeneratif hastalıkların, örneğin Parkinson hastalığının, tedavisinde kullanımına ilişkindir.

İSTEMLER

1. Formül I ile gösterilen moleküller olup burada



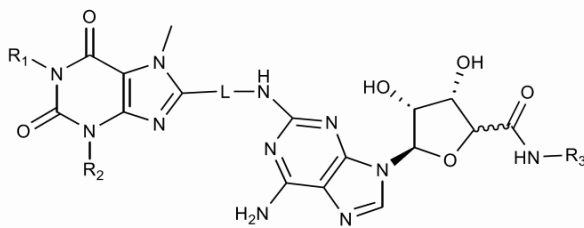
Formül I

- 5 R1, R2 ve R3 birbirinden bağımsız olarak C1-C4 alkan, alken veya alkin içerisinde,

L grubu ise en az bir substitüenti olan bir benzen halkası veya en az bir substitüenti olan benzene kaynaşık heterosiklik aromatik veya aromatik olmayan bir halka veya en az bir substitüenti olan benzene kaynaşık karbosiklik halka veya

- 10 en az bir substitüenti olan aromatik heterosiklik bir halka olup söz konusu halkanın substitüentleri birbirinden bağımsız olarak C1-C5 alkan, C1-C5 alken, C1-C5 alkin, karbonil grup içeren C1-C5 alkan, karbonil grup içeren C1-C5 alken, karbonil grup içeren C1-C5 alkin, C1-C5 birincil amin, C1-C5 ikincil amin, C1-C5 tersinir amin, C1-C5 birincil amid, C1-C5 ikincil amid, C1-C5 tersinir amid,
- 15 C1-C5 karboksilat, C1-C5 alkoksit, C1-C4 üre, C1-C5, sülfonamid, heterosiklopentadien grupları içerisinde seçilir.

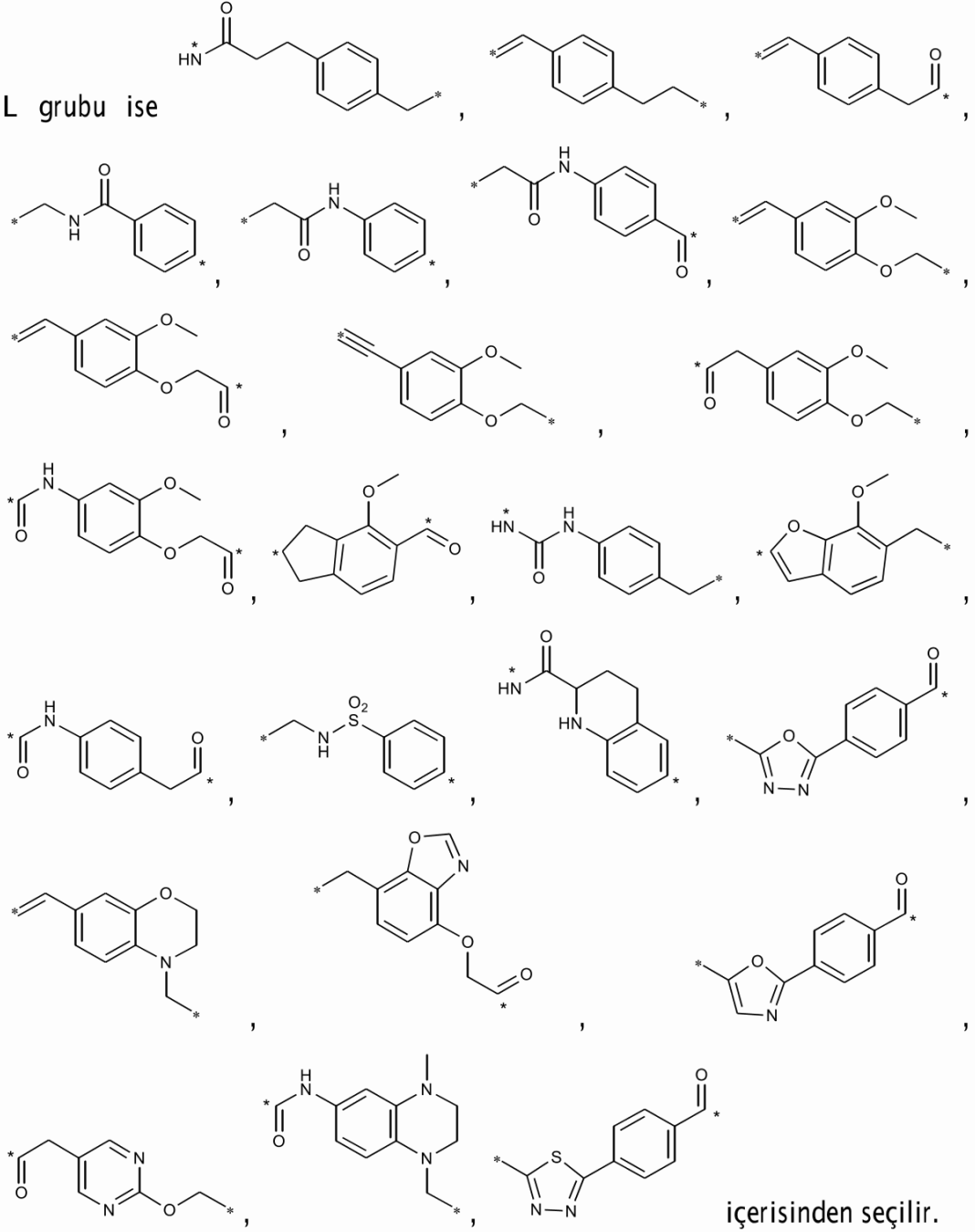
2. Formül I ile gösterilen moleküller olup burada



Formül I

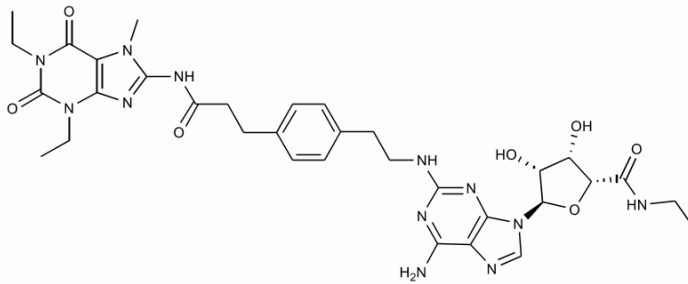
- 20 R1, R2 ve R3 birbirinden bağımsız olarak metil, etil, propil, izopropil, 2-propil, n-bütül, 1-metilpropil, izobütül, 1,1-dimetiletil grupları içerisinde,

L grubu ise



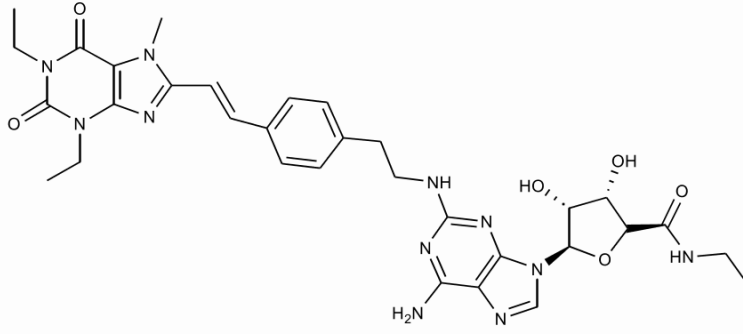
içerisinden seçilir.

3. İstem 1'e göre bir molekül olup formül I.1 ile gösterilmektedir.



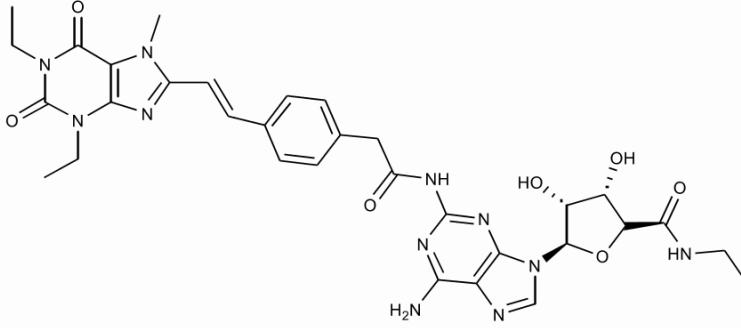
Formül I.1

4. İstem 1'e göre bir molekül olup formül I.2 ile gösterilmektedir.



Formül I.2

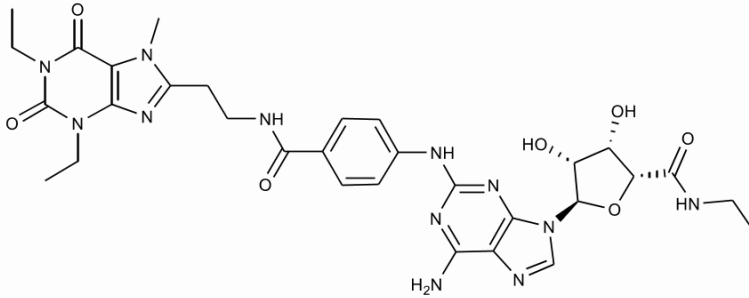
5. İstem 1'e göre bir molekül olup formül I.3 ile gösterilmektedir.



5

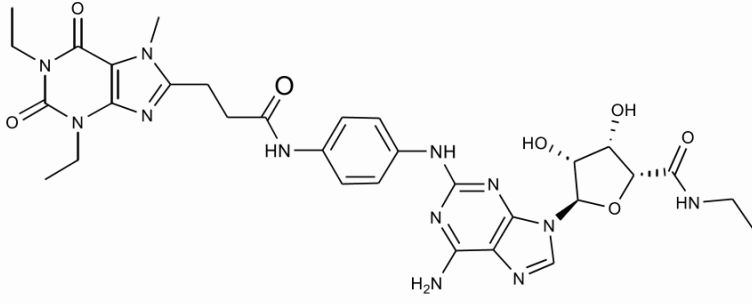
Formül I.3

6. İstem 1'e göre bir molekül olup formül I.4 ile gösterilmektedir.



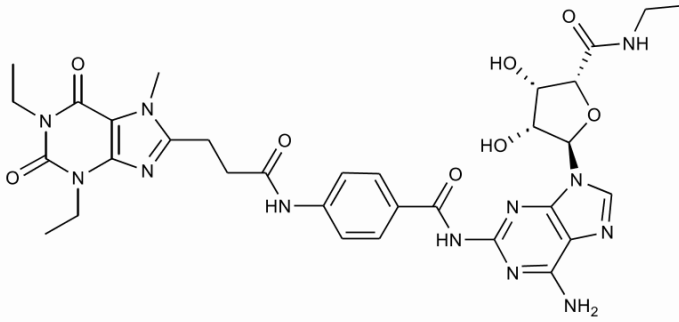
Formül I.4

10 7. İstem 1'e göre bir molekül olup formül I.5 ile gösterilmektedir.



Formül I.5

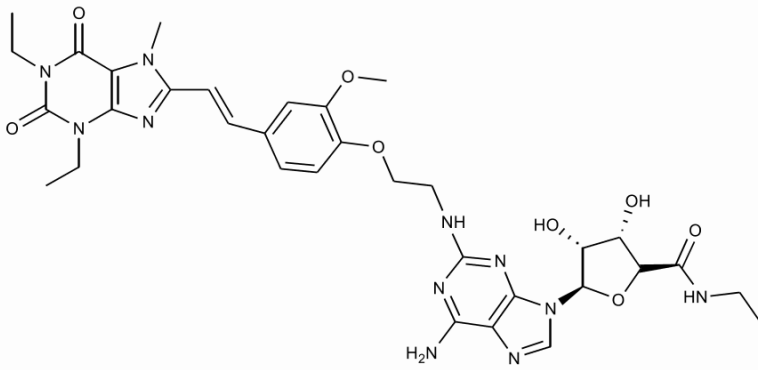
8. İstem 1'e göre bir molekül olup formül I.6 ile gösterilmektedir.



5

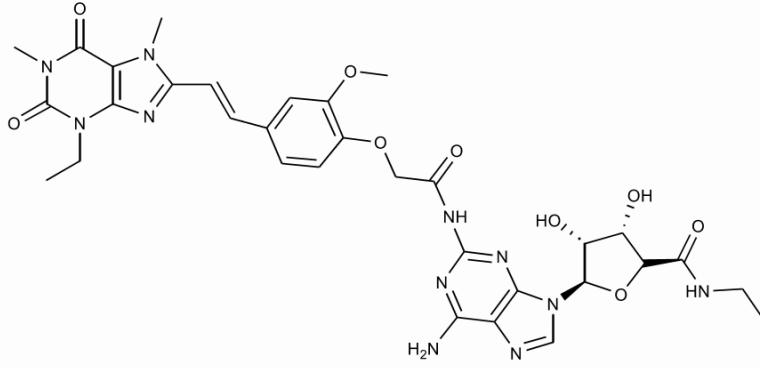
Formül I.6

9. İstem 1'e göre bir molekül olup formül I.7 ile gösterilmektedir.



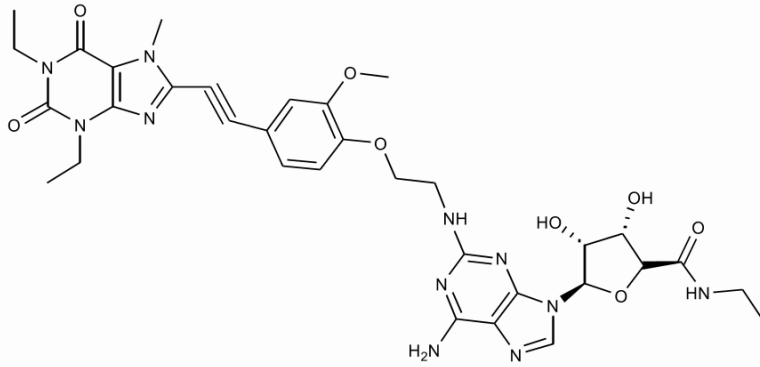
Formül I.7

10. İstem 1'e göre bir molekül olup formül I.8 ile gösterilmektedir.



Formül I.8

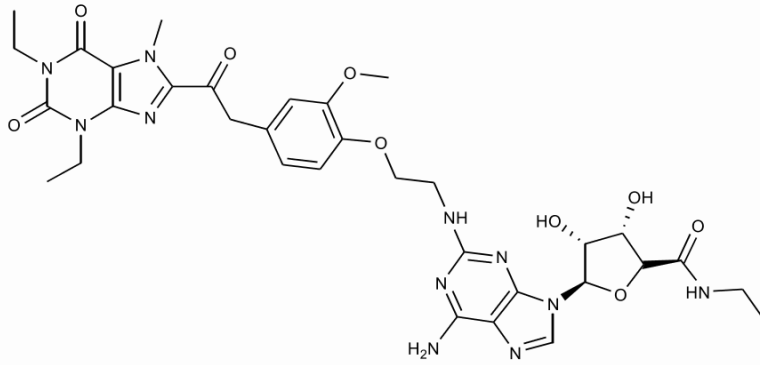
11. İstem 1'e göre bir molekül olup formül I.9 ile gösterilmektedir.



5

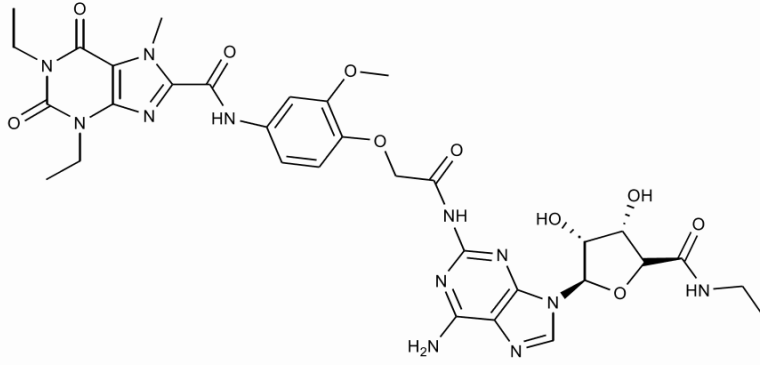
Formül I.9

12. İstem 1'e göre bir molekül olup formül I.10 ile gösterilmektedir.



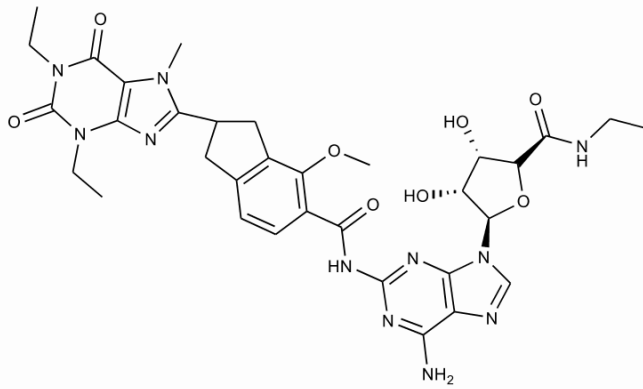
Formül I.10

13. İstem 1'e göre bir molekül olup formül I.11 ile gösterilmektedir.



Formül I.11

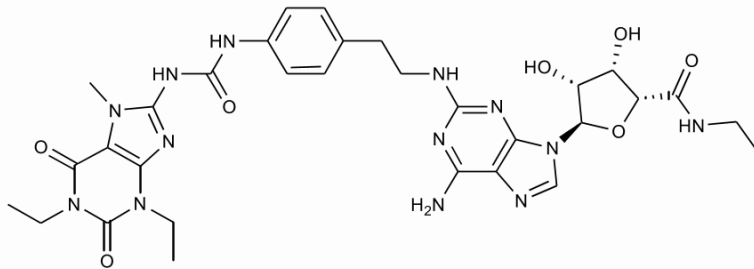
14. İstem 1'e göre bir molekül olup formül I.12 ile gösterilmektedir.



5

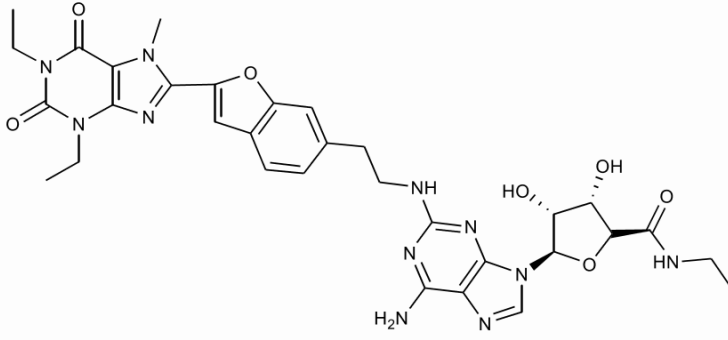
Formül I.12

15. İstem 1'e göre bir molekül olup formül I.13 ile gösterilmektedir.



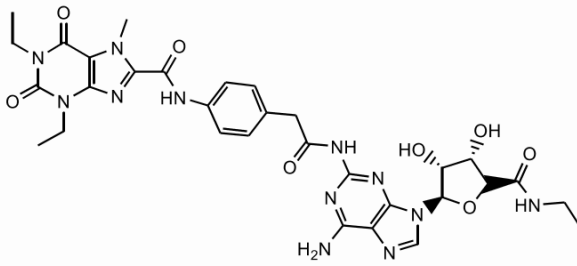
Formül I.13

16. İstem 1'e göre bir molekül olup formül I.14 ile gösterilmektedir.



Formül I.14

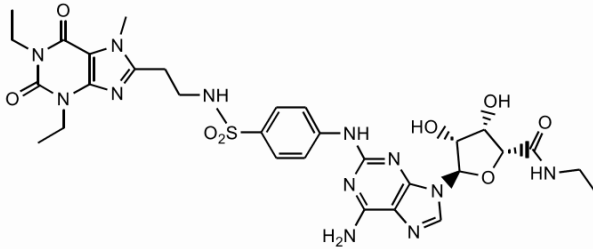
17. İstem 1'e göre bir molekül olup formül I.15 ile gösterilmektedir.



5

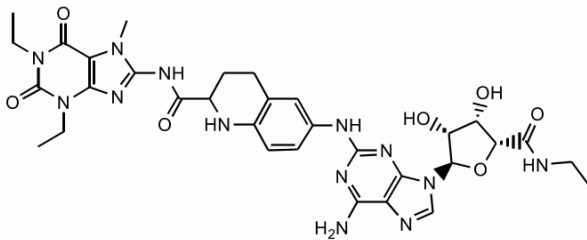
Formül I.15

18. İstem 1'e göre bir molekül olup formül I.16 ile gösterilmektedir.



Formül I.16

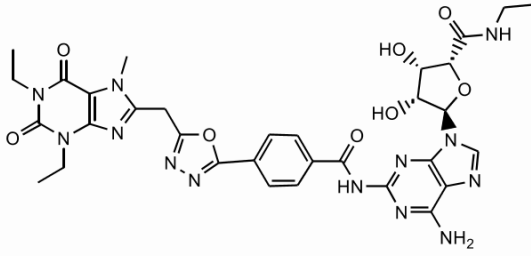
19. İstem 1'e göre bir molekül olup formül I.17 ile gösterilmektedir.



10

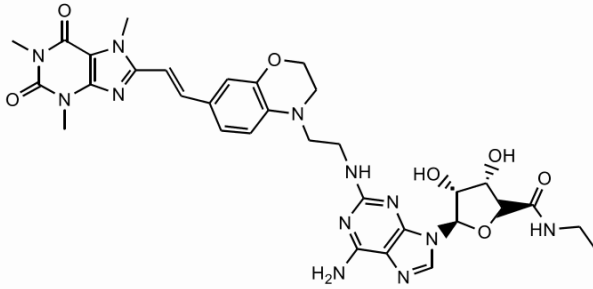
Formül I.17

20. İstem 1'e göre bir molekül olup formül I.18 ile gösterilmektedir.



Formül I.18

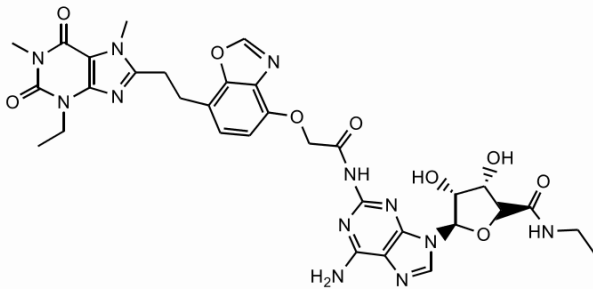
21. İstem 1'e göre bir molekül olup formül I.19 ile gösterilmektedir.



5

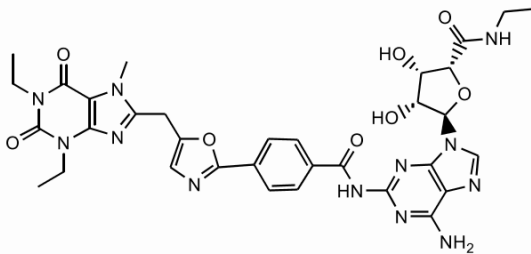
Formül I.19

22. İstem 1'e göre bir molekül olup formül I.20 ile gösterilmektedir.



Formül I.20

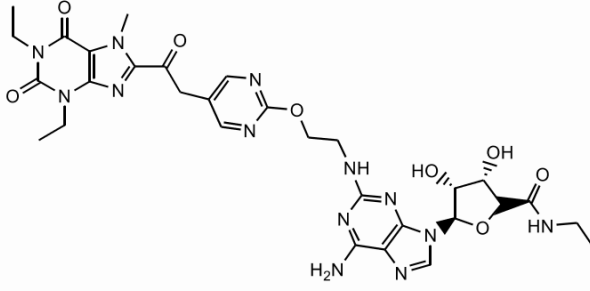
23. İstem 1'e göre bir molekül olup formül I.21 ile gösterilmektedir.



10

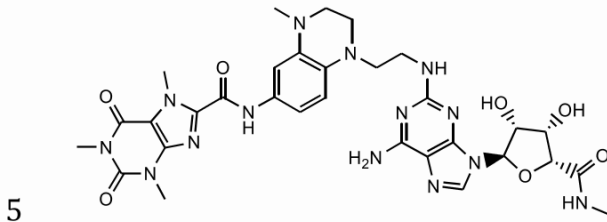
Formül I.21

24. İstem 1'e göre bir molekül olup formül I.22 ile gösterilmektedir.



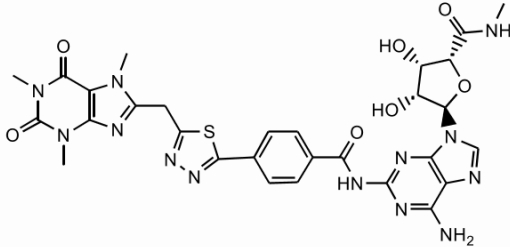
Formül I.22

25. İstem 1'e göre bir molekül olup formül I.23 ile gösterilmektedir.



Formül I.23

26. İstem 1'e göre bir molekül olup formül I.24 ile gösterilmektedir.



Formül I.24

27. İstem 1'e göre formül I ile gösterilen moleküllerin nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde ilaç olarak kullanımı.

15 28. İstem 27'ye göre bir kullanım olup nörodejeneratif hastalık Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, Alzheimer hastalığı, amiotrofik lateral skleroz (ALS), primer progresif afazi, progresif supranükleer palsi hastalıklarıdır.

29. İstem 28'e göre bir kullanım olup nörodejeneratif hastalık Parkinson Hastalığıdır.

30. İstem 1'e göre formül I ile gösterilen molekülleri içeren farmasötik bileşimler

31. İstem 30'a göre bir farmasötik bileşim olup formül I ile gösterilen bileşiklere ilaveten en az bir diğer etken madde içerir.

5 32. İstem 31'e göre bir farmasötik bileşim olup diğer etken madde asetilkolinesteraz inhibitörleri, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri, dopamin türevleri, dopamin agonistleri, antikolinerjikler, MAO-B inhibitörleri, COMT inhibitörleri, monoamin inhibitörleri, antikonvülsanlar, antipsikotik ajanlar, antidepresanlar içerisinden seçilir.

33. İstem 30-32'den herhangi birine göre bir farmasötik bileşim olup en az bir yardımcı madde içerir.

10

15

20

25

PARKİNSON HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE KULLANIMA UYGUN HETEROBİVALENT LİGANDLAR

TARİFNAME

5 Mevcut buluş özgün ilaç moleküllerine ve söz konusu özgün ilaç moleküllerinin nörodejeneratif hastalıkların, örneğin Parkinson hastalığının, tedavisinde kullanımına ilişkindir.

Tekniğin bilinen durumu

10 Nörodejeneratif hastalıklar nöronların yapılarının veya fonksiyonlarının bozulması sonucu ortaya çıkan hastalıklardır. Sıklıkla görülen nörodejeneratif hastalıklardan olan Parkinson, Alzheimer, Huntington, amiyotropik laterol skleroz ve benzeri hastalıklara ait bulgular nörodejeneratif proseslerin sonucunda görülmektedir.

En sık rastlanan nörodejeneratif hastalıklardan biri olan Parkinson hastalığı beyin striatum bölgesine dopamin gönderen hücrelerin tahribatıyla meydana gelen bir hastalıktır. Bilinen teknikte hastalığı tedavi etmedeki temel yaklaşım dopaminergik etkiyi arttırmaya dayanmaktadır. Günümüzde yaygın olarak kullanılan ilaç tedavileri, 15 i) dopaminin dışarıdan L-dopa formunda takviye edilmesine, ii) dopamin agonistlerin kullanımıyla striatal dopamin reseptörlerinin sinyal iletimini sağlamaya ve iii) monoamin oksidaz inhibitörlerinin kullanımıyla hücrede dopamin yıkımını engellemeye yöneliktir.

20 Hastalığın ilk evrelerinde dopamin agonistleri iyi sonuç vermesine rağmen, zaman ilerledikçe bu moleküller tek başına yeterli olmaz ve L-dopa takviyesini gerektirir. L-dopa, Parkinson hastalığının tedavisinde en etkili ilaç olmasına rağmen etkinliği zamanla azalır ve motor dalgalanmalar ve diskinezi gibi motor komplikasyonlara yol açar. Ayrıca hastalığın neden olduğu aksiyel motor semptomları ve tremor üzerine 25 etkisi sınırlıdır

L-dopa ve dopamin agonistleri, G-protein-kenetli reseptör (GPCR) ailesinden A sınıfına mensup olan dopamin 2 reseptörünü (D₂R) hedef almaktadır. Bahsi geçen D₂R, post-sinaptik striatal hücrelerde, bir diğer A sınıf reseptör olan Adenozin 2A (A_{2A}R) ile heteromer yapı oluşturmaktadır. Dolayısıyla, GPCR hedeflendiğinde 30 birden fazla reseptör tarafından oluşturulan heteromer yapılarının göz önünde bulundurulması gereklidir. Bunun sebebi ise; heteromeri oluşturan reseptörler arasındaki allosterik etkileşimden dolayı, heteromer yapıda, reseptörlerin tek

başınayken gösterdiği etkiden çok daha farklı bir etki meydana gelmesidir. Örneğin, A_{2A}R ve D₂R'den oluşan heteromerde, A_{2A}R, D₂R üzerine antagonistik etki göstermekte ve dolayısıyla D₂R sinyal iletimini engellemektedir. Bu bakımdan, A_{2A}R'ye özgü antagonistlerin, L-dopa ve diğer dopamin agonistiyle beraber kullanıldığında, hastalığı tedavi etme potansiyeli bulunmaktadır. Hastalığın tedavisinde, heteromerde bulunan birden fazla reseptör hedef alındığında, bu reseptörlere aynı anda bağlanmayı sağlayabilecek uygun farmakofor gruplarını içeren hetero- multivalent yapıdaki ligandların, bu grupları içeren ligandların ayrı ayrı verilmesine göre, reseptör fonksiyonu üzerinde daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu amaçla, A_{2A}R antagonisti/D₂R agonistinden meydana gelen ve A_{2A}R-D₂R heterodimer yapısını hedef alan heterobivalent ligandların geliştirilmesi için bir süredir çalışmalar devam etmekle beraber henüz klinikte kullanılabilecek nitelikte bir ilaç geliştirilememiştir.

Bonaventura ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yapılan bir çalışmada D₂R ve A_{2A}R'nin heterodimer yapmakla kalmadıklarını, iki heterodimerin bir araya gelerek bir tetramer oluşturduğunu göstermiştir. Söz konusu yapıda, heterotetramerdeki A_{2A}R çiftine agonist ve antagonistin bağlanmasıyla, D₂R üzerindeki antagonistik etkinin kalktığı ve A_{2A}R' ye tek başına antagonist bağlanmasına göre sinyal iletiminin artabildiği gözlemlenmiştir. Bu bulgular, heterotetramer yapısını hedef alan ve A_{2A}R' ye özgü agonist ve antagonistten oluşan heterobivalent ligandların, daha az miktarda dopamin agonisti veya L-dopa kullanımı ile L-dopanın mevcut yan etkilerini azaltarak, hastalığın daha etkili bir şekilde tedavi edilme potansiyelinin olduğunu düşündürmektedir.

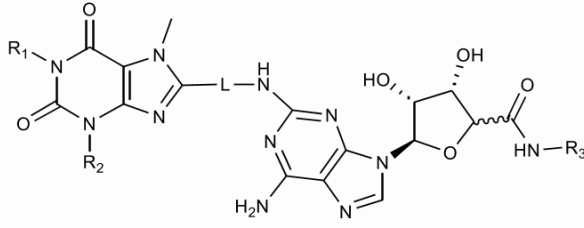
Buluşun Amacı

Buluş sahipleri Parkinson hastalığının tedavisinde kullanıma uygun yeni moleküller geliştirmeyi amaçlamaktadırlar. Bu doğrultuda çalışmalar yapan buluş sahipleri heterotetramer yapıdaki A_{2A}R çiftini hedef alan heterobivalent yapıda tedavi edici molekülleri geliştirmeyi hedeflemektedir.

Bu amaçlar doğrultusunda çalışmalar gerçekleştiren buluş sahipleri formül I ile gösterilen molekülleri geliştirmişlerdir.

Buluşun Detaylı Anlatımı

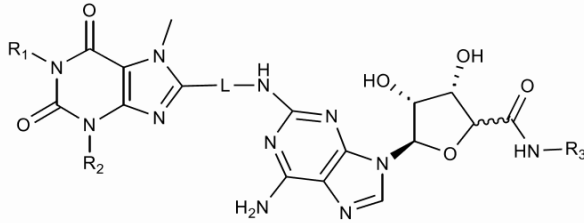
Mevcut buluş Formül I ile gösterilen moleküllere ilişkin olup,



Formül I

burada

- 5 R1, R2 ve R3 birbirinden bağımsız olarak C1-C4 alkan, alken veya alkin içerisinde,
- L grubu ise en az bir substitüenti olan bir benzen halkası veya en az bir substitüenti olan benzene kaynaşık heterosiklik aromatik veya aromatik olmayan bir halka veya en az bir substitüenti olan benzene kaynaşık karbosiklik halka veya en az bir substitüenti olan aromatik heterosiklik bir halka olup söz konusu halkanın substitüentleri
- 10 birbirinden bağımsız olarak C1-C5 alkan, C1-C5 alken, C1-C5 alkin, karbonil grup içeren C1-C5 alkan, karbonil grup içeren C1-C5 alken, karbonil grup içeren C1-C5 alkin, C1-C5 birincil amin, C1-C5 ikincil amin, C1-C5 tersinir amin, C1-C5 birincil amid, C1-C5 ikincil amid, C1-C5 tersinir amid, C1-C5 karboksilat, C1-C5 alkoksit, C1-C4 üre, C1-C5, sülfonamid, heterosiklopentadien grupları içerisinde seçilir.
- 15 Buluşun bir uygulamasında buluş Formül I ile gösterilen moleküllere ilişkin olup,

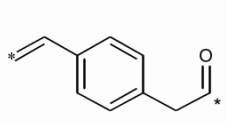
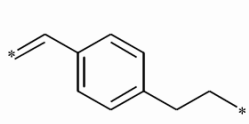
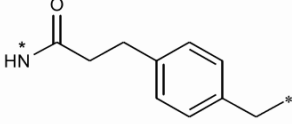


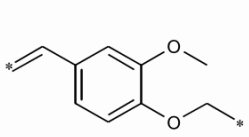
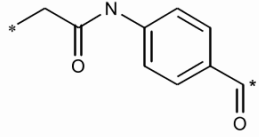
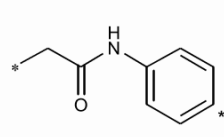
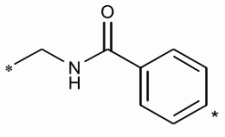
Formül I

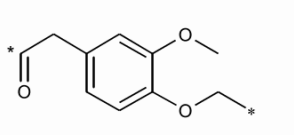
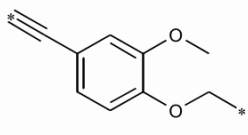
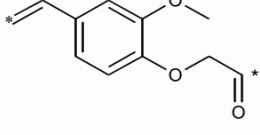
burada

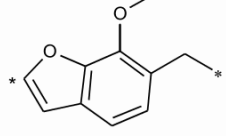
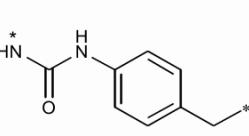
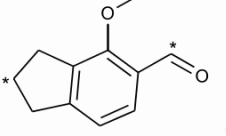
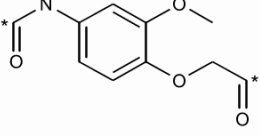
- R1, R2 ve R3 birbirinden bağımsız olarak metil, etil, propil, izopropil, 2-propil, n-bütül, 1-metilpropil, izobütül, 1,1-dimetiletil grupları içerisinde,
- 20

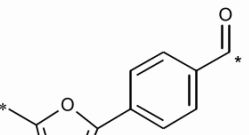
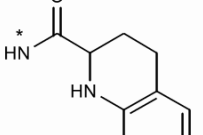
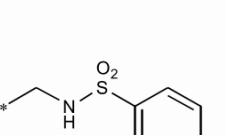
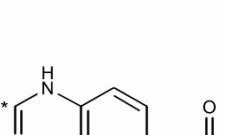
L grubu ise

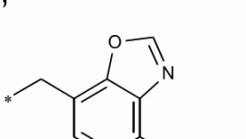
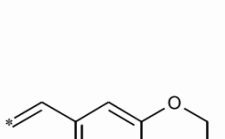


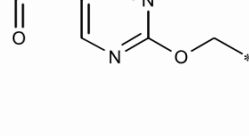
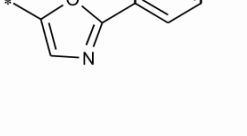
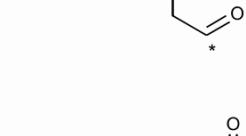
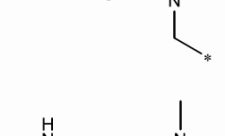


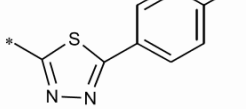
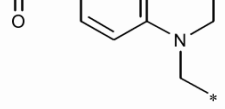












içerisinden seçilir.

içerisinden seçilir.

Burada verilen “*” işareti L grubunun formü I ile gösterilen yapılara bağlandığı noktayı göstermekte olup, siklik/halkalı yapılar üzerinde bulunan “*” işareti söz konusu bağlantının halka üzerinde bağlantı yapmaya müsait herhangi bir atom ile yapılabileceğini göstermektedir.

Mevcut buluş kapsamında kullanılan “alkan” terimi düz veya dallanmış doymuş hidrokarbon zincirlerini ifade etmektedir.

Mevcut buluş kapsamında kullanılan “alken” terimi en az bir karbon-karbon çift bağı içeren düz veya dallanmış hidrokarbon zincirlerini ifade etmektedir.

Mevcut buluş kapsamında kullanılan “alkin” terimi en az bir karbon-karbon üçlü bağı içeren düz veya dallanmış hidrokarbon zincirlerini ifade etmektedir.

Mevcut buluş kapsamında kullanılan “karbonil grup” terimi $-C(O)$ grubunu ifade etmektedir.

- 5 Buluş kapsamında kullanılan “C1-C5 birincil amin” ifadesi 1, 2, 3, 4 veya 5 adet karbondan oluşan bir hidrokarbon zincirine bağlı $-NH_2$ grubunu ifade etmektedir.

Buluş kapsamında kullanılan “C1-C5 ikincil amin” ifadesi 1, 2, 3, 4 veya 5 adet karbondan oluşan bir hidrokarbon zincirine bağlı $-NH$ grubunu ifade etmektedir.

- 10 Buluş kapsamında kullanılan “C1-C5 tersinir amin” ifadesi 1, 2, 3, 4 veya 5 adet karbondan oluşan bir hidrokarbon zincirine bağlı $-N$ grubunu ifade etmektedir.

Buluş kapsamında kullanılan “C1-C5 birincil amid” ifadesi 1, 2, 3, 4 veya 5 adet karbondan oluşan bir hidrokarbon zincirine bağlı $-C(O)NH_2$ grubunu ifade etmektedir.

- 15 Buluş kapsamında kullanılan “C1-C5 ikincil amid” ifadesi 1, 2, 3, 4 veya 5 adet karbondan oluşan bir hidrokarbon zincirine bağlı $-C(O)NH$ grubunu ifade etmektedir.

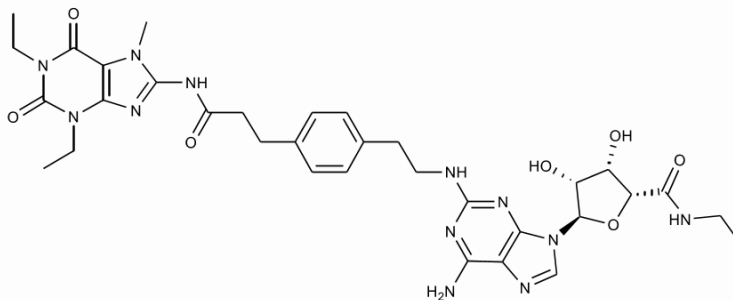
Buluş kapsamında kullanılan “C1-C5 tersinir amid” ifadesi 1, 2, 3, 4 veya 5 adet karbondan oluşan bir hidrokarbon zincirine bağlı $-C(O)N$ grubunu ifade etmektedir.

Burada bahsi geçen ikincil ve tersinir aminler ve amidler herhangi bir C1-C5 hidrokarbon zincirine bağlı olabilirler.

- 20 Mevcut buluş kapsamında kullanılan “C1-C5 karboksilat” terimi $-C(O)O$ grubunu ifade etmektedir.

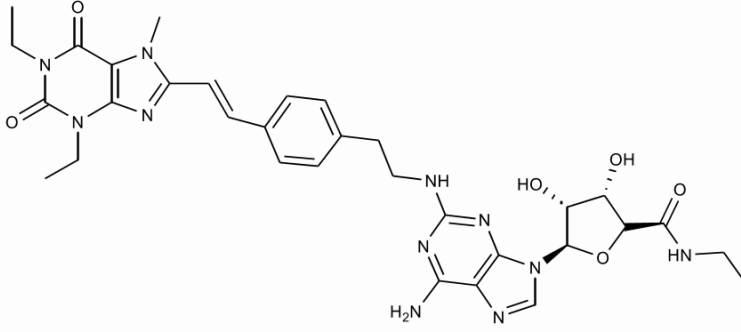
Mevcut buluş kapsamında kullanılan “heterosiklopentadien” ifadesi en az bir atomu C harici bir atom, örneğin S, O, N; olan siklopentadien halkalarını ifade etmektedir.

Buluşun bir uygulamasında buluşa uygun molekül formül I.1 ile gösterilmektedir.



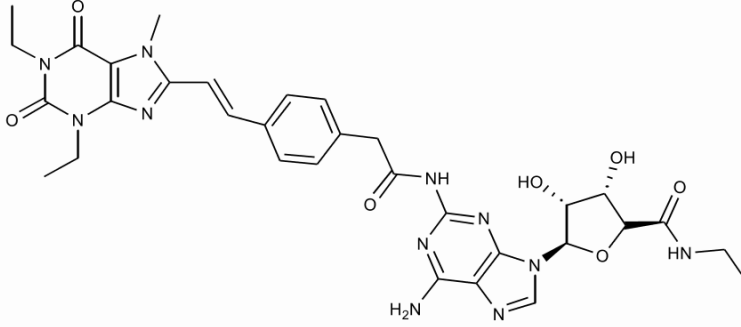
Formül I.1

Buluşun bir uygulamasında buluşa uygun molekül formül I.2 ile gösterilmektedir.



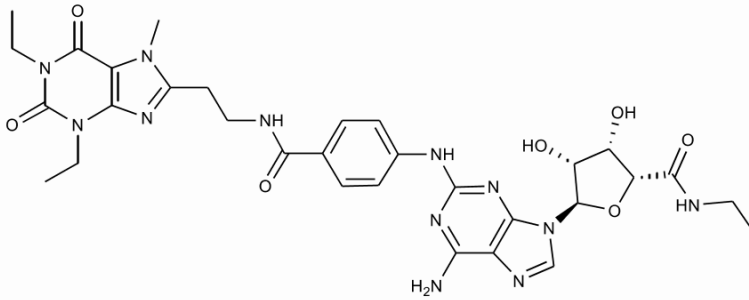
Formül I.2

5 Buluşun bir uygulamasında buluşa uygun molekül formül I.3 ile gösterilmektedir.



Formül I.3

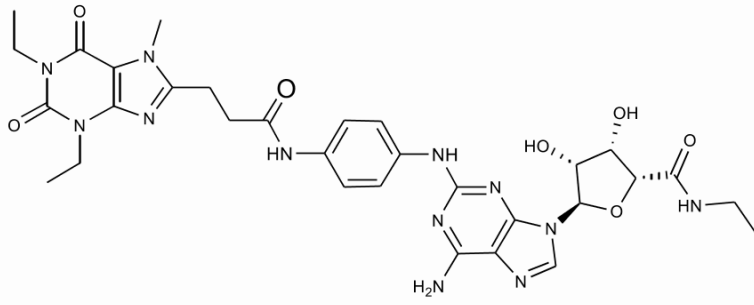
Buluşun bir uygulamasında buluşa uygun molekül formül I.4 ile gösterilmektedir.



10

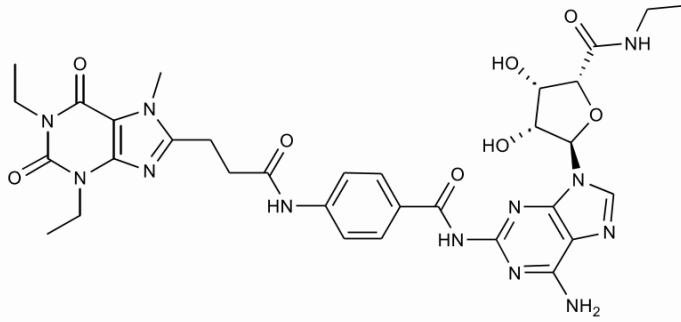
Formül I.4

Buluşun bir uygulamasında buluşa uygun molekül formül I.5 ile gösterilmektedir.



Formül I.5

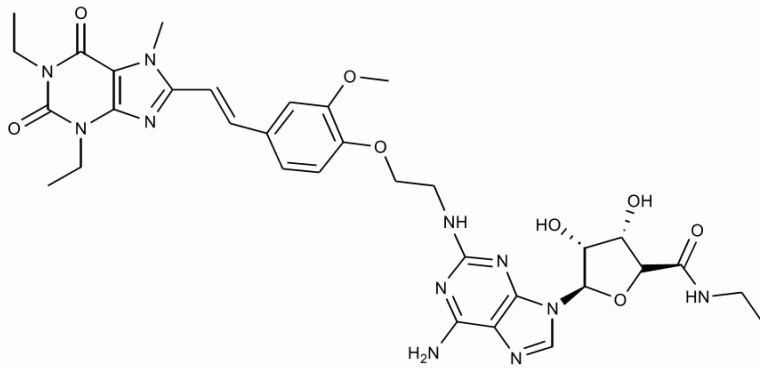
Buluşun bir uygulamasında buluşa uygun molekül formül I.6 ile gösterilmektedir.



5

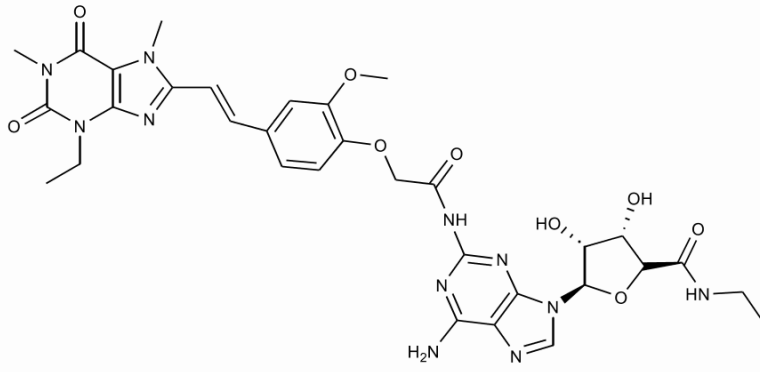
Formül I.6

Buluşun bir uygulamasında buluşa uygun molekül formül I.7 ile gösterilmektedir.



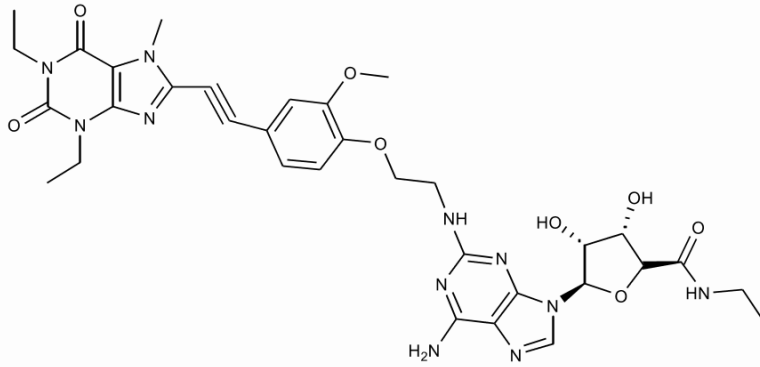
Formül I.7

Buluşun bir uygulamasında buluşa uygun molekül formül I.8 ile gösterilmektedir.



Formül I.8

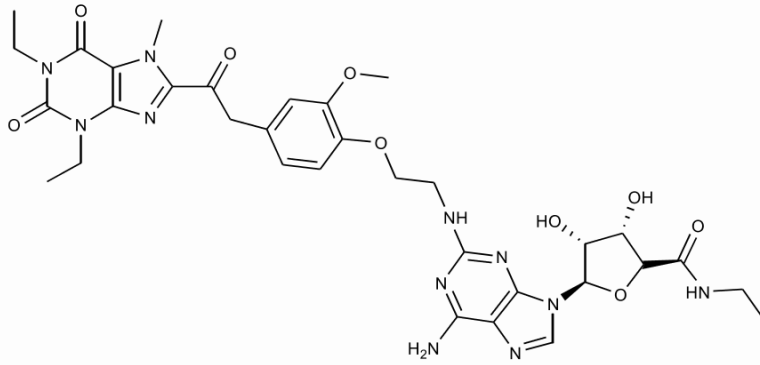
Buluşun bir uygulamasında buluşa uygun molekül formül I.9 ile gösterilmektedir.



5

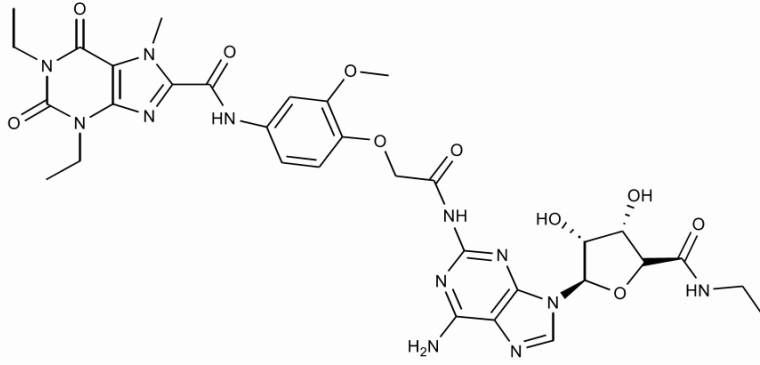
Formül I.9

Buluşun bir uygulamasında buluşa uygun molekül formül I.10 ile gösterilmektedir.



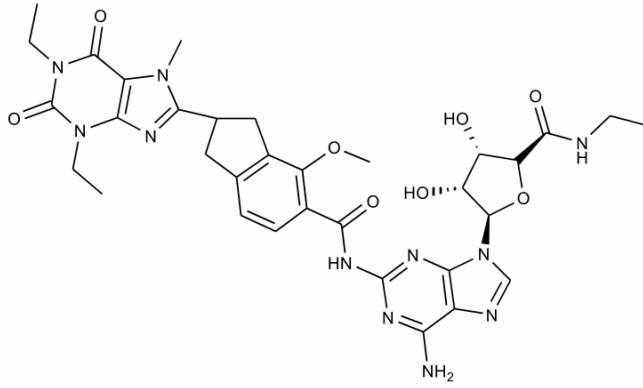
Formül I.10

Buluşun bir uygulamasında buluşa uygun molekül formül I.11 ile gösterilmektedir.



Formül I.11

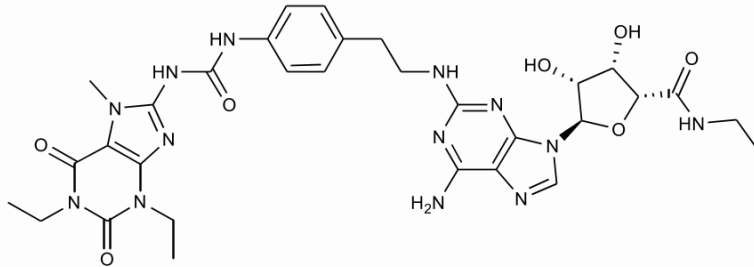
Buluşun bir uygulamasında buluşa uygun molekül formül I.12 ile gösterilmektedir.



5

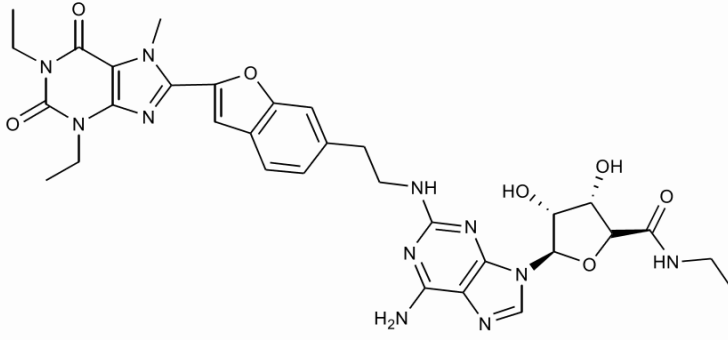
Formül I.12

Buluşun bir uygulamasında buluşa uygun molekül formül I.13 ile gösterilmektedir.



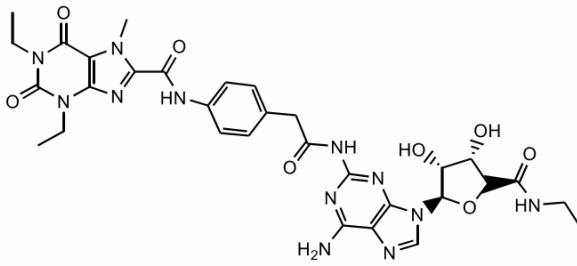
Formül I.13

Buluşun bir uygulamasında buluşa uygun molekül formül I.14 ile gösterilmektedir.



Formül I.14

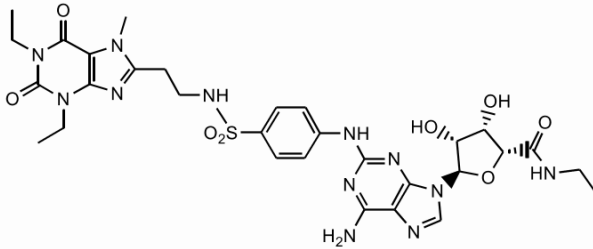
Buluşun bir uygulamasında buluşa uygun molekül formül I.15 ile gösterilmektedir.



5

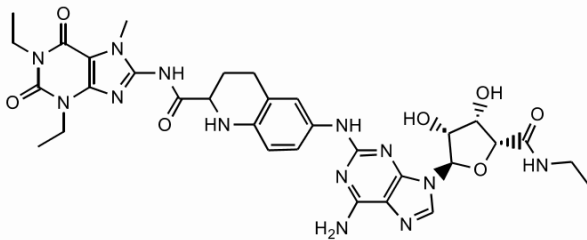
Formül I.15

Buluşun bir uygulamasında buluşa uygun molekül formül I.16 ile gösterilmektedir.



Formül I.16

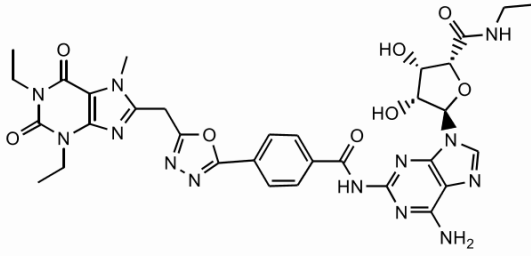
Buluşun bir uygulamasında buluşa uygun molekül formül I.17 ile gösterilmektedir.



10

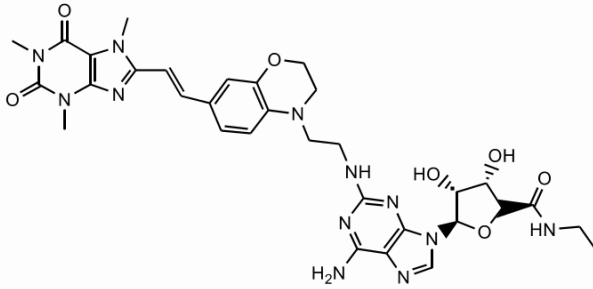
Formül I.17

Buluşun bir uygulamasında buluşa uygun molekül formül I.18 ile gösterilmektedir.



Formül I.18

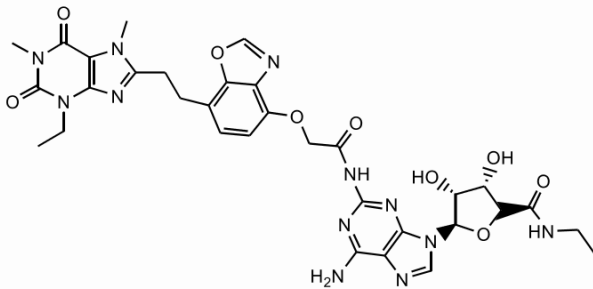
Buluşun bir uygulamasında buluşa uygun molekül formül I.19 ile gösterilmektedir.



5

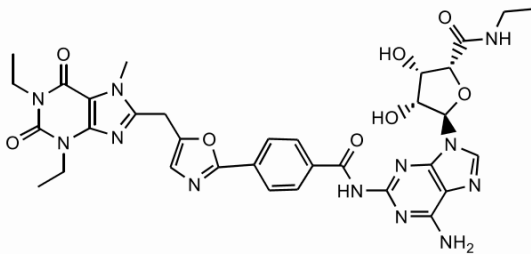
Formül I.19

Buluşun bir uygulamasında buluşa uygun molekül formül I.20 ile gösterilmektedir.



Formül I.20

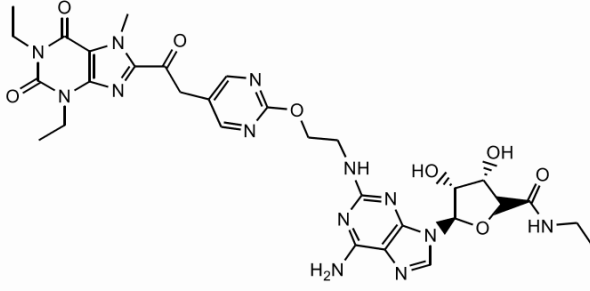
Buluşun bir uygulamasında buluşa uygun molekül formül I.21 ile gösterilmektedir.



10

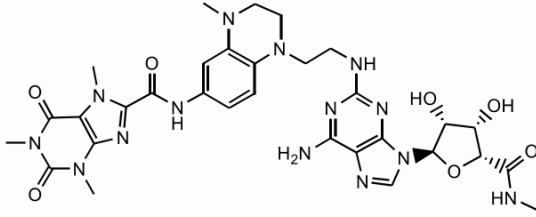
Formül I.21

Buluşun bir uygulamasında buluşa uygun molekül formül I.22 ile gösterilmektedir.



Formül I.22

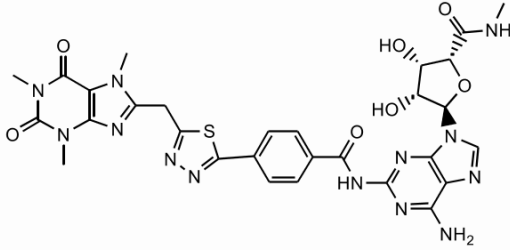
Buluşun bir uygulamasında buluşa uygun molekül formül I.23 ile gösterilmektedir.



5

Formül I.23

Buluşun bir uygulamasında buluşa uygun molekül formül I.24 ile gösterilmektedir.



Formül I.24

Yukarıda kimyasal yapıları verilen formül I.1-I.24 molekülleri buluşu açıklamak amaçlı verilmiş olup buluş kapsamı bu moleküllerle sınırlandırılmamaktadır.

10

Buluş bir diğer açıdan formül I ile gösterilen moleküllerin farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerini de kapsamaktadır.

15

Burada kullanılan “farmasötik olarak kabul edilebilir türevler” ifadesi formül I ile gösterilen moleküllerin çeşitli tuzlarını, esterlerini, polimorflarını ve/veya formül I ile gösterilen moleküllerin kullanımını ve/veya etkinliğini ve/veya formülasyonunu kolaylaştırmak/iyileştirmek için yapılabilecek her türlü modifikasyon sonucunda elde edilebilecek yapıları kapsamaktadır.

Buluşa uygun Formül I molekülleri bilinen teknikte var olan yöntemler kullanılarak hazırlanabilir ve saflaştırılabilir.

Buluş bir diğer açıdan Formül I ile gösterilen moleküllerin ilaç olarak kullanımını açıklamaktadır.

- 5 Mevcut buluş bir açıdan buluşa uygun Formül I ile gösterilen moleküllerin nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanımına ilişkindir.

Burada kullanılan “nörodejeneratif hastalıklar” ifadesi nöron yapılarının veya fonksiyonlarının progresif şekilde bozulmasıyla karakterize olan hastalıkları ifade etmektedir.

- 10 Burada bahsedilen nörodejeneratif hastalıklar Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, Alzheimer hastalığı, amiotrofik lateral skleroz (ALS), primer progresif afazi, progresif supranükleer palsi hastalıkları olabilir.

Buluşun tercih edilen bir uygulamasında formül I ile gösterilen moleküller Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılır.

- 15 Buluş ayrıca etken madde olarak buluşa uygun formül I ile gösterilen molekülleri içeren bir farmasötik bileşime ilişkindir.

Söz konusu farmasötik bileşimler Formül I ile gösterilen moleküllere ilave olarak en az bir diğer etken madde içerebilir.

- 20 Mevcut buluşun bir başka uygulamasında formül I ile gösterilen buluşa uygun moleküller tekniğin bilinen durumunda Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, Alzheimer hastalığı, amiotrofik lateral skleroz (ALS), primer progresif afazi veya progresif supranükleer palsi hastalıklarının tedavisinde veya bu hastalıkların neden olduğu semptomların giderilmesinde kullanıldığı bilinen aktif bileşiklerle veya bunların ikili/üçlü kombinasyonlarıyla beraber kullanılabilir. İkinci etken madde 25 formül I ile gösterilen bileşiklerle beraber formüle edilebileceği gibi formül I'e uygun bileşiklerden ayrı şekilde formüle edilip beraber kullanıma uygun paketlerde satışa sunulabilir.

- 30 Buluşun tercih edilen bir uygulamasında formül I ile gösterilen bileşikler ile kombine olarak kullanılacak bileşikler; asetilkolinesteraz inhibitörleri, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri, dopamin türevleri, dopamin agonistleri,

antikolinerjikler, MAO-B inhibitörleri, COMT inhibitörleri, monoamin inhibitörleri, antikonvülsanlar, antipsikotik ajanlar, antidepresanlar içerisinde seçilebilir.

Burada bahsi geçen asetilkolinesteraz inhibitörleri donepezil, rivastigmin ve galantaminden veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinden oluşan bir grubun içerisinde seçilebilir.

Burada bahsi geçen NMDA reseptör antagonisti memantindir.

Burada bahsi geçen dopamin türevleri levodopa ve/veya karbidopadan veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinden oluşan bir grubun içerisinde seçilir.

Burada bahsi geçen dopamin agonistleri pamipeksol, ropinirol, rotigotin, bromokriptinden veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinden oluşan bir grubun içerisinde seçilir.

Burada bahsi geçen antikolinerjikler trihekzifenidil, benztropine mesilat, prosiklidinden veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinden oluşan bir grubun içerisinde seçilir.

Burada bahsi geçen MAO-B inhibitörleri selegilin ve rasagilinden veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinden oluşan bir grubun içerisinde seçilir.

Burada bahsi geçen COMT inhibitörleri entekapon ve tolkapondan veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinden oluşan bir grubun içerisinde seçilir.

Burada bahsi geçen monoamin inhibitörü tetrabenazindir.

Burada bahsi geçen antikonvülsan valproik asit, klonazepam veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinden oluşan bir grubun içerisinde seçilir.

Burada bahsi geçen antipsikotik ajanlar risperidon, haloperidol veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinden oluşan bir grubun içerisinde seçilir.

Burada bahsi geçen antidepresan paroksetin veya farmasötik olarak kabul edilebilir türevlerinden oluşan bir grubun içerisinde seçilir.

Buluşun bir diğer uygulamasında en az bir diğer etken madde buluşa uygun formül I molekülleriyle beraber veya ayrı ayrı formüle edilebilir ve söz konusu en az bir diğer etken madde formül I molekülleriyle aynı veya farklı dozaj formunda olabilir.

Buluşa uygun formül I molekülleriyle beraber yukarıda sayılan en az bir diğer etken maddenin kullanılması durumunda söz konusu diğer etken maddeler formül I'e uygun

maddelerle aynı zamanda, birbirini takip eder şekilde sıralı olarak veya birbirinden farklı zamanlarda verilebilir.

Buluşa uygun formülasyonlar formül I ile gösterilen etken maddelere ilaveten en az bir yardımcı madde içerebilir.

- 5 Buluşa uygun formül I ile gösterilen etken maddelerin kullanılabileceği doz aralığı hastanın ihtiyaçları, hastalığın evresi ve kullanılacak etken maddeye göre belirlenir.

10

15

20

25