



(19) **UA** (11) **80 055** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200512522, 27.05.2004

(24) Дата начала действия патента: 10.08.2007

(30) Приоритет: 27.05.2003 US 60/473,639

(46) Дата публикации: 10.08.2007 А61К 31/13
20070101CFI20070115ВМУА А61К
31/343 20070101СLI20070516ВНУА
А61Р 25/24
20070101АLI20070516ВНУА

(86) Заявка РСТ:
РСТ/US2004/016959, 20040527

(72) Изобретатель:

Самориски Гари, US,
Гупта Сандип, US

(73) Патентовладелец:

ФОРЕСТ ЛАБОРАТОРИЗ ИНК., US

(54) СОЕДИНЕНИЕ АНТАГОНИСТА NMDA-РЕЦЕПТОРА И СЕЛЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА ОБРАТНОГО ПОГЛОЩЕНИЯ СЕРОТОНИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИИ И ДРУГИХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

(57) Реферат:

Изобретение касается способа лечения депрессии, дистимии, сезонного аффективного расстройства, биполярного психоза и послеродовой депрессии с помощью соединения антагониста NMDA-рецептора и SSRI, который представляет собой циталопрам или эсциталопрам.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 12, 10.08.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 8 0 0 5 5 C 2

U A 8 0 0 5 5 C 2



(19) **UA** (11) **80 055** (13) **C2**
 (51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
 UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
 PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: a200512522, 27.05.2004

(24) Effective date for property rights: 10.08.2007

(30) Priority: 27.05.2003 US 60/473,639

(46) Publication date: 10.08.2007A61K 31/13
 20070101CFI20070115BMUA A61K
 31/343 20070101CLI20070516BHUA
 A61P 25/24
 20070101ALI20070516BHUA

(86) PCT application:
 PCT/US2004/016959, 20040527

(72) Inventor:

Samoriski Harry, US,
 Gupta Sandip, US

(73) Proprietor:

FOREST LABORATORIES, INC., US

(54) **COMBINATION OF NMDA-RECEPTOR ANTAGONIST AND SELECTIVE INHIBITOR OF SEROTONIN REUPTAKE FOR A DEPRESSION AND OTHER PSYCHIATRIC DISORDERS TREATMENT**

(57) Abstract:

The invention relates to a method for treatment of depression, dysthymia, seasonal affective disorder, bipolar psychosis and postnatal depression by means of NMDA-receptor antagonist and SSRI, which is cytalopram or escitalopram.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 12, 10.08.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 8 0 0 5 5 C 2

U A 8 0 0 5 5 C 2



(19) **UA** (11) **80 055** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
а200512522, 27.05.2004

(24) Дата набуття чинності: 10.08.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 27.05.2003 US 60/473,639

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 10.08.2007 А61К 31/13
20070101CFI20070115ВМУА А61К
31/343 20070101CLI20070516ВНУА
А61Р 25/24
20070101ALI20070516ВНУА

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
РСТ/US2004/016959, 20040527

(72) Винахідник(и):
Саморіські Гарі , US,
Гупта Сандіп , US

(73) Власник(и):
ФОРЕСТ ЛЕБОРЕТЕРІЗ, ІНК., US

(54) ПОЄДНАННЯ АНТАГОНІСТА NMDA-РЕЦЕПТОРА І СЕЛЕКТИВНОГО ІНГІБІТОРА ЗВОРОТНОГО
ЗАХОПЛЕННЯ СЕРОТОНІНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСІЇ І ІНШИХ ПСИХІЧНИХ РОЗЛАДІВ

(57) Реферат:

Винахід стосується способу лікування
депресії, дистимії, сезонного афективного
розладу, біполярного психозу і післяпологової

депресії за допомогою поєднання антагоніста
NMDA-рецептора і SSRI, який являє собою
циталопрам або есциталопрам.

UA
80055
C2

UA
80055
C2

Опис винаходу

Дана заявка має пріоритет на основі попередньої [заявки з порядковим № 60/473639, поданої 27 травня 2003р., яка включена в даний опис у вигляді посилання у всій її повноті].

Даний винахід відноситься до способу лікування депресії, в тому числі стійкої до лікування депресії, а також інших психічних розладів з використанням антагоніста NMDA-рецептора і циталопраму або есциталопраму.

Психічні розлади

Психічні розлади, такі як депресія, біполярний психоз, а також сезонний афективний розлад, як правило, лікують за допомогою різних класів антидепресантів. Класичні психофармацевтичні препарати для лікування психічних розладів можна згрупувати в три класи: трициклічні антидепресанти (ТСА), інгібітори моноаміноксидази (MAOI) і солі літію. У той час як лікарські засоби ТСА і MAOI показані при депресивній фазі біполярного психозу, літій, як відомо, послаблює різкі стрибки біполярного психозу. Більш нові антидепресанти включають в себе селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRI), селективні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну (NARI), а також двохкомпонентні селективні інгібітори SSRI/NARI, названі SNRI.

Лікарські препарати ТСА блокують зворотне захоплення моноамінів, підвищуючи тим самим вміст норадреналіну і серотоніну (5-гідрокситриптамін; 5-НТ). Прикладами ТСА є іміпрамін і амітриптилін. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, SSRI, регулюють рівень серотоніну. Тразодон контролює дію 5-НТ, а флуоксетин являє собою сильний і селективний інгібітор зворотного захоплення 5-НТ. 3-Хлоріміпрамін, який придушує зворотне захоплення і 5-НТ, і норадреналіну, широко використовують як антидепресант в Європі і в Канаді. Інші сполуки, які в цей час представляють інтерес або ж були проаналізовані як антидепресанти, включають в себе флувоксамін (Luvox®), циталопрам (Ceieха®), есциталопрам (Lexapro®), сертралін (Zolofit®), бупропіон (Wellbutrin®, Zyban®), ребоксетин (Edronax®) і міртазапін (Remeron®). Флувоксамін полегшує серотонінергічну нейропередачу внаслідок сильного і селективного інгібування зворотного захоплення серотоніну в пресинаптичних нейронах. Ребоксетин являє собою селективний інгібітор зворотного захоплення норадреналіну і вельми корисний при лікуванні важкої депресії. Однак інші сполуки, такі як мілнаципран (Ixel®), венлафаксин (Effexor®), дулоксетин (Cymbalta®), міртазапін і атомоксетин (Strattera®) блокують зворотне захоплення і 5-НТ, і норадреналіну.

Багато які з вказаних сполук, особливо ТСА, при введенні терапевтичних кількостей, володіють несприятливими побічними ефектами. Несприятливі ефекти, що частіше спостерігаються при лікуванні з використанням SSRI, характеризуються розладами шлунково-кишкового тракту, такими як нудота, діарея/часте рідке випорожнення у 6-37% випадків [Leonard і et al., Drugs 1992; 43 (Suppl. 2):3-9], а також статевою дисфункцією. По частоті випадків нудота є основним несприятливим ефектом. Вказані несприятливі ефекти, незважаючи на негострий характер, налякують деяких пацієнтів від лікування з використанням SSRI. Несприятливі ефекти, зумовлені ТСА, включають в себе сухість у роті, запір, змазану картину антигістамінергічної дії, седативний ефект і додавання у вазі. MAOI використовують рідко, оскільки даний клас лікарських препаратів часто взаємодіє з рядом інших лікарських засобів і багато в чому взаємодіє з їжею. Самі звичайні побічні ефекти MAOI включають в себе зниження кров'яного тиску у вертикальному положенні і безсоння. Надмірна кількість літію є токсичною, а інші побічні ефекти включають в себе запаморочення, діарею, сонливість, блювотне тремтіння і додавання у вазі. Препарати ТСА можуть взаємодіяти з MAOI і викликати лихоманку, нервову збудження, конвульсії і навіть смерть.

Крім того, SSRI взаємодіють з іншими антидепресантами. Наприклад, SSRI можуть обумовити збільшення вмісту ТСА, що приводить до аномалії серцевого ритму. Відомо, що взаємодія SSRI з MAOI викликає важкі, а іноді смертельні реакції, включаючи гіпертермію, заціпеніння, автономну нестабільність з можливими швидкими флуктуаціями життєво важливих функцій організму, а також зміни в психічному стані, які включають в себе сильне збудження, що розвивається до маревного стану і коми. Серотоніновий синдром відбувається внаслідок надмірної стимуляції серотонінергічних рецепторів центральної і периферичної нервової системи. Серотоніновий синдром є небезпечним і потенційно смертельним синдромом, який пов'язаний з швидкими змінами в параметрах життєво важливих функцій організму (лихоманка, коливання кров'яного тиску), потовідділенням, нудотою, блюванням, ригідністю м'язів, міоклонусом, збудженням, маревним станом, судомами і комою. Підвищений ризик судом; необхідна обережність. Препарати SSRI не призначають спільно через підвищення під дією цих лікарських засобів кров'яного тиску.

У протилежність описаним вище чинникам, NARI мають абсолютно інші характеристики. Вони майже позбавлені спорідненості до ділянок поглинання серотоніну і дофаміну, або до адренергічних, гістамінергічних, і мускаринових рецепторів. Побічні ефекти при блокуванні зворотного захоплення норадреналіну і збільшення їх засвоюваності в центральній і периферичній нервовій системі включає в себе тремор, тахікардію, а також припинення сечовиділення. Можлива побічна дія препаратів NARI включає в себе нудоту, головний біль, сухість у роті, седативний ефект, а також тремор.

Більшість побічних ефектів є дозозалежними. Тому пацієнти, страждаючи від таких побічних ефектів, будуть відчувати благотворний вплив від введення зниженої дози препарату(ів), якщо вказана знижена доза виявиться терапевтично ефективною.

NMDA-рецептори і психічні розлади

Рецептор N-метил-D-аспартат (NMDA) являє собою постсинаптичний, іонотропний рецептор, який

відповідальний, між іншим, за збудливі амінокислоти глутамінову і гліцин, і за синтетичну сполуку NMDA, що
надалі іменується рецептором. NMDA-рецептор контролює потік двовалентних (Ca⁺⁺) і одновалентних (Na⁺, K⁺)
іонів в постсинаптичних нервових клітинах за допомогою асоційованих з рецептором каналів [Foster et al.,
Nature 1987; 329:395-396; Mayer et al., Trends in Pharmacol. Sci. 1990; 11:254-260]. Крім того, поблизу
ділянки зв'язування NMDA/глутамат/аспартат існує нечутлива до стрихніну ділянка зв'язування гліцину. Гліцин
разом з глутаматом є коагоністом NMDA-рецепторного комплексу і одночасно зв'язує два агоністи, які необхідні
для активації NMDA-рецепторного каналу. Часткове зв'язування гліцинових агоністів з цією ділянкою
алостерично інгібує ділянку зв'язування NMDA. Такі часткові гліцинові агоністи вважаються також антагоністами
NMDA.

У числі інших причин аномальна активація NMDA-рецептора, виникаюча через надмірний і/або тривалий
синаптичний рівень збудження глутамінової амінокислоти або окислювального стресу, приводить до збільшення
надходження кальцію. Високі рівні внутрішньоклітинного кальцію, який активує біохімічні каскади, що впливають
на нормальну клітинну функцію, і при збереженні протягом тривалого періоду часу впливають на білок, ДНК і
руйнують мембрани, що приводить до пошкодження клітини і в кінцевому результаті до її загибелі. Вважається,
що даний феномен, відомий як феномен посилення токсичності (надцитотоксичності), також відповідальний за
неврологічне пошкодження, пов'язане з іншими порушеннями, починаючи від гіпоглікемії і зупинки серця, до
епілепсії.

Надмірна активація глутаматних рецепторів ускладнюється також почуттям страху і станами тривоги. У
пацієнтів з психічними розладами, в порівнянні із звичайними людьми, виявляються істотно більш високі рівні
глутамату в плазмі. У тестах на соціальну взаємодію у щурів блокування базального глутаматного збудження
виявляє анксиолітично-подібні ефекти [Brodkin i et al., Pharmacol. Biochem. Behav. 2002; 73 (2): 359-66].
Крім того, є повідомлення, що свідчать про аналогічне урадження при хронічних нейродегенеративних
захворюваннях Гентінгтона, Паркінсона, і Альцгеймера [Mattson, Neuromolecular Med. 2003; 3(2):65-94].
Встановлено, що активація NMDA-рецептора відповідальна за судоми після епілептичного випадку, а в деяких
моделях епілепсії показано, що для виникнення епілептичних випадків необхідна активація NMDA-рецептора.

Передбачають, що лікарські засоби, діючі на NMDA-рецептор, володіють істотним терапевтичним
потенціалом. Наприклад, в [патенті США №4904681, виданому Cordi et al., (Cordi I)], описане використання
D-циклосерину, про яке відомо, що він модулює NMDA-рецептор для поліпшення/посилення пам'яті і для
лікування порушень когнітивної функції, викликані неврологічним розладом. D-Циклосерин описаний як
гліциновий агоніст, який зв'язує нечутливий до стрихніну гліциновий рецептор.

У [патенті США №5061721, виданому Cordi et al., (Cordi II)], описане використання поєднання D-циклосерину
і D-аланіну для лікування хвороби Альцгеймера, лікування вікового погіршення пам'яті, лікування порушень в
навчанні і лікування психотичних порушень, а також для поліпшення пам'яті або поліпшення навчання у
здорових індивідів. D-аланін вводять в поєднанні з D-циклосерином для зменшення побічних ефектів, що
спостерігаються в клінічних випробуваннях D-циклосерину, в основному тих з них, які пов'язані з його
пригніблюючою дією на ріст бактерій, що приводить до збіднення природної флори кишечника. D-аланін анулює
інгібуючу дію D-циклосерину на бактерії. Повідомляється також, що D-циклосерин дійсно володіє властивістю
часткового агоністу.

Відомо, що деякі похідні адамантану і близькі сполуки володіють антагоністичною активністю до
NMDA-рецептору. [Див., наприклад, патент США 6071966; 6034134; і 5061703, які всі включені тут шляхом
посилання].

[Патент США № 5086072, виданий Trullas et al.], описує використання 1-аміноциклопропанкарбонкової кислоти
(ACPC), про яку відомо, що вона модулює NMDA-рецептор як частковий агоніст нечутливої до стрихніну ділянки
зв'язування гліцину, для лікування порушень психіки, включаючи глибоку депресію, біполярний психоз, дистимію
і сезонний афективний розлад. У ньому також описано, що в тваринних моделях ACPC імітує дію клінічно
ефективних антидепресантів. До того ж, в представлених прикладах дану сполуку вводять
внутрішньочеревинно.

[Патентна заявка Mueller et al. WO 00/02551] описує сполуки, активні відносно ділянки зворотного
захоплення серотоніну і N-метил-D-аспартатного рецептора, які можна використати для лікування психічних
розладів різних видів, таких як депресія, нав'язливі стани (OCD), порушення сну, статеві дисфункція і
порушення харчування. Згідно з даною заявкою велика активність по ділянці зворотного захоплення серотоніну є
переважною (менш ніж близько 100нМ), хоч сприятлива і проміжна активність по NMDA-рецептору (IC₅₀ від
близько 100нМ до 5мкМ). Надмірно сильна активність NMDA-рецептора менш переважна, оскільки можливі
PCP-подібні побічні ефекти.

Разом з тим, незважаючи на досягнуті успіхи, понад 30-45% страждаючих від депресії пацієнтів, яким
призначають антидепресанти, реагують лише частково або взагалі не реагують на них. Навіть серед пацієнтів,
яких вважають такими, що відреагували на лікування, можна спостерігати залишкові симптоми депресії.
Наявність залишкових симптомів асоціюється з незадовільним прогнозом і підвищеним ризиком рецидиву. Стьіка
депресія, або депресія, що не піддається лікуванню, являє собою нозологічну форму, і тому ідентифікується
тільки на основі несприятливого клінічного результату. Таким чином, в даній галузі техніки зберігається
необхідність створення комбінованого лікування депресії з метою максимального підвищення ефективності
лікування пацієнтів у всіх популяціях, а також для зменшення небажаних несприятливих побічних ефектів.

У даному винаході розроблений спосіб лікування пацієнтів з розладами психіки, включаючи депресію,
шляхом введення ним поєднання функціонального антагоніста NMDA-рецептора разом з одним з селективних
інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (SSRI), який являє собою циталопрам або есциталопрам.

У переважному варіанті здійснення даного винаходу антагоніст NMDA-рецептора являє собою мемантин або нерамексан, а відповідний SSRI являє собою циталопрам.

В іншому переважному варіанті здійснення даного винаходу антагоніст NMDA-рецептора являє собою мемантин, а SSRI являє собою есциталопрам.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу антагоніст NMDA-рецептора являє собою нерамексан, а SSRI являє собою циталопрам.

Ще в одному переважному варіанті здійснення даного винаходу антагоніст NMDA-рецептора являє собою нерамексан, а SSRI являє собою есциталопрам.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу антагоніст NMDA-рецептора або відповідний SSRI вводять для отримання субоптимального або підпорогового ефекту, причому введення вказаного поєднання посилює даний терапевтичний ефект.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу і визначений антагоніст NMDA-рецептора, і відповідний SSRI вводять для отримання субоптимального або підпорогового ефекту, причому введення вказаного поєднання посилює або надає синергічну терапевтичну дію.

У даному винаході створені також активні двохкомпонентні композиції, що включають (i) першу кількість антагоніста NMDA-рецептора і (ii) другу кількість селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну (SSRI), який являє собою циталопрам або есциталопрам.

У першому переважному варіанті здійснення даного винаходу вказані сполуки складають одну і ту ж композицію.

У другому варіанті здійснення даного винаходу вказані сполуки входять до складу різних композицій, але створюються, наприклад, в блістерній упаковці або іншій додатковій упаковці, придатній для спільного (переважно одночасного, або майже одночасного, щонайменше, протягом того ж дня) введення.

Фігура 1. На Фігурі 1 представлені дані про вплив нерамексану в дозах від 0 до 20мг/кг на стан нерухомості (ліва панель) і рухову активність у мишей лінії C57/B1. Дані дисперсійного аналізу (Anova), відповідно, $F(4,52)=67,34$, $P<0,001$ і $F(3,41)=6,056$; $P<0,01$. Символи: * $P<0,05$; ** $P<0,01$; *** $P<0,001$ в порівнянні з носієм.

Фігура 2. На Фігурі 2 представлені дані про вплив іміпраміну на стан нерухомості (ліва панель) і рухову активність (права панель) у мишей лінії C57/B1. Дані дисперсійного аналізу (Anova), відповідно, $F(3,44)=17,94$, $P<0,001$ і $F(2,27)=3,388$; $P<0,05$. Символи: * $P<0,05$; ** $P<0,01$; *** $P<0,001$ в порівнянні з носієм.

Фігура 3. На Фігурі 3 представлені дані про вплив флуоксетину на нерухомість (ліва панель) і рухову активність (права панель) у мишей C57/B1. Дані дисперсійного аналізу (Anova), відповідно, $F(3,36)=17,186$, $P<0,001$ і $F(2,27)=1,42$; NS. Символи: * $P<0,05$; ** $P<0,01$; *** $P<0,001$ в порівнянні з носієм.

Фігура 4. На Фігурі 4 представлені дані про вплив, венлафаксину на стан нерухомості (ліва панель) і рухову активність (права панель) у мишей лінії C57/B1. Дані дисперсійного аналізу (Anova), відповідно, $F(4,44)=30,02$, $P<0,001$ і $F(2,27)=10,36$; $P<0,001$. Символи: * $P<0,05$; *** $P<0,001$ в порівнянні з носієм.

Фігура 5. На Фігурі 5 представлені дані про вплив взаємодії 2,5мг/кг нерамексану і іміпраміну на стан нерухомості (ліва панель) і рухову активність (права панель) у мишей лінії C57/B1. Символи: * $P<0,05$ в порівнянні з носієм; # $P<0,05$ в порівнянні з відповідною дозою IMI; § $P<0,05$ в порівнянні з відповідною дозою NER.

Фігура 6. На Фігурі 6 представлені дані про вплив взаємодії 20мг/кг нерамексану і іміпраміну на стан нерухомості (ліва панель) і рухову активність (права панель) у мишей лінії C57/B1. Символи: * $P<0,05$ в порівнянні з носієм; # $P<0,05$ в порівнянні з відповідною дозою IMI; § $P<0,05$ в порівнянні з відповідною дозою NER.

Фігура 7. На Фігурі 7 представлені дані про вплив взаємодії 2,5мг/кг нерамексану і флуоксетину на стан нерухомості (ліва панель) і рухову активність (права панель) у мишей лінії C57/B1. Символи: * $P<0,05$ в порівнянні з носієм; # $P<0,05$ в порівнянні з відповідною дозою IMI; § $P<0,05$ в порівнянні з відповідною дозою NER.

Фігура 8. На Фігурі 8 представлені дані про вплив взаємодії 20мг/кг нерамексану і флуоксетину на стан нерухомості (ліва панель) і рухову активність (права панель) у мишей лінії C57/B1. Символи: * $P<0,05$ в порівнянні з носієм; # $P<0,05$ в порівнянні з відповідною дозою IMI; § $P<0,05$ в порівнянні з відповідною дозою NER.

Фігура 9. На Фігурі 9 представлені дані про вплив взаємодії 2,5мг/кг нерамексану і венлафаксину на стан нерухомості (ліва панель) і рухову активність (права панель) у мишей лінії C57/B1. Символи: * $P<0,05$ в порівнянні з носієм; # $P<0,05$ в порівнянні з відповідною дозою IMI; § $P<0,05$ в порівнянні з відповідною дозою NER.

Фігура 10. На Фігурі 10 представлені дані про вплив взаємодії 20мг/кг нерамексану і венлафаксину на стан нерухомості (ліва панель) і рухову активність (права панель) у мишей лінії C57/B1. Символи: * $P<0,05$ в порівнянні з носієм; # $P<0,05$ в порівнянні з відповідною дозою IMI; § $P<0,05$ в порівнянні з відповідною дозою NER.

Приблизно третина пацієнтів не відповідає на SSRI і інші лікарські препарати, що вводяться як монотерапевтичні. У даному винаході несподівано отримали посилений терапевтичний ефект відносно монотерапії для лікування депресії і психічних порушень при використанні поєднання (i) антагоніста NMDA-рецептора і (ii) селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну (SSRI), інгібітора зворотного захоплення норадреналіну (NARI), двохкомпонентного SSRI/NARI (SNRI), або трициклічного антидепресанта (TCA). Вказані поєднання створюють адитивний (синергічний) ефект при знижених ефективних дозах кожної сполуки в порівнянні з монотерапією. Це продемонстроване нижче з використанням тваринної моделі депресії.

Автори даного винаходу задумували і показали уперше, що клінічне введення 1-аміноциклогексанового похідного, такого як мемантин або нерамексан, в поєднанні з SSRI, NARI, SNRI, або TCA, несподівано виявилось надзвичайно корисним фармакотерапевтичним підходом в лікуванні депресії, в тому числі стійкої до лікування депресії, а також інших психічних порушень.

Переваги даного винаходу полягають в наступному: (i) створення підвищеної антидепресантної активності (в

порівнянні з монотерапією) отримують шляхом поєднання функціонального антагоніста NMDA-рецептора і SSRI, NARI, SNRI або TCA. Вказане поєднання підвищує терапевтичний ефект обох сполук в більшій мірі, ніж якби будь-яку з них вводили окремо; (ii) створення альтернативної терапії для пацієнтів, які толерантні або частково толерантні до антидепресантної монотерапії; і (iii) отримання терапевтичної ефективності при більш низьких (наприклад, субоптимальних або підпорогових дозах), що тим самим зменшує побічні ефекти (обговорюється вище), що викликаються будь-якою сполукою, і/або підвищує ефективність будь-якої сполуки в результаті синергічного або адитивного механізму.

Антагоністи NMDA-рецептора

Антагоністи NMDA-рецептора потенційно знаходять широке застосування при лікуванні пацієнтів з рядом порушень ЦНС, включаючи гостру нейродегенерацію (наприклад, пов'язану з інсультом або травмою), хронічну нейродегенерацію (наприклад, пов'язану з хворобою Паркінсона, AD, хворобою Гентінгтона і бічним аміотрофічним склерозом [ALS]), епілепсію, лікарську залежність, депресію, страх і хронічний біль [див. огляд: Parsons et al., *Drug News Perspect.*, 1998, 11:523-533; Parsons et al., 1999, вище; Jentsch and Roth, *Neuropsychopharmacology*, 1999, 20:201-205; Doble, *Therapie*, 1995, 50:319-337].

Функціональне інгібування NMDA-рецепторів можна здійснити за допомогою впливу на різні ділянки пізнання в рамках NMDA-рецепторного комплексу, такі як: первинна медіаторна ділянка (конкурентна), фенциклідинова ділянка (неконкурентна), розташована всередині катіонного каналу, поліамінна модуляторна ділянка і нечутлива до стрихніну коагоністична гліцинова ділянка (гліцин В) [Parsons et al., 1999, вище]. Оскільки NMDA-рецептори грають ключову фізіологічну роль в різних формах синаптичної пластичності, які беруть участь в навчанні і пам'яті [див., наприклад, Collingridge and Singer, *Trends Pharmacol. Sci.*, 1990, 11:290-296], нейропротективні агенти, що володіють високою спорідненістю до NMDA-рецепторів, очевидно, порушують нормальну синаптичну передачу і викликають тим самим численні побічні ефекти. Безумовно, багато які антагоністи NMDA-рецептора, ідентифіковані на сьогоднішній день, виробляють вельми небажані побічні ефекти в дозах в межах їх передбачуваного терапевтичного діапазону. Так, клінічні випробування, що виявилися невдалими відносно отримання хорошої терапевтичної ефективності, зумовлені численними побічними ефектами для таких антагоністів NMDA-рецептора, як дизоцилпін ((+)МК-801; (+)-5-метил-10,11-дигідро-5Н-добензоциклопентен-5,10-імінмалеат), Cerestat® (CNS-1102), Licostinel® (ACEA 1021), Selfotel® (CGS-19755), і B-CPP-ene (SDZ EAA 494; EAA-494-Leppik, *Epilepsia*, 1998, 39 (Suppl 5):2-6; [Sveinbjornsdottir et al., *Epilepsia*, 1993, 34:493-521; SCRIP 2229/30, 1997, p.21]). Тому в даній галузі була поставлена задача створити антагоністи NMDA-рецептора, які перешкоджають патологічній активації NMDA-рецепторів, але дозволяють їм виявляти фізіологічну активність.

У рамках даного винаходу термін "лікарські препарати, антагоністи NMDA" використовують для посилання на лікарські препарати, які можуть придушувати нормальну синхронізацію нейронних запусків, опосередкованих NMDA-рецептором. Переважними лікарськими препаратами, антагоністами NMDA в даному винаході є похідні 1-аміноциклогексану, такі як мемантин і нерамексан. Дані сполуки володіють також 5 НТЗ-антагоністичною активністю і/або нейрональною антагоністичною активністю нікотинного рецептора.

NMDA-рецептори, що використовуються в даному винаході включають в себе наступні сполуки:

Мемантин (1-аміно-3,5-диметиладамантан) є аналогом 1-аміноциклогексану (амантадин) і розкритий в [патентах США №№ 4122193; 4273774; 5061703; і 5614560]. Нерамексан (1-аміно-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексан) також є похідним 1-аміноциклогексану і розкритий в [патенті США №6034134].

Мемантин і нерамексан, а також деякі інші 1-аміноалкілциклогексани являють собою системноактивні неконкурентні антагоністи NMDA-рецептора, що володіють помірною спорідненістю до даного рецептору. Вони виявляють сильні потенціалозалежні характеристики і швидкі кінетики блокування/розблокування [Parsons et al., 1999, вище; Gortelmeyer et al. *Arzneim-Forsch/Drug Res.*, 1992, 42:904-913; Winblad et al., *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 1999, 14:135-146; Rogawski, *Amino Acids*, 2000, 19:133-49; Danysz et al., *Curr. Pharm. Des.*, 2002, 8:835-43; Jirgensons et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 2000, 35:555-565]. Дані сполуки відділяються з NMDA-рецепторних каналів набагато швидше, ніж антагоністи з високою спорідненістю до NMDA-рецептору, такі як (+)МК-801, і ослаблюють порушення нейрональної пластичності, викликане тонічною надстимуляцією NMDA-рецепторів. Через їх відносно низьку спорідненість до даного рецептору, сильну потенціалозалежність і кінетику швидкого блокування/розблокування, дані сполуки в істотній мірі позбавлені побічних ефектів, властивих іншим антагоністам NMDA-рецептора, в межах їх терапевтичних доз [Kornhuber et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 1991, 206:297-311]. Дійсно, клінічне застосування мемантину протягом 15 років показало його хорошу толерантність більш ніж у 200000 пацієнтів [Parsons et al., 1999, вище].

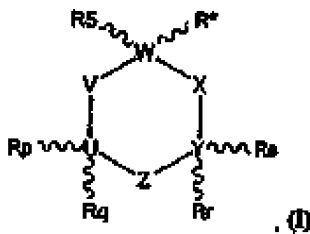
Передбачається, що мемантин, нерамексан і інші 1-аміноалкілгексани придатні для часткового зняття симптомів прогресуючих нейродегенеративних порушень, таких як деменція в AD, хвороба Паркінсона, а також еластичність [див., наприклад, патенти США №№ 5061703; 5614560, і 6034134; Parsons et al., 1999, вище; Mobius, *ADAD*, 1999, 13:3172-178; Danysz et al., *Neurotox. Res.*, 2000, 2:85-97; Winblad and Poritis, *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 1999, 14:135-146; Gortelmeyer et al., 1992, вище; Danysz et al., *Curr. Pharm. Des.*, 2002, 8:835-843; Jirgensons et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 2000, 35:555-565]. Дані захворювання виникають внаслідок порушення глутаматергічної передачі, тобто, надмірного надходження кальцію через канали NMDA-рецептора, що веде до руйнування клітин головного мозку в різних ділянках головного мозку, приводячи до порушення даної функції і, одночасно, до руйнування клітин головного мозку [Choi, *J. Neurobiol.*, 23:1261-1276, 1992; Rothman and Olney, *Trends Neurosci.*, 10:299, 1987; Kemp et al., *Trends Pharmacol. Sci.*, 8:414, 1987]. Систематичне лікування дорослих щурів мемантином посилює гіпокампульну довготривалу

5 потенціацію, підвищуючи стійкість синаптичної пластичності, поліпшуючи можливості просторової пам'яті, а також відновлює просторову пам'ять, пошкоджену агоністами NMDA-рецептора [Barnes et al., Eur. J. Neurosci., 1996; 8:65-571; Zajackowski et al., Neuropharm., 1997, 36:961-971]. Було також передбачено, що похідні 1-аміноциклогексану, і, зокрема, мемантин, придатні для лікування викликаного СНІДом недоумства [патент США №5506231], невропатичних болів [патент США №5334618], ішемії головного мозку [патент США №5061703], епілепсії, глаукоми, печінкової енцефалопатії, множинного склерозу, інсульту, а також пізньої дискінезії [Parsons et al., 1999, вище]. Більше того, було показано, що мемантин і нерамексан виборчо блокують термальну гіпералгезію і механічну алодинію в деяких моделях хронічних і невропатичних захворювань в дозах, які істотно не впливають на моторну активність, без того щоб явно впливати на моторні рефлекси. Показано також, що похідні 1-аміноциклогексану володіють імуномодуляторною, протималярійною активністю, а також активністю проти вірусу Вона і проти гепатиту С [див., наприклад, патент США №6034134 і приведені в йому посилання].

10 Також передбачалося, що похідні 1-аміноциклогексану, такі як мемантин і нерамексан [див. патентну заявку США №09/597102 і її відповідну міжнародну патентну заявку РСТ ЕР 01/06964, опубліковану у вигляді WO 01/98253 27 грудня 2001р.; патент США №6034134], функціонують крім опосередкованих NMDA шляхів. Так, було показано, що мемантин придушує опосередкований 5HT3 струм (в природних NIE-115-клітинах і в гетерологічних НЕК-293-клітинах) і опосередкований NMDA-рецептором імпульси (в зрізах гіпокампу щура) приблизно з однаковою спорідненістю [Parsons et al., 1999, вище; Rammes et al., 2001, Neurosci. Lett., 306:81-84]. Було також показано, що нерамексан, подібно до мемантину, інгібує опосередкований 5-HT3-рецептором імпульси [Rammes et al., 2001, Neurosci. Lett., 306:81-84]. Відомо також, що антагоністи 5HT3-рецептора поліпшують у тварин навчання і пам'ять [Carli et al., 1997, Behav. Brain Res., 82:185-194; Reznik and Staubli, 1997, J. Neurophysiol., 77:517-521].

Визначення

25 Похідні 1-аміноциклогексана як антагоністи NMDA, що використовуються в даному винаході можна представити наступною загальною формулою (I):



в якій

35 R* являє собою $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$,
n+m=0, 1 або 2,

A вибраний з групи, що складається з лінійного або розгалуженого нижчого алкілу (C₁-C₆), лінійного або розгалуженого нижчого алкенілу (C₂-C₆) і лінійного або розгалуженого нижчого алкінілу (C₂-C₆),

40 R¹ і R² незалежно вибрані з групи, що складається з водню, лінійного або розгалуженого нижчого алкілу (C₁-C₆), лінійного або розгалуженого нижчого алкенілу (C₂-C₆), лінійного або розгалуженого нижчого алкінілу (C₂-C₆), арилу, заміщеного арилу і арилалкілу,

45 R³ і R⁴ незалежно вибрані з групи, що складається з водню, лінійного або розгалуженого нижчого алкілу (C₁-C₆), лінійного або розгалуженого нижчого алкенілу (C₂-C₆), лінійного або розгалуженого нижчого алкінілу (C₂-C₆), або разом утворюють алкілен (C₂-C₁₀) або алкенілен (C₂-C₁₀) або разом з N утворюють 3-7-членний азаціклоалкан або азаціклоалкен, включаючи заміщений (алкіл (C₁-C₆), алкеніл (C₂-C₆)) 3-7-членний азаціклоалкан або азаціклоалкен; або R³ або R⁴ незалежно можуть сполучатися з R^p, R^q, R^r або R^s, утворюючи ланцюг алкілену $-CH(R^6)-(CH_2)_t$,

50 де t=0 або 1, ліва частина алкіленового ланцюга приєднана до U або Y, а права частина алкіленового ланцюга приєднана до N, а R⁶ вибраний з групи, що складається з водню, лінійного або розгалуженого нижчого алкілу (C₁-C₆), лінійного або розгалуженого нижчого алкенілу (C₂-C₆), лінійного або розгалуженого нижчого алкінілу (C₂-C₆), арилу, заміщеного арилу і арилалкілу; або R³ або R⁴ можуть незалежно сполучатися з R⁵, утворюючи ланцюг алкілену, представлений формулою $-CH_2-CH_2-CH_2-(CH_2)_t-$, або ланцюг алкенілену, представлений формулою $-CH=CH-CH_2-(CH_2)_t-$, $-CH=C=CH-(CH_2)_t-$ або $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_t-$, де t=0 або 1, і ліва частина алкіленового або алкеніленового ланцюга приєднана до W, а права частина алкіленового кільця приєднана до N;

55 R⁵ незалежно вибраний з групи, що складається з водню, лінійного або розгалуженого нижчого алкілу (C₁-C₆), лінійного або розгалуженого нижчого алкенілу (C₂-C₆) і лінійного або розгалуженого нижчого алкінілу (C₂-C₆), або R⁵ сполучений з вуглецем, до якого він прикріплений, і з вуглецем суміжного циклу, утворюючи подвійний зв'язок,

60 R^p, R^q, R^r, і R^s незалежно вибрані з групи, що складається з водню, лінійного або розгалуженого нижчого алкілу (C₁-C₆), лінійного або розгалуженого нижчого алкенілу (C₂-C₆), лінійного або розгалуженого нижчого алкінілу (C₂-C₆), циклоалкілу (C₃-C₆) і арилу, заміщеного арилу і арилалкілу, або R^p, R^q, R^r, і R^s незалежно можуть утворювати подвійний зв'язок з U або з Y, до якого він приєднаний, або R^p, R^q, R^r, і R^s можуть

сполучатися разом, утворюючи нижчий алкілен $-(CH_2)_x-$ або нижчий алкеніленовий місточок, в якому x дорівнює 2-5 включно, і цей алкіленовий місточок може, в свою чергу, бути сполучений з R^5 , утворюючи додатковий нижчий алкілен $-(CH_2)_y-$ або нижчий алкеніленовий місточок, де y дорівнює 1-3 включно;

символи U, V, W, X, Y, Z являють собою вуглецеві атоми і включають оптичні ізомери, діастереомери, поліморфні модифікації, енантіомери, гідрати, фармацевтично прийнятні солі, і суміші сполук в рамках формули (I).

Даний цикл, що визначається U-V-W-X-Y-Z, переважно вибраний з групи, що складається з циклогексану, циклогекс-2-ену, циклогекс-3-ену, циклогекс-1,4-дієну, циклогекс-1,5-дієну, циклогекс-2,4-дієну і циклогекс-2,5-дієну.

Можна використовувати різні солі і ізомери (включаючи стереоізомери і енантіомери) антагоністів NMDA. Термін "солі", що використовується, може включати кислі адитивні солі або адитивні солі вільних основ. Приклади кислот, які можна використовувати для створення фармацевтично прийнятних кислих адитивних солей, включають неорганічні кислоти, такі як хлористоводнева, сірчана кислота, або фосфорна кислота, і органічні кислоти, така як оцтова, малеїнова, янтарна, або лимонна кислота і т.д. Всі вказані солі (або інші подібні солі) можна отримати традиційними способами. Природа даної солі або ізомеру не суттєва за умови, що вона не токсична і практично не придушує необхідну фармакологічну активність. Переважна сіль способу даного винаходу являє собою мемантингідрохлорид. Іншою переважною сіллю є нерамексанмезилат.

Термін "похідне 1-аміноциклогексану" використовують тут для того, щоб описати сполуку, яку виробляють з 1-аміноциклогексану (або придатного його похідного, такого як нерамексаи або мемантин) в способі, що використовується для створення подібного, але дещо відмінного лікарського засобу.

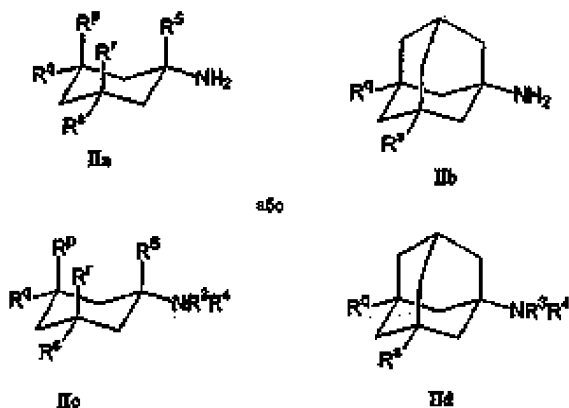
Термін "аналог" або "похідне", що використовується тут в традиційному фармацевтичному значенні, відноситься до молекули, яка структурно схожа з основною молекулою (такою як 1-аміноциклогексан), але була модифікована цільовим і контрольованим способом для заміни одного або декількох замісників в даній основній молекулі на альтернативний замісник, з тим, щоб зробити молекулу, яка подібна по структурі до даної основної молекули. Синтез і відбір аналогів (наприклад, з використанням структурного і/або біохімічного аналізу) для ідентифікації дещо модифікованих варіантів відомої сполуки, яка може володіти поліпшеними або додатковими ознаками (такими, як найбільша дієвість і/або селективність по конкретному цільовому рецепторному тину, найбільша здатність до проходження через гематоенцефалічний бар'єр, найменші побічні ефекти і т.п.) здійснюють способом створення лікарського засобу, який добре відомий в фармацевтичній хімії.

Приклади похідних 1-аміноциклогексану, що використовуються відповідно до даного винаходу, включають, без обмеження, похідні 1-аміноалкілциклогексану, вибрані з групи, що складається з:

- 1-аміно-1,3,5-триметилциклогексану,
- 1-аміно-1(транс), 3(транс), 5-триметилциклогексану,
- 1-аміно-1(цис), 3(цис), 5-триметилциклогексану,
- 1-аміно-1,3,3,5-тетраметилциклогексану,
- 1-аміно-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексану (нерамексан),
- 1-аміно-1,3,5,5-тетраметил-3-етилциклогексану,
- 1-аміно-1,5,5-триметил-3, 3-диетилциклогексану,
- 1-аміно-1,5,5-триметил-цис-3-етилциклогексану,
- 1-аміно-(1S, 5S)цис-3-етил-1,5,5-триметилциклогексану,
- 1-аміно-1,5,5-триметил-транс-3-етилциклогексану,
- 1-аміно-(1R, 5S)транс-3-етил-1,5,5-триметилциклогексану,
- 1-аміно-1-етил-3,3,5,5-тетраметилциклогексану,
- 1-аміно-1-пропіл-3,3,5,5-тетраметилциклогексану,
- N-метил-1-аміно-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексану,
- N-етил-1-аміно-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексану,
- N-(1,3,3,5,5-пентаметилциклогексил)піролідину,
- 3,3,5,5-тетраметилциклогексилметиламіну,
- 1-аміно-1-пропіл-3,3,5,5-тетраметилциклогексану,
- 1-аміно-1,3,3,5(транс)-тетраметилциклогексану (аксіальна аміногрупа),
- 3-пропіл-1,3,5,5-тетраметилциклогексиламінсемигідрату,
- 1-аміно-1,3,5,5-тетраметил-3-етилциклогексану,
- 1-аміно-1,3,5-триметилциклогексану,
- 1-аміно-1,3-диметил-3-пропілциклогексану,
- 1-аміно-1,3(транс), 5(транс)-триметил-3(цис)-пропілциклогексану,
- 1-аміно-1,3-диметил-3-етилциклогексану,
- 1-аміно-1,3,3-триметилциклогексану,
- цис-3-етил-1(транс)-5-триметилциклогексаміну,
- 1-аміно-1,3(транс)-диметил циклогексану,
- 1,3,3-триметил-5,5-дилпропілциклогексиламіну,
- 1-аміно-1-метил-3 (транс)-пропілциклогексану,
- 1-метил-3(цис)-пропілциклогексиламіну,
- 1-аміно-1-метил-3 (транс)-етилциклогексану,
- 1-аміно-1,3,3-триметил-5(цис)-етилциклогексану,
- 1-аміно-1,3,3-триметил-5(транс)-етилциклогексану,

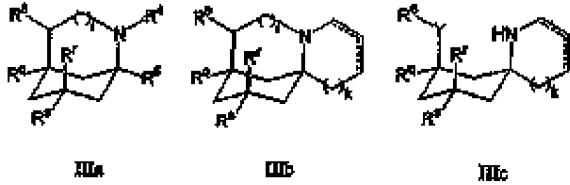
цис-3-пропіл-1,5,5-триметилциклогексиламіну,
 транс-3-пропіл-1,5,5-триметилциклогексиламіну,
 N-етил-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексиламіну,
 N-метил-1-аміно-1, 3,3,5,5-пентаметилциклогексану,
 1-аміно-1-метилциклогексану,
 N,N-диметил-1-аміно-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексану,
 2-(3,3,5,5-тетраметилциклогексил)етиламіну,
 2-метил-1-(3,3,5,5-тетраметилциклогексил) пропіл-2-аміну,
 2-(1,3,3,5,5-пентаметилциклогексил-1)-етиламінсепмігдрату,
 N-(1,3,3,5,5-пентаметилциклогексил)-піролідину,
 1-аміно-1,3(транс), 5(транс)-триметилциклогексану,
 1-аміно-1,3(цис), 5(цис)-триметилциклогексану,
 1-аміно-(1R, SS)транс-5-етил-1,3,3-триметилциклогексану,
 1-аміно-(1S, SS)цис-5-етил-1,3,3-триметилциклогексану,
 1-аміно-1,5,5-триметил-3(цис)-ізопропілциклогексану,
 1-аміно-1,5,5-триметил-3(транс)-ізопропілциклогексану,
 1-аміно-1-метил-3(цис)-етилциклогексану,
 1-аміно 1-метил-3(цис)-метилциклогексану,
 1-аміно-5,5-діегіл-1,3,3-триметилциклогексану,
 1-аміно-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексану,
 1-аміно-1,5,5-триметил-3,3-діетилциклогексану,
 1-аміно-1-етил-3,3,5,5-тетраметилциклогексану,
 N-етил-1-аміно-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексану,
 N-(1,3,5-триметилциклогексил)піролідину або піперидину,
 N-[1,3(транс), 5(транс)-триметилциклогексил]піролідину або піперидину,
 N-[1,3(цис), 5(цис)-триметилциклогексил]піролідину або піперидину,
 N-(1,3,3,5-тетраметилциклогексил)піролідину або піперидину,
 N-(1,3,3,5,5-пентаметилциклогексил)піролідину або піперидину,
 N-(1,3,5,5-тетраметил-3-етилциклогексил)піролідину або піперидину,
 N-(1,5,5-триметил-3,3-диетилциклогексил)піролідину або піперидину,
 N-(1,3,3-триметил-цис-5-етилциклогексил)піролідину або піперидину,
 N-[(1S, SS)цис-5-етил-1,3,3-триметилциклогексил]піролідину або піперидину,
 N-(1,3,3-триметил-транс 5-етилциклогексил)піролідину або піперидину,
 N-[(1R, SS)транс-5-етил, 3,3,-триметилциклогексил]піролідину або піперидину,
 N-(1-етил-3,3,5,5-тетраметилциклогексил)піролідину або піперидину,
 N-(1-пропіл-3,3,5,5-тетраметилциклогексил)піролідину або піперидину,
 N-(1,3,3,5,5-пентаметилциклогексил)піролідину,
 їх оптичних ізомерів, діастереомерів, енантіомерів, гідратів, їх фармацевтично прийнятних солей, і їх сумішей.

Деякі похідні 1-аміноциклогексану загальної формули (I) включають випадок, коли три осьові замісники, наприклад, R^p, R^r, і R^s, всі разом, утворюють перехідний місточок із сполуками, що виробляються (так звані 1-аміноадаманти), які пояснюються нижче формулами IIb-IId:



Деякі похідні 1-аміноциклогексану формули (I), в якій n+m=O, U, V, W, X, Y, і Z утворюють циклогексановий цикл, а один або обидва R³ і R⁴ незалежно з'єднані у вказаний циклогексановий цикл за допомогою алкіленових місточків, утворених за допомогою R^p, R^q, R^r, R^s або R⁵, представлені нижченаведеними формулами IIIa-IIIc:

5



IIIa

IIIb

IIIc

10

де R^q , R^r , R^s , R^t і R^5 являють собою, як вказано вище для формули (I), R^6 являє собою водень, лінійний або розгалужений нижчий алкіл (C_1-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкеніл (C_2-C_6), лінійний або розгалужений нижчий алкініл (C_2-C_6), арил, що заміняється, арил або арилкаліл Y є насиченим або може сполучатися з R^6 для утворення вуглецево-водневого зв'язку з вуглецевим циклом, до якого він приєднаний, $l=0$ або 1 і $k=0$, 1 або 2 , а ----- являє собою простий або подвійний зв'язок.

15

Приклади похідних 1-аміноциклогексану, що використовуються без обмеження, відповідно до даного винаходу включають 1-аміноадамантан і його похідні, вибрані з групи, що складається з:

20

- 1-аміно-3-феніладамантану,
- 1-аміно-метиладамантану,
- 1-аміно-3,5-диметиладамантану(мемантину),
- 1-аміно-3-етиладамантану,
- 1-аміно-3-ізопропіладамантану,
- 1-аміно-3-н-бутиладамантану,
- 1-аміно-3,5-діетиладамантану,
- 1-аміно-3,5-діізопропіладамантану,
- 1-аміно-3,5-ди-н-бутиладамантану,
- 25 1-аміно-3-метил-5-етиладамантану,
- 1-N-метиламіно-3,5-диметиладамантану,
- 1-N-етиламіно-3,5-диметиладамантану,
- 1-N-ізопропіл-аміно-3,5-диметиладамантану,
- 1-N,N-диметил-аміно-3,5-диметиладамантану,
- 30 1-N-метил-N-ізопропіл-аміно-3-метил-5-етиладамантану,
- 1-аміно-3-бутил-5-феніладамантану,
- 1-аміно-3-пентиладамантану,
- 1-аміно-3,5-дипентиладамантану,
- 35 1-аміно-3-пентил-5-циклогексиладамантану,
- 1-аміно-3-пентил-5-феніладамантану,
- 1-аміно-3-гексиладамантану,
- 1-аміно-3,5-дигексиладамантану,
- 1-аміно-3-гексил-5-циклогексиладамантану,
- 40 1-аміно-3-гексил-5-феніладамантану,
- 1-аміно-3-циклогексиладамантану,
- 1-аміно-3,5-дициклогексиладамантану,
- 1-аміно-3-циклогексил-5-феніладамантану,
- 1-аміно-3,5-дифеніладамантану,
- 45 1-аміно-3,5,7-триметиладамантану,
- 1-аміно-3,5-диметил-7-етиладамантану,
- 1-аміно-3,5-діетил-7-метиладамантану,
- 1-N-піролідіно- і 1-N-піперидинпохідних,
- 1-аміно-3-метил-5-пропіладамантану,
- 50 1-аміно-3-метил-5-бутиладамантану,
- 1-аміно-3-метил-5-пентиладамантану,
- 1-аміно-3-метил-5-гексиладамантану,
- 1-аміно-3-метил-5-циклогексиладамантану,
- 1-аміно-3-метил-5-феніладамантану,
- 55 1-аміно-3-етил-5-пропіладамантану,
- 1-аміно-3-етил-5-бутиладамантану,
- 1-аміно-3-етил-5-пентиладамантану,
- 1-аміно-3-етил-5-гексиладамантану,
- 1-аміно-3-етил-5-циклогексиладамантану,
- 60 1-аміно-3-етил-5-феніладамантану,
- 1-аміно-3-пропіл-5-бутиладамантану,
- 1-аміно-3-пропіл-5-пентиладамантану,
- 1-аміно-3-пропіл-5-гексиладамантану,
- 1-аміно-3-пропіл-5-циклогексиладамантану,
- 65 1-аміно-3-пропіл-5-феніладамантану,
- 1-аміно-3-бутил-5-пентиладамантану,

1-аміно-3-бутил-5-гексиладамантану,
1-аміно-3-бутил-5-циклогексиладамантану,
їх оптичні ізомери, діастереомери, енантіомери, гідрати, похідні N-метилу, N,N-диметилу, N-етилу,
N-пропілу, їх фармацевтично прийнятні солі, і їх суміші.

Похідні 1-аміноадамантану формул IIb і 11d, включаючи мемантин, як правило, отримують шляхом алкілювання галогенованих адамантанів, переважно бромо- або хлороадамантанів. Ди- і тризаміщені адамантани отримують шляхом додаткового галогенування і алкілювання. Аміногрупу вводять або шляхом окислення з допомогою триоксиду хрому і бромовання з допомогою HBr, або бромовання з допомогою бромиду і реакції з допомогою формаміду з подальшим гідролізом. Амінофункцію можна алкілювати відповідно до загальноприйнятих способів. Метилування, наприклад, може виявитися ефективним в реакції за допомогою хлорметилового ефіру і подальшого відновлення. Етилову групу можна ввести шляхом відновлення відповідного ацетаміду. Більш детально про синтез [див., наприклад, патенти США №№ 5061703 і 6034134]. Додаткові методики синтезу вищенаведених сполук можна знайти в попередніх [заявках з порядковим №60/350974, поданій 7 листопада 2001р., порядковим №60/337858, поданій 8 листопада 2001р., і порядковим №60/366386, поданій 21 березня 2002р., всі включені шляхом посилання].

Відповідно до даного винаходу похідні 1-аміноциклогексану формули (I) можна застосовувати як такі або використовувати у вигляді їх фармацевтично прийнятних солей, включаючи, наприклад, кислі адитивні солі, такі як хлористоводневі, бромистоводневі, сульфати, ацетати, сукцинати або тартрати, або їх кислі адитивні солі з фумаровою, малеїною, лимонною, або фосфорною кислотами.

Крім того, використовуючи відомі в даній галузі техніки способи, можна створити аналоги і похідні сполук даного винаходу, які володіють підвищеною терапевтичною ефективністю стримання депресії або інших психічних розладів, тобто, більш дієві і/або більш селективні відносно специфічного виду рецептора-мішені, або з більшою або меншою здатністю проходження через гематоенцефалічний бар'єр ссавців (наприклад, підвищена або знижена швидкість проникнення через гематоенцефалічний бар'єр), меншими побічними ефектами і т.п.

Термін "психічний розлад" включає глибоку депресію, біполярний психоз, уніполярний психоз, дистимію, циклотимію, сезонний афективний розлад, а також післяпологову депресію. Термін психічне порушення відноситься також до вторинного психозу, що виникає внаслідок системного неврологічного захворювання. Приклади неврологічних захворювань включають множинний склероз, хворобу Паркінсона, хворобу Альцгеймера, травму голови, злоякісні пухлини головного мозку, наслідки інсульту, ранне недоумство і апное уві сні, а також системні захворювання включають, але не обмежуються, інфекції, ендокринні порушення, недостатнє харчування і захворювання, пов'язане з виникненням злоякісної пухлини. Вторинний психоз поширений також у пацієнтів, що перенесли інфаркт міокарда, в яких смертність в три рази вище в порівнянні з пацієнтами, що не зазнали постінфарктної депресії.

Термін "депресія", що використовується тут, відноситься до клінічного синдрому, який включає стійкий тоскний настрій або втрату інтересу до життєдіяльності, які зберігаються, щонайменше, протягом двох тижнів при відсутності лікування. Критерії, закладені в Керівництві по Діагностиці і Статистиці Психічних Порушень (DSM-IV-TR), можна використати для діагностування пацієнтів, страждаючих психозом [American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Text Revision, 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; 2000]. Аналогічний список критеріїв для психозів приведений також в Міжнародній Класифікації Хвороб, версія 10 (ICD-10), Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я.

Термін "депресія" передбачає всі захворювання і стани, які асоціюються з депресією, включаючи захворювання і стани, класифіковані по шкалі оцінок в ICD-10 і DSM-IV. Такі захворювання або розлади включають глибоку депресію, дистимію, приступи депресії при біполярному психозі і приступи депресії при інших психічних розладах, включаючи сезонні психічні розлади, такі як сезонний афективний розлад, субдепресивний стан, післяпологова депресія, а також психічні розлади, пов'язані із загальним клінічним станом, психічний розлад, індукований якою-небудь речовиною, рецидивуючий або депресивний стан, що не піддається лікуванню, зумовлена жорстоким поведінням, дитяча депресія, атипічна депресія, циклотимія, пов'язана з менструаціями дисфорія, асоційована з соматогенним розладом депресія і депресія, що не піддається лікуванню.

Глибокий депресивний розлад і дистимічний розлад розрізняють на основі хронічного характеру захворювання, тяжкості і його стійкості. При глибокій депресії тоскний настрій триває протягом двох тижнів. При дистимічному розладі тоскний настрій спостерігається протягом більшості днів протягом двох (2) років. Звичайно глибокий депресивний розлад характеризується різким контрастом по відношенню до звичайної діяльності. Індивід з приступом глибокої депресії може володіти нормальною працездатністю і знаходитися в нормальному емоційному стані і раптово виявляти важкі симптоми депресії. У протилежність цьому індивід з дистимічним порушенням страждає хронічною депресією і виявляє менш важкі симптоми, ніж при глибокій депресії.

"Трициклічні антидепресанти" або "ТКА" включають первинні, вторинні, третинні і заміщені аміни, що включають амітриптилін, кломіпрамін, триміпрамін, доксемін, нортриптилін, дезипрамін і протриптилін.

"Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну" або "SSRI" включають флуоксетин, пароксетин (Paxil®), сертралін (Zoloft®) і флувоксамін, а також його енантіомери, такі як есциталопрам (тобто, Lexapro®). Переважними солями даних препаратів є флуоксетингідрохлорид, флувоксамінмалеат, пароксетингідрохлорид і гідрохлориднапівгідрат, циталопрамгідробромід, есциталопрам оксалат, і сертралінгідрохлорид.

"Селективні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну" або "NARI" включають ребоксетин і атомоксетин. Більш переважні ребоксетинмезилат і атомоксетингідрохлорид.

Двохкомпонентні "інгібітори зворотного захоплення серотоніну/норадреналіну" або "SNRI" включають венлафаксин, мілнаципран і дулоксетин. Більш переважні венлафаксингідрохлорид, мілнаципрангідрохлорид, і дулоксетингідрохлорид.

У рамках даного винаходу термін "лікарські препарати, антагоністи NMDA" використовують для посилання на лікарські препарати, які можуть ослабити нейрональну активність, опосередковану NMDA-рецептором. Переважні лікарські препарати, антагоністи NMDA, являють собою похідні 1-аміноциклогексану і аналоги, включаючи аміноадаманти, такі як мемантин і нерамексан. "Функціональний антагоніст" NMDA являє собою будь-яку сполуку, яке володіє фармацевтично ефективною дією на людину, і яка знижує надмірну активність NMDA-відповідальних катіонних каналів. Відповідно до даного винаходу "функціональні" антагоністи включають сполуки, які являють собою часткові агоністи нечутливої до стрихніну ділянки зв'язування гліцину, а також конкурентних і неконкурентних антагоністів NMDA-рецепторного комплексу по інших зв'язуючих ділянках. Даний термін включає також фактори, які модифікують будь-яким способом вказаний NMDA-рецептор.

"Конкурентний антагоніст" NMDA являє собою сполуку, що володіє властивостями конкурентного антагоніста при порівнянні з ендогенними нейромедіаторами глутаматом і аспартатом.

"Неконкурентний антагоніст" NMDA являє собою сполуку, яка знижує активність катіонних каналів, що мають ворота, пов'язані з NMDA, розташовані інакше, ніж нечутлива до стрихніну ділянка зв'язування гліцину або ділянка зв'язування NMDA. Приклад такої ділянки, такої як мемантин, знаходиться у відповідному катіонному каналі. Переважними є неконкурентні антагоністи.

Термін "вплив", що використовується тут, відноситься до оборотного, полегшуваного, інгібуючого розвитку, або що запобігає явному симптоматичному вияву психічного розладу або стану, до якого застосовний такий термін, або до одного або декількох симптомів таких розладів або станів. Термін "лікування", що використовується тут, відноситься до акту лікування, так само як і до щойно приведеного "впливу". У даному винаході термін "впливати" має на увазі полегшувати або виключати один або декілька симптомів розпізнаного депресивного розладу, такого як депресія, біполярний психоз, або сезонний афективний розлад.

Термін "фармацевтично ефективна кількість", що використовується тут, відноситься до кількості сукупних лікарських препаратів для полегшення або виключення симптомів депресивного розладу, такого як ускладнений глибокий депресивний розлад; біполярний психоз; сезонний афективний розлад, дистимія, циклотимія.

Термін "поєднання", прикладений до активних інгредієнтів, використовують тут для визначення окремої фармацевтичної композиції (складу), що включає обидва лікарських засоби даного винаходу (тобто, антагоніст NMDA-рецептора і SSRI, NARI, SNRI або TCA), або для визначення двох окремих фармацевтичних композицій (складів), причому, кожна включає окремих лікарський засіб даного винаходу (тобто, антагоніст NMDA-рецептора і SSRI), які вводять спільно.

Термін "потенціювати" означає посилення дії лікарського або біологічного засобу, або синергічну дію. В іншому варіанті здійснення даного винаходу термін "потенціювати" має на увазі, що субоптимальну або підпорогову кількість індивідуальних сполук можна вводити в поєднанні для отримання терапевтичного ефекту, який майже рівний або перевищує дію індивідуальної сполуки при монотерапії. В одному варіанті здійснення даного винаходу антагоніст NMDA потенціює терапевтичний ефект SSRI, SNRI, NARI, або TCA. В іншому варіанті здійснення даного винаходу дані SSRI, SNRI, NARI, або TCA потенціюють терапевтичний ефект антагоніста NMDA.

У рамках даного винаходу термін "спільне введення", що використовується тут, відноситься до введення похідного 1-аміноциклогексану і SSRI, NARI, SNRI, або TCA одночасно в одній композиції, або одночасно в різних композиціях, або послідовно. Однак, при послідовному введенні, яке розглядають "спільним", похідне 1-аміноциклогексану і SSRI, NARI, SNRI, або TCA потрібно вводити розділеними часовим інтервалом, що все ще робить можливим отримувати сприятливий ефект лікування, запобігаючи, купуючи симптом або поведінку, яка асоціюється з депресією або іншим психічним порушенням у ссавця. Наприклад, похідне 1-аміноциклогексану і SSRI, NARI, SNRI, або TCA потрібно вводити в один і той же день (наприклад, кожен сполуку - один раз або два рази на день), переважно в межах однієї години, і найбільш переважно одночасно.

Термін "терапевтично ефективний", що застосовується до дози або до кількості, відноситься до тієї кількості сполуки або фармацевтичної композиції, які є достатніми для отримання необхідної дії після введення потребуючому їх ссавцеві. Що стосується фармацевтичних композицій, що використовуються тут, які включають похідне 1-аміноциклогексану, наприклад, мемантин або нерамексан, і SSRI, наприклад, циталопрам або есциталопрам, NARI, SNRI або TCA, то термін "терапевтично ефективна кількість/доза" відноситься до кількості/дози кожної сполуки при їх об'єднанні, яка є достатньою для отримання ефективною відповіді при введенні ссавцеві.

Термін "підпороговий" відноситься до кількості активного інгредієнта, неадекватної для отримання відповіді, тобто будь-якої кількості нижче мінімальної ефективною кількості, при використанні даного активного інгредієнта в монотерапії.

Термін "субоптимальний" має на увазі кількість активного інгредієнта, що генерує відповідь, але не в повній її мірі, яку можна було б отримати при більшій кількості активного інгредієнта.

Термін "адитивний" відноситься до об'єданого ефекту введення двох сполук, коли сумарна відповідь дорівнює, або майже дорівнює, сумі відповідей при введенні даних сполук у вигляді монотерапії.

Термін "синергічний" відноситься до об'єданого (поєданого) ефекту введення двох терапевтичних сполук, де сумарна відповідь перевищує суму двох індивідуальних ефектів. Термін "синергізм" відноситься також до об'єданого (поєданого) ефекту введення кількості однієї сполуки, яка при введенні у вигляді монотерапії генерує відповідь, що не піддається вимірюванню, а при введенні в поєднанні з іншою терапевтичною сполукою,

генерує сумарну відповідь, яка вище, ніж відповідь, отримана за допомогою однієї другої сполуки.

Вираз "фармацевтично прийнятний", який використовується в зв'язку з композиціями даного винаходу, відноситься до молекулярних складових і інших інгредієнтів таких композицій, які фізіологічно толерантні і звичайно не вступають в небажані хімічні взаємодії при введенні ссавцеві (наприклад, людині). Як використовується тут, термін "фармацевтично прийнятний" переважно означає, що він випробуваний федеральним контрольним органом або урядом штату, або внесений в Фармакопею США, або в інші загальновизнані фармакопеї для використання на тваринах і, зокрема, на людях.

Термін "носії", що застосовується до фармацевтичних композицій даного винаходу, відноситься до розріджувачів, наповнювачів, або до засобу доставки, за допомогою якого вводять активну сполуку (наприклад, похідне 1-аміноциклогексану або SSRI, NARI, SNRI або TCA). Такі фармацевтичні носії можуть являти собою стерильні рідини, такі як вода, сольові розчини, водні розчини декстрози, водні розчини гліцерину, а також масла, включаючи масла з нафти, тварин, олії рослин і синтетичного походження, такі як арахісова олія, соєва олія, вазелінове масло, кунжутна олія і т.п. Відповідні фармацевтичні носії описані в ["Remington's Pharmaceutical Sciences" під ред. E.W.Martin, 18th Edition].

Термін "суб'єкт", що використовується тут, відноситься до ссавця. Зокрема, даний термін відноситься до людей, у яких зареєстрована депресія або психічний розлад, які розглядаються вище в розділі "Рівень техніки".

Термін "близько" або "приблизно" звичайно має значення в межах 20%, більш переважно в межах 10%, і найбільш переважно в межах 5% від даного значення або даного діапазону. Альтернативно, особливо в біологічних системах, термін "близько" означає приблизно log (тобто, порядок величини) в межах коефіцієнта два від даного значення.

Фармацевтичні композиції і введення

Разом зі способами даного винаходу створені також фармацевтичні композиції, що включають в себе терапевтично ефективну кількість антагоніста NMDA (такого, як мемантин або нерамексан) і/або терапевтично ефективну кількість SSRI, NARI, SNRI або TCA (такого як есциталопрам), а також, необов'язково, додатковий носій або наповнювач (всі фармацевтично прийнятні). Вказані сполуки можуть бути складені або в одну композицію, або у вигляді двох окремих композицій, які можна вводити спільно (протягом одного дня, переважно з інтервалом в одну годину або, найбільш переважно, одночасно). Переважно, щоб вони були складені у вигляді однієї композиції або у вигляді двох окремих композицій, які переважно вводять одночасно. Дані композиції можна складати в день введення або раз на два дні. Таким чином, антагоніст NMDA-рецептора для двократного введення на добу і SSRI, NARI, SNRI або TCA можна вводити два рази на день у вигляді однієї або у вигляді двох різних композицій при кожному введенні. Другу можна вводити один раз на добу (або навпаки). Або їх можна вводити раз на добу у вигляді однієї або у вигляді двох різних композицій.

У розкритих композиціях і антагоніст NMDA-рецептора, і антидепресанти SSRI, NARI, SNRI або TCA можуть бути представлені в терапевтично ефективних кількостях, або один з них або обидва можуть знаходитися в субоптимальній або підпороговій кількості. Оптимальну терапевтично ефективну кількість потрібно визначати експериментально, з точним дотриманням способу введення, форми лікарського препарату, що вводиться, з вказівкою шляху введення, даних про пацієнта (наприклад, маса тіла, стан здоров'я, вік, стать, чутливість до конкретного терапевтичного агента і т.п.), а також переваги і досвіду лікуючого лікаря або ветеринара. Як вказано тут, оскільки вказані дві сполуки виявляють синергічний ефект, одна або обидві в поєднанні повинні бути ефективні в меншій кількості, ніж їх відповідна ефективна кількість при монотерапії.

Дані сполуки можна вводити перорально, місцево, парентерально, або через слизову (наприклад, трансбукально, шляхом інгаляції, або ректально) у вигляді одиниці лікарської форми, що містить традиційні нетоксичні фармацевтично прийнятні носії. Звичайно бажано використовувати пероральний шлях. Вказані сполуки можна вводити перорально в формі капсул, таблеток і т. ін. або у вигляді напіврідкого або рідкого препарату [див. Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack 5 Publishing Co., Easton, PA]. Перорально лікарські засоби, що вводяться можна також вводити в формі регульованого за часом носія, що вивільняється, включаючи ті, що залежать від дифузії, системи, що контролюються, в формі осмотичних елементів, в формі зв'язуючих речовин з розчиненням, що контролюється, а також в формі елементів, що руйнуються/розкладаються.

Для перорального введення в формі таблеток або капсул дані сполуки можна об'єднати з нетоксичними, фармацевтично прийнятними наповнювачами, такими як зв'язуючі речовини (наприклад, заздалегідь желатинізований кукурудзяний крохмаль, полівінілпіролідон або гідроксипропілметилцелюлоза); добавки (наприклад, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт, сорбіт і інший відновлюючі і невідновлюючі цукри, мікрокристалічна целюлоза, сульфат кальцію, або кислий фосфат кальцію); зволожувач (наприклад, стеарат магнію, тальк, або двоокис кремнію, стеаринова кислота, стеариновий фумарат натрію, гліцерилбегенат, кальційстеарат і т.п.); розпушувачі (наприклад, картопляний крохмаль або натрієва сіль гліколяту крохмалю); або змочувальні речовини (наприклад, натрієва сіль лаурилсульфату), барвники або смакові речовини, желатин, підсолоджувачі, природні і синтетичні камеді (такі як камедь акації, трагакантова камедь, або альгінати), буферні солі, карбоксиметилцелюлоза, поліетиленгліколь, віск і т.п. Вказані таблетки можна покрити оболонкою способами, добре відомими в даній галузі техніки. Серцевину таблеток також можна покрити за допомогою концентрованого цукрового розчину, який може містити гуміарабік, желатин, тальк, діоксид титану, і т.п. Альтернативно, дані таблетки можна покрити полімером, відомим фахівцям в даній галузі техніки, для чого даний полімер розчиняють в низькокиплячому органічному розчиннику або в суміші органічних розчинників.

Що стосується лікарського препарату в м'яких желатинових капсулах, то активні речовини можна змішати, наприклад, з рослинною олією або з поліетиленгліколем. Жорсткі желатинові капсули можуть містити гранули активних речовин з використанням будь-яких вищезазначених наповнювачів для таблеток, наприклад, лактозу,

сахарозу, сорбіт, маніт, крохмаль, (наприклад, картопляний крохмаль, кукурудзяний крохмаль або жорсткі желатинові капсули можна заповнити рідким або напіврідким лікарським препаратом.

Дані композиції можна також включити в мікрокульки або в мікрокапсули, наприклад, виготовлені з полігліколевої кислоти/молочної кислоти (PGLA) [дивитися, наприклад, патенти США №№ 5814344; 5100669 і 4849222; публікації PCT № WO 95/11010 і WO 93/07861]. Біосумісні полімери, придатні для контрольованого вивільнення лікарського препарату, включають, наприклад, полімерну молочну кислоту, полігліколеву кислоту, співполімери полімолочної і полігліколевої кислоти, поліепсилон-капрлактон, полігідроксимасляну кислоту, поліортоєфіри, поліацеталі, полігідропірани, поліціаноакрилати, і зшиті або амфіпатично агреговані співполімери гідрогелів.

Лікарські препарати даних сполук в напіврідкій або рідкій формі знаходяться в компетенції фахівців в даній галузі техніки, оскільки даний активний інгредієнт високорозчинний у водному середовищі. Звичайна дана(і) активна(і) речовина(и), наприклад, мемантин і SSRI, повинні становити 0,1-99% маси даного лікарського препарату, точніше, 0,5-20% маси для лікарських препаратів, передбануваних для ін'єкції, і 0,2-50% маси для лікарських препаратів, відповідних для перорального введення.

Рідкі препарати для перорального введення можуть мати форму, наприклад, розчинів, сиропів, емульсій або суспензій, або вони можуть бути представлені у вигляді зневодненого продукту з відтворенням у воді або в іншому відповідному носії перед використанням. Препарати для перорального введення можна відповідним чином створити для отримання або відстроченого контрольованого вивільнення даної активної сполуки. Конкретний приклад перорального регульованого за часом вивільнення фармацевтичного препарату описаний в [патенті США №5366738].

Для перорального введення в рідкій формі дані сполуки можна об'єднувати з нетоксичними, фармацевтично прийнятними інертними носіями (наприклад, етанолом, гліцерином, водою), суспендуєчими речовинами (наприклад, сиропом сорбіту, похідними целюлози або гідрогенізованими харчовими жирами), емульгуючими речовинами (наприклад, лецитином або камеддю акації), неводними носіями (наприклад, мигдалевою олією, складними ефірами масел, етиловим спиртом або фракціонованими рослинними оліями), консервантами (наприклад, метил- або пропіл- пара -гідроксibenзоатами або сорбіновою кислотою), і т.п. Стабілізуючі речовини, такі як антиоксиданти (ВНА, ВНТ, пропілгалат, натрієва сіль аскорбінової кислоти, лимонна кислота) також можна додавати для стабілізації дозованих форм. Наприклад, розчини можуть містити від 0,2% до 20% маси мемантину, урівноваженої цукром і сумішшю етанолу, води, гліцерину і пропіленгліколю. Факультативно такі рідкі композиції можуть містити фарбувальні речовини, смакові речовини, сахарин і карбоксиметилцелюлозу, як загусник або інші наповнювачі, відомі фахівцям в даній галузі техніки.

Для введення шляхом інгаляції, дані сполуки можна традиційно доставляти в формі аерозольного розприскування, здійснюваного з герметизованих упаковок, або за допомогою розпилювача з використанням газу-розпилювача в аерозольній упаковці, наприклад, дихлордифторметану, трихлорфторметану, дихлортетрафторметану, вуглекислого газу, або іншого відповідного газу. У випадку герметизованого аерозоллю дозована одиниця можна визначити за допомогою показань лічильника для випускного клапана. Капсули і патрони, наприклад, з желатину, для використання в інгаляторі або в інсуфляторі, можуть включати препарат, що містить пилоподібну суміш з даної сполуки, і відповідну порошкоподібну основу, таку як лактоза або крохмаль.

Розчини для парентерального застосування шляхом ін'єкцій можна отримати у вигляді водного розчину з водорозчинної фармацевтично прийнятної солі даних активних речовин, переважно в концентрації від 0,5% до 10% по масі. Дані розчини можуть також містити стабілізуючі речовини і/або буферні речовини і для зручності можуть бути розфасовані в ампули у вигляді різних дозових одиниць.

Дозові одиниці для ректального застосування можуть являти собою розчини або суспензії, або можуть бути отримані в формі супозиторіїв або втримуючої клізми, що включають вказані сполуки в суміші з нейтральною жирною основою, або в формі желатинових ректальних капсул, що включають дані активні речовини в суміші з рослинною олією або з парафіновим маслом.

Лікарські препарати даного винаходу можна доставляти парентерально, тобто, шляхом внутрішньовенного (i.v.), інтрацеребровентрикулярного (i.cv.), підшкірного (s.c.), внутрішньочеревинного (i.p.), внутрішньом'язового (i.m.), субдермального (s.d.), або внутрішньошкірного (i.d.) введення, шляхом безпосередньої ін'єкції, за допомогою, наприклад, болусної ін'єкції або безперервного вливання. Лікарські препарати можуть бути представлені в одиниці дозованої форми, наприклад, в ампулах або в контейнерах для множини доз, з доданням консерванту. Альтернативно, даний активний інгредієнт може знаходитися в порошкоподібній формі для відтворення перед використанням за допомогою відповідного носія, наприклад, стерильною апірогенною водою.

У даному винаході створена також фармацевтична упаковка або набір, що включає один або декілька контейнерів, які містять антагоніст NMDA і інгібітори SSRI, NARI, SNRI або TCA, а також контейнери з нанесеними з лівого боку мілілітровими позначками.

Визначення доз

Дози відповідних компонентів, що описуються тут, в представлених композиціях визначають для того, щоб дана доза, що вводиться безперервно або порціями, не перевищувала кількості, яка визначається після підведення результатів для випробуваних тварин і результатів обстеження індивідуального стану пацієнтів. Конкретна доза, звичайно ж, варіює в залежності від методики дозування, від загальних даних стану здоров'я пацієнта або піддослідної тварини, таких як вік, маса тіла, стать, чутливість, харчування, час дозування, від лікарських препаратів, що використовуються в поєднанні, і тяжкості захворювання. Належну дозу і частоту

дозування при деяких станах можна визначити шляхом тестування на основі вищенаведених індексів, але можна і уточнити, і, разом з тим, визначити відповідно до оцінки практикуючого лікаря і даних для кожного пацієнта (вік, загальний стан, тяжкість симптомів, стать і т.д.) і відповідно до результатів загальноприйнятих клінічних методів.

Токсичність і терапевтичну ефективність композицій даного винаходу можна визначити за результатами виконаних на експериментальних тваринах загальноприйнятих фармацевтичних методик, наприклад, шляхом визначення LD_{50} (визначення летальної дози для 50% тварин даної популяції) і ED_{50} (визначення терапевтично ефективної дози для 50% тварин даної популяції). Співвідношення дози між терапевтичною і токсичною дією являє собою терапевтичний індекс і його можна виразити у вигляді співвідношення ED_{50}/LD_{50} . Композиції, які виявляють великі терапевтичні індекси, є переважними.

Поєднання лікарських препаратів даного винаходу є не тільки більш ефективним при відносно низьких дозах, але володіє також низькою токсичністю і створює незначні побічні ефекти. Відповідні добові дози даних активних сполук даного винаходу в поєднанні з лікувальним впливом на людину складають близько 0,01-10мг/кг маси тіла при пероральному введенні і 0,001-10мг/кг маси тіла при парентеральному введенні. Добові дози інгібіторів SSRI, NARI, SNRI або TCA сильно відрізняються від добових доз антагоніста NMDA-рецептора, але вказані дози можуть бути однаковими для обох даних активних речовин.

Точні кількості мемантину, похідного 1-аміноциклогексану, які можна використовувати для стандартних лікарських форм даного винаходу, знаходяться в діапазоні від близько 1мг до близько 60мг/день, а для нерамексану близько 10-100мг/день. В одному з варіантів здійснення даного винаходу мемантин вводять в кількості приблизно 5-20мг/день, а нерамексан - приблизно 25-75мг/день.

Що стосується SSRI, хоч їх дозування залежить від певного лікарського препарату, відповідні дози можуть складати близько 50-300мг/день для флуоксаміну; 10-40мг/день для флуоксетину, і їх можна збільшити до 80мг/день; до 50-200мг/день для сертраліну; до 20-50мг/день для пароксетину; до 1-30мг/день в переважному варіанті для есциталопраму; до 10-60мг/день в іншому переважному варіанті для циталопраму; і 75-200мг/день для бупропріону.

У відношенні інгібіторів TCA або інших циклічних антидепресантів, дозування подібним же чином також залежить від певного лікарського засобу. Відповідні дози для іміпраміну можуть складати близько 150/250мг/день; для дезипраміну - 25-300мг/день; для нортриптиліну - в діапазоні 50-75мг на день, з деякими індивідуальними коливаннями, до 150мг; для кломіпраміну - 150-300мг/день; для амитрипталіну 200-300мг/день; для доксепіну - 75-300мг/день; і для венлафаксину - 150-300мг/день.

У деяких особливо переважних варіантах здійснення даного винаходу, якщо зворотному захопленню підлягає інгібітор циталопрам, то його кількість, яку вводять людині, що буде отримувати його в поєднанні з лікарським препаратом даного винаходу, буде знаходитися в діапазоні від 10мг до 60мг на день, переважно від 20 до 40мг на день. Якщо зворотному захопленню підлягає інгібітор есциталопрам, то його кількість, яку вводять людині, що буде отримувати його в поєднанні з лікарським препаратом даного винаходу, буде знаходитися в діапазоні від 1 до 30мг на день, переважно від 5 до 20мг на день. Коли антагоністом NMDA-рецептора є мемантин, то його кількість, що вводиться людині, яка буде отримувати його в поєднанні з лікарським препаратом даного винаходу, буде знаходитися в діапазоні від 1 до 60мг, переважно від 5 до 20мг. Коли антагоністом NMDA є нерамексан, то діапазон його введення повинен складати від 10 до 100мг, переважно від 25 до 75мг.

У переважному варіанті здійснення даного винаходу, кількість одного або іншого активного інгредієнта або їх обох є субоптимальною або підпороговою, а їх дія потенціюється їх поєднанням. Наприклад, в одному з варіантів здійснення даного винаходу, коли антагоністом NMDA є мемантин, а SSRI-інгібітором є циталопрам, мемантин вводять в кількості близько 2,5-10мг/день, а циталопрам вводять в кількості близько 10-60мг/день. Якщо NMDA-антагоністом є мемантин, а інгібітором SSRI є есциталопрам, то мемантин вводять в кількості близько 2,5-10мг/день, а есциталопрам вводять в кількості 1-30мг/день. В іншому варіанті здійснення даного винаходу, якщо NMDA-антагоніст являє собою мемантин, а інгібітор SSRI являє собою циталопрам, то мемантин вводять в кількості близько 1-60мг/день, а циталопрам вводять в кількості близько 5-10мг/день. Якщо NMDA-антагоніст являє собою мемантин, а інгібітор SSRI являє собою есциталопрам, то мемантин вводять в кількості близько 1-60мг/день, а есциталопрам вводять в кількості близько 2,5-5мг/день.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу, в якому NMDA-антагоніст являє собою нерамексан, а SSRI-інгібітор являє собою циталопрам, нерамексан вводять в кількості близько 10-20мг/день, а циталопрам вводять в кількості близько 10-60мг/день. Якщо ж NMDA-антагоністом є нерамексан, а інгібітором SSRI є есциталопрам, то антагоніст нерамексан вводять в кількості близько 10-20мг/день, а інгібітор есциталопрам вводять в кількості 1-30мг/день. В іншому варіанті здійснення даного винаходу, в якому NMDA-антагоніст являє собою нерамексан, SSRI-інгібітор являє собою циталопрам, антагоніст нерамексан вводять в кількості близько 10-100мг/день, а інгібітор циталопрам вводять в кількості близько 5-10мг/день. Якщо ж NMDA-антагоністом є нерамексан, а SSRI-інгібітором є есциталопрам, то антагоніст нерамексан вводять в кількості близько 10-100мг/день, а інгібітор циталопрам вводять в кількості близько 2,5-5мг/день. Відповідно до нижченаведених прикладів, субтерапевтична доза нерамексану може складати також менше 2,5мг.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу обидві сполуки даного винаходу вводять в субоптимальній або в підпороговій дозах, і їх поєднання дає синергічний терапевтичний ефект.

В іншому переважному варіанті здійснення даного винаходу, у випадку пацієнтів, резистентних до лікування, з меншою реакцією у відповідь, або навіть несприйнятливих до лікування, кількість кожного інгредієнта є достатньою для отримання антидепресантного ефекту, який вимірюють, щонайменше, по одному симптому або маркеру після спільного введення вказаних двох активних інгредієнтів.

Приклади

Даний винахід описаний також за допомогою конкретних прикладів. Однак використання таких прикладів де-небудь в даному описі є лише ілюстративним, і жодним чином не обмежує об'єм і значення даного винаходу або рамки будь-якого прикладу. Крім того, даний винахід не обмежується якими-небудь описаними тут окремими переважними варіантами здійснення даного винаходу. Фактично, багато які модифікації і варіації даного винаходу очевидні фахівцям в даній галузі техніки при читанні даного опису і можуть бути здійснені, не виходячи за рамки його суті і об'єму. Тому, даний винахід обмежений лише рамками прикладеної формули винаходу разом з повним охопленням еквівалентів названого винаходу.

Приклад 1: Тест примусового плавання з використанням поєднання мемантину і есциталопраму

У тесті примусового плавання, який є моделлю депресії, як правило, виявляють, що монотерапію за допомогою SSRI неефективна. Частково, дана модель є репрезентативною для депресії, що не піддається лікуванню (рецидивуюча депресія). Відповідно до цього, поєднання NMDA-антагоніста з SSRI-антидепресантами вимірює ефективність даної моделі.

Матеріали і методи

Тварини. Самців щурів лінії Wistar (250-270г) перед введенням їм лікарського засобу утримують, по можливості, при постійній температурі 22°C. Використовують по 10-12 щурів в групі. Групи включають контроль (тільки носій), монотерапію (тільки мемантин або есциталопрам) і, щонайменше, одній групі вводять поєднання мемантину і есциталопраму (у випадку більш ніж однієї групи використовують різні кількості кожного активного інгредієнта, включаючи субоптимальну або підпорогову кількість кожного активного інгредієнта). Ілюстративна "сітка" різних доз може являти собою:

ESC мг/щуро MEM	0,007	0,018	0,035
MEM мг/щур			
0,018	Експер. група I	Експер. група IV	Експер. група VII
0,035	Експер. група II	Експер. група V	Експер. група VIII
0,054	Експер. група III	Експер. група VI	Експер. група IX

Лікарські препарати. Мемантин (1-аміно-3,5-диметиладамантан) доступний від Merz Pharmaceuticals, Frankfurt, Німеччина, і Forest Laboratories, Нью-Йорк, NY. Есциталопрам доступний від Forest Laboratories, Нью-Йорк, NY і Lundbeck A/S, Копенгаген, Данія. Лікарські препарати для внутрішньочеревинної ін'єкції розчиняють в фармацевтично прийнятному носії, такому як вода або фізіологічний розчин (необов'язково з консервантом). Введення здійснюють за одну годину до початку експеримента. Діапазон препарату, що вводиться становить 0,001-10мг/кг в 2-4мл водного носія. Для об'єднаної групи з мемантину і есциталопраму, доз і есциталопраму становлять 0,25-0,5мг/кг, а доза мемантину складає близько 2,5-5,0мг/кг.

Тест примусового плавання. Даний тест здійснюють відповідно до способу, описаному у [Porsolt et al., Eur. J. Pharmacol. 1978; 27(4): 379-91, і модифікованим Detke et al., Psychopharmacology 1995; 121:66-72]. Коротко, щурів вміщують в наповнені водою циліндри так, щоб тварина не могла в цих циліндрах діставати до дна. Використовуючи метод послідовних вибірок для визначення переважаючої поведінки через 5-секундні інтервали, підраховують три характерних компоненти поведінки для оцінки антидепресантного лікарського ефекту. Дані компоненти поведінки включають здатність до випірнання, здатність плавати і стан нерухомості. У порівнянні з необробленими тваринами або обробленими носієм контрольними тваринами, зменшення тривалості стану нерухомості і збільшення тривалості стану випірнення або стану плавання зв'язують з антидепресантоподібною активністю лікарського лікування.

Результати

Передбачається, що поєднання мемантину і есциталопраму дасть, в порівнянні з контролем або при введенні одного лише мемантину або есциталопраму, зниження тривалості стану нерухомості і збільшення стану плавання або випірнання. Передбачається також, що даний ефект досягається при знижених дозах (тобто, при підпорогових дозах, якщо їх вводять у вигляді монотерапії) і мемантину, і есциталопраму в порівнянні з введенням кожного з них у вигляді монотерапії. Наприклад, одна і та ж різниця у часі може спостерігатися у випадку монотерапії, незважаючи на використання підвищених доз або мемантину, або есциталопраму, в порівнянні з поєднанням обох інгредієнтів. Фактично, один або обидва інгредієнти вводять в субоптимальній або в підпороговій кількості.

Приклад 2: Тест примусового плавання з використанням поєднання нерамексану і есциталопраму

Матеріали і методи

Матеріали і методи використовують, в основному, ті ж, що і вище, за винятком того, що мемантин замінюють на нерамексан (1-аміно-1,3,3,5,5-пентаметил-циклогексанмезилат, також доступний від Merz Pharmaceuticals). Ілюстративна "сітка" різних дозових кількостей може являти собою:

ESC мг/щуро	1,007	0,018	0,035
NER мг/щур			
0,018	Експер. група I	Експер. група IV	Експер. група VII
0,035	Експер. група II	Експер. група V	Експер. група VIII
0,054	Експер. група III	Експер. група VI	Експер. група IX

Результати

Передбачається, що поєднання нерамексану і есциталопраму дасть, в порівнянні з контролем або при введенні одного лише мемантину або есциталопраму, істотне зменшення тривалості стану нерухомості і збільшення стану плавання або випірнання. Передбачається також, що даний ефект досягається при знижених дозах (тобто, при підпорогових дозах, якщо вони вводяться у вигляді монотерапії) і нерамексану і есциталопраму в порівнянні з введенням кожного у вигляді монотерапії. Наприклад, одна і та ж різниця у часі може спостерігатися у випадку монотерапії, незважаючи на використання підвищених доз або нерамексану, або есциталопраму в порівнянні з поєднанням обох інгредієнтів. Насправді, один або обидва інгредієнти вводять в субоптимальній або в підпороговій кількості.

Приклад 3: Ефект антидепресанта нерамексану в поєднанні з SSRI, SNRI і TCA

Антидепресантноподібна активність нерамексану (NER), одного або в поєднанні з трьома відомими антидепресантними лікарськими препаратами (іміпрамін (IMI), флуоксетин (FLU) і венлафаксин (VEN)) аналізують з використанням тесту підвішування мишей за хвіст (TST).

Методи

Експерименти здійснюють, по суті, так само як описано у [Popik et al., Brit. J. Pharmacol. 2003; 139:1196-1202].

Побудова експерименту

У тесті підвішування за хвіст здійснюють аналіз дозової залежності для NER, IMI, FLU і VEN. Аналогічний аналіз здійснюють для оцінки неспецифічних ефектів даних лікарських препаратів на рухову активність. На основі TST-активності даних сполук вибирають дві дози для сукупного дослідження: найменшу дозу, для якої отримують істотне зменшення стану нерухомості (5мг/кг для кожного антидепресанта) і найменшу дозу, для якої отримують максимальний або майже максимальний ефект в даному вимірюванні (20мг/кг для кожного антидепресанта). Дані дози використовують для оцінки антидепресантноподібної активності в поєднанні з 2,5 і 20мг/кг NER.

Тварини. У даному дослідженні використовують самців мишей лінії C57/B1, що отримуються від IMP, Lodz, Польща, вагою близько 25г на початок експерименту. Мишей розподіляють по групах в стандартні лабораторні клітки і витримують в умовах з контрольованою температурою ($21\pm 2^\circ\text{C}$), і 12-годинним циклом світло/темрява (світло включають в 07:00, вимикають в 19:00). Комерційне харчування і водопровідна вода доступні на вибір. У даному TST-дослідженні використовують, щонайменше, групу з 12 мишами, а групу з 11 мишами використовують для оцінки рухової активності. Через недостачу тварин в деяких випадках мишей, що використовуються в TST, через один тиждень використовують в дослідженні на рухову активність. Для даного дослідження це є загальноприйнятною методикою.

Лікарські препарати. Нерамексан-НCl (MRZ 2/579, партія: "Ch.: P9-1475 ", "R 911840^М, MERZ), Іміпрамін-НCl (Sigma, 1-7379, Lot 083K1037), Флуоксетин-НCl (Tocris 0927, партія 3A/39689) і Венлафаксин-НCl (Forest Research Institute, Forest Lot # FMD-VEN-001, підприємство-виробник: Cipla) розчиняють в стерильному фізіологічному розчині (носій), підданому ультразвуковій обробці протягом декількох хвилин. Всі лікарські препарати вводять в об'ємі 10мл/кг (0,2мл/миша), IP.

Всі експерименти здійснюють відповідно до вказівок Національного Інституту Здоров'я по догляду і використанню лабораторних тварин [публікація №85-23, виправлена у 1985р.].

Введення лікарського препарату. TST-тест: Лікарські препарати вводять за 40хв. (носій або NER) і за 30хв. (носій або антидепресант) до здійснення TST. Стан нерухомості моделюють шляхом підвішування за хвіст відповідно до методу Stem et al. (Psychopharmacology 85:367-370, 1985). Мишей підвішують на відстані 75см від плоскої поверхні за допомогою паперової липкої стрічки шириною 1см за хвіст на відстані приблизно 1см від його кінчика. Тривалість стану нерухомості реєструють протягом 6хв. Одночасно досліджують трьох мишей. Мишей вважають нерухомими в тому випадку, якщо їх хвіст пасивний і повністю нерухомий. Навчений спостерігач, використовуючи комп'ютер і програму "PORSOLT", вимірює тривалість стану нерухомості. Дані експерименти завжди здійснюють наосліп, тобто, з участю експериментатора, не ознайомленого з умовами дослідження.

Руховий тест. Щонайменше за 1 годину до початку експерименту мишей переносять в експериментальну кімнату для адаптації. Лікарські препарати вводять за 40хв. (носій або NER) і за 30хв. (носій або антидепресанти) до тестування. Протягом даного тестування мишей вміщують в алюмінієві актографи (зроблені на замовлення, циліндричні, 30см в діаметрі) і всі їх рухи вимірюють протягом 6 хвилин. Перед вимірюванням рухової активності мишей не адаптують до даного апарату.

Оцінка даних. Дані про стан нерухомості (в сек.) і рухової активності (довільні рухи/6хв.) використовують для статистичного аналізу із застосуванням Statistica 5.0 для Windows.

Для Частини 1 (аналіз дозової залежності для всіх сполук в TST і рухової активності) використовують односторонній ANOVA з подальшим тестом Duncan'a. Для Частини 2 (взаємодія між ефектами різних доз NER і ефектами різних доз антидепресантів), застосовують двосторонній ANOVA (як фактори - доза NER і доза антидепресанта), і односторонній ANOVA (всі дози, включаючи носій) з подальшим тестом Duncan'a. Дані, що стосуються обробки носієм, а також дані обробки іншими препаратами об'єднують для декількох незалежних експериментів для створення однорідних представницьких груп.

Результати

А. Монотерапія

Тест підвішування за хвіст. У даному тесті підвішування за хвіст всі чотири сполуки виявляють дозозалежну антидепресантноподібну активність з MED 5мг/кг (Фігура 1,2, 3 і 4).

Тест на рухову активність. Однак одні і ті ж дані сполуки виконують різну дію на спонтанну рухову активність. Так, NER підвищує рухову активність при всіх досліджуваних дозах (5, 10 і 20мг/кг), IMI знижує її при всіх досліджуваних дозах (10 і 20мг/кг), FLU не змінює рухову активність, а VEN підвищує її при 40, але не при 20мг/кг. Ці дані представлені на Фігурах 1, 2, 3 і 4.

В. Поєднання з іміпраміном

Тест підвищування за хвіст. NER з носієм в дозі 20мг/кг, але не 2,5мг/кг, скорочує стан нерухомості. IMI з носієм в дозі 20мг/кг, але не 5мг/кг, також скорочує стан нерухомості. Поєднання 2,5мг/кг NER і 5мг/кг IMI істотно скорочує стан нерухомості. Даний ефект статистично значущий для ефекту носія, для 2,5мг/кг одного лише NER'a, а також для 5мг/кг одного лише IMI (Фігури 5 і 6).

Двосторонній ANOVA демонструє значущий ефект IMI-доз, NER-доз і взаємодії: відповідно, $F(2,98)=133,20$; $F(2,98)=222,48$ і $F(4,98)=25,01$, $P<0,001$ для всіх випадків.

Тест на рухову активність. NER з носієм в дозі 20мг/кг, але не 2,5мг/кг, підвищує рухову активність. IMI з носієм в дозі 20мг/кг, але не 5мг/кг знижує рухову активність. Поєднання 2,5мг/кг NER і 5мг/кг IMI не впливає на рухову активність. Однак поєднання NER в дозі 20мг/кг з IMI в дозі 5мг/кг, або з IMI в дозі 20мг/кг приводить до виразного зниження рухової активності в порівнянні з NER, що використовується в дозі 20мг/кг (Фігури 5 і 6).

Двосторонній ANOVA демонструє значущий ефект IMI дози, NER дози і взаємодії: відповідно, $F(2,90)=38,489$; $F(2,90)=29,76$ і $F(4,90)=11,78$, $P<0,001$ для всіх випадків.

С. Поєднання з флуоксетином

Тест підвищування за хвіст. NER з носієм в дозі 20мг/кг, і, несподівано, в дозі 2,5мг/кг збільшує нерухомість. FLU з носієм в дозі 20мг/кг, але не 5мг/кг, скорочує стан нерухомості. Поєднання 2,5мг/кг NER з 5мг/кг FLU не змінює тривалості стану нерухомості в порівнянні з носієм, але і не скорочує стан нерухомості в порівнянні 2,5мг/кг NER (але не одного лише FLU в дозі 5мг/кг), (Фігури 7 і 8).

Двосторонній ANOVA демонструє значущий ефект дози FLU, дози NER і взаємодії: відповідно, $F(2,95)=36,38$; $F(2,95)=205,0$ і $F(4,95)=5,53$, $P<0,001$ для всіх випадків.

Тест на рухову активність. NER з носієм в дозі 20мг мг/кг, але не 2,5мг/кг, підвищує рухову активність. FLU з носієм не впливає на рухову активність. Поєднання 2,5мг/кг NER і 5мг/кг FLU також не надає впливу на рухову активність (Фігури 7 і 8).

Двосторонній ANOVA демонструє значущий ефект дози NER $F(2,88)=32,85$; $P<0,001$, але не дози FLU $F(2,88)=0,07$; NS або взаємодія: $F(4,88)=0,55$; NS.

Д. Взаємодія з венлафаксином

Тест підвищування за хвіст. NER з носієм в обох дозах, 2,5мг/кг і 20мг/кг, скорочує тривалість стану нерухомості. VEN з носієм в дозах 5мг/кг і 20мг/кг також скорочує тривалість стану нерухомості. Поєднання 2,5мг/кг NER і 5мг/кг VEN істотно скорочує тривалість стану нерухомості. Даний ефект статистично значущий і для носія, одного лише NER в дозі 2,5мг/кг, а також для одного лише VEN в дозі 5мг/кг (Фігура 9 і 10).

Двосторонній ANOVA демонструє значущі ефекти VEN-доз, NER-доз і взаємодії: відповідно, $F(2,97)=112,23$, $F(2,97)=211,38$ і $F(4,97)=15,04$ $P<0,001$ для всіх випадків.

Тест на рухову активність. NER з носієм в дозі 20мг мг/кг, але не 2,5мг/кг, підвищує рухову активність. VEN з носієм в дозі 20мг/кг, але не 5мг/кг, також підвищує рухову активність. Поєднання 2,5мг/кг NER і 5мг/кг VEN не впливає на рухову активність. Однак поєднання NER в дозі 20мг/кг з VEN в дозі 5мг/кг, або VEN в дозі 20мг/кг приводить до виразного збільшення рухової активності в порівнянні з одним лише NER в дозі 20мг/кг (Фігури 9 і 10).

Двосторонній ANOVA демонструє значущий ефект VEN-доз і NER-доз, але не взаємодії: відповідно, $F(2,90)=13,97$; $F(2,90)=30,02$ ($P<0,001$ в обох випадках), і $F(4,90)=1,597$; NS.

Обговорення

NER скорочує тривалість нерухомості в тесті підвищування за хвіст в дозах 5-20мг/кг. В одному з трьох дослідів (Фігура 7), NER (2,5мг/кг) збільшує час нерухомості; в двох з трьох дослідів дана доза не надає ефекту на час нерухомості, і з цієї причини індуковане NER збільшення часу нерухомості розглядається як артефакт. IMI, FLU і VEN знижують тривалість нерухомості в дозах 5-20мг/кг.

Кожний з антидепресантів в поєднанні з NER надає антидепресантоподібну дію зі статистично значущою взаємодією. Зокрема, низькі і високі дози IMI потенціюють ефекти і низької і високої дози NER. Висока доза FLU потенціює дію і низької і високої дози NER. Висока доза VEN потенціює дію і низької, і високої дози, а низька доза VEN потенціює дію низької, але не високої дози NER.

	TST						Рухова активність					
	IMI ₅	IMI ₂₀	FLU ₅	FLU ₂₀	VEN ₅	VEN ₂₀	IMI ₅	IMI ₂₀	FLU ₅	FLU ₂₀	VEN ₅	VEN ₂₀
NER _{2/5}	↑	↑	↑	↑	↑	↑	-	-	-	-	-	↑
NER ₂₀	↑	↑	-	↑	-	↑	↑	↑	-	-	↑	↑

У дослідженнях рухової активності NER викликав постійну стимуляцію рухової активності в дозах 5-20мг/кг, але не 2,5мг/кг. IMI в дозах 10-20 (але не 5) мг/кг знижує рухову активність. FLU (5-20мг/кг), як правило, не впливає на рухову активність. VEN в дозі 40мг/кг стимулює локомоцію, даний ефект спостерігають також при дозі 20мг/кг в одному з двох дослідженнях (Фіг.9 і 10); дія дози 5мг/кг виявляється безрезультатною.

Кожний з антидепресантів, об'єднаний з NER, виконує комплексну дію на локомоцію. Що стосується IMI, але

не FLU або VEN, дані ефекти пояснюються статистично значущою взаємодією. А саме, низька і висока дози IMI, укупі з високою дозою NER, зменшує стимулюючу дію на локомоцію. FLU не впливає на локомоторні ефекти NER при будь-яких дозах, що випробовуються. З високими дозами NER висока доза VEN виконує більшу стимулюючу дію на локомоцію, чим при відповідних дозах одного лише NER. Подібне потенціювання спостерігається при спільному використанні високої дози VEN з низькою дозою NER.

Приклад 4: Аналіз дії мемантину, в поєднанні з есциталопрамом, на лікування депресії при хворобі Альцгеймера

Для оцінки безпеки і ефективності дії одного лише мемантину, а також мемантину в поєднанні з есциталопрамом на пацієнтів з депресією, викликаною хворобою Альцгеймера (AD), здійснюють наступне дослідження.

План дослідження. Дане дослідження включає в себе відкрите, подвійне "сліпе" пошукове дослідження протягом 12 тижнів з мемантином (MEM), з подальшими 12 тижнями рандомізованого подвійного "сліпого" лікування за допомогою або "MEM плюс плацебо", або "MEM плюс есциталопрам (ESC)".

Група хворих, що обстежується. Усього обстежено 16 пацієнтів. Вік пацієнтів повинен був перевищувати 50 років і задовольняти критерію NINCDS-ARDRA у відношенні передбачуваної AD (підтвердженої за допомогою MRI- або CT-сканування), і критерію NIMH для депресії AD. Оцінка пацієнтів по шкалі MMSE (Mini Mental State Examination) повинні складати щонайменше 15 і не більше ніж 24, а оцінка по Хамільтонівській шкалі оцінок депресії - щонайменше 18 від початкового рівня.

Медикаментозне лікування. Протягом першого тижня відкритого лікування пацієнтам вводять 5мг/день, титрують до 10мг/день, по два рази на день протягом двох тижнів. Пацієнти, не здатні перенести дозу 10мг/день, виключаються з даного дослідження. У кінці 2-ого тижня пацієнтам підвищують дозу до 15мг/день мемантину (3 рази/день) протягом одного тижня, збільшуючи її до 20мг/день (4 рази/день) на початок 4-ого тижня. Дана доза може бути знижена до 15мг/день або 10мг/день для пацієнтів з дозо-лімітуючими реакціями.

Пацієнтів тримають на дозі 20мг/день протягом 5-8 і 9-12 тижнів. Пацієнтам на знижених дозах можна повторно призначити чергову підвищену дозу.

Протягом часу дослідження, що залишився (до 24-ого тижня), пацієнтам призначають одну і ту ж дозу, яка їм була призначена до кінця 12-ого тижня. Після 12-ого тижня призначену дозу коректувати не дозволяють.

У кінці 12-ого тижня пацієнтам вибірково призначають 10мг есциталопраму або плацебо. Дозу мемантину і есциталопраму або плацебо потрібно призначати спільно (в один і той же час).

Всі дози представлені у вигляді таблеток.

Аналіз отриманих даних. Пацієнтів обстежують 10 разів: скринінг, початковий рівень і рівень в кінці 2-ого, 4-ого, 8-ого, 12-ого, 14-ого, 16-ого, 20-ого і 24-ого тижнів. Кожний раз аналізують наступні оцінки:

MMSE: скринінг, початковий рівень і рівень в кінці 12-ого і 24-ого тижнів, або при достроковому закінченні лікування;

Шкала Cornell для депресії при деменції (CSDD): при кожному відвідуванні, включаючи дострокове закінчення лікування;

Загальна клінічна картина (CGI): при кожному відвідуванні і достроковому закінченні лікування;

24-розрядна шкала оцінок Хамільтона для депресії (HAMD): скринінг, початково в кінці 12-ого і 24-ого тижнів або при достроковому закінченні лікування;

Шкала Монтгомері-Асберга оцінок депресії (MARDS): початково в кінці 12-ого і 24-ого тижнів або при достроковому закінченні лікування;

Когнітивна суб-шкала (ADAS-cog) при шкалі визначення хвороби Альцгеймера: початково в кінці 12-ого і 24-ого тижнів або при достроковому закінченні лікування; і

Спільно дослідження хвороби Альцгеймера - система щоденної реєстрації активності (ADCS-ADL): початково в кінці 12-ого і 24-ого тижнів або при достроковому закінченні лікування.

Результати

Потрібно чекати, що поєднання мемантину і есциталопраму буде володіти підвищеною ефективністю в більшості, якщо не у всіх, системах оцінки в порівнянні з монотерапією мемантином.

Висновок

Отримані дані свідчать про те, що поєднання антагоніста NMDA-рецептора і SSRI SNRI або TCA буде збільшувати антидепресантну ефективність будь-якої сполуки і може бути ефективним для пацієнтів, які не реагують на антидепресантну активність інших речовин, що вводяться як монотерапії, або для пацієнтів не здатних перенести терапевтично ефективні кількості монотерапевтичного засобу через їх несприятливу дію.

Передбачається, що даний ефект може виявитися навіть більш сильним у випадку, якщо антагоніст NMDA являє собою мемантин або нерамексан, а друга сполука являє собою SSRI і є циталопрамом або есциталопрамом. Крім того, потенціювання відбувається при об'єднанні сполук, що вводяться у вигляді знижених доз однієї з них або обох, що таким чином зменшує несприятливі побічні ефекти.

Отримані дані підтверджують також ефективність впливу на стійку до лікування (рецидивуючу) депресію.

Незважаючи на те, що SSRI, як правило, неефективні для лікування резистентної до терапії депресії, передбачається, що об'єднання мемантину або нерамексану з циталопрамом і есциталопрамом, особливо мемантину і есциталопраму, виявиться ефективним для лікування стійкої до терапії депресії.

Усі посилання на патентні або інші публікації включені в даний опис у всій їх повноті.

Формула винаходу

1. Спосіб лікування пацієнта з психічним порушенням, вибраним з групи, що складається з депресії, дистимії, сезонного афективного розладу, біполярного психозу і післяпологової депресії, який включає в себе введення пацієнту, потребує цьому, поєднання, що містить терапевтично ефективну
- 55 (i) першу кількість сполуки, що має властивості функціонального антагоніста рецепторного комплексу N-метил-D-аспартату (NMDA); і
- (ii) другу кількість селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну (SSRI), який являє собою циталопрам або есциталопрам, причому поєднання першої і другої кількості є ефективним при лікуванні
- 10 вказаного порушення.
2. Спосіб за п. 1, де вказане поєднання дає синергічний терапевтичний ефект.
3. Спосіб за п. 1, де антагоніст рецептора N-метил-D-аспартату (NMDA) являє собою неконкурентний антагоніст NMDA-рецептора.
4. Спосіб за п. 3, де антагоніст NMDA-рецептора являє собою мемантин або нерамексан.
- 15 5. Спосіб за п. 4, де SSRI являє собою циталопрам, а антагоніст NMDA-рецептора являє собою мемантин.
6. Спосіб за п. 4, де SSRI являє собою есциталопрам, а антагоніст NMDA-рецептора являє собою мемантин.
7. Спосіб за п. 4, де SSRI являє собою циталопрам, а антагоніст NMDA-рецептора являє собою нерамексан.
8. Спосіб за п. 4, де SSRI являє собою есциталопрам, а антагоніст NMDA-рецептора являє собою нерамексан.
- 20 9. Спосіб за п. 1, де щонайменше один з вказаних функціонального антагоніста NMDA-рецептора і SSRI-сполуки з частини (ii) вводять в підпороговій кількості.
10. Спосіб за п. 1, де щонайменше один з вказаних функціонального антагоніста NMDA-рецептора і сполуки з частини (ii) вводять в субоптимальній кількості.
11. Спосіб за п. 5, де циталопрам вводять в дозуванні від приблизно 10 до приблизно 60 мг/день, а
- 25 мемантин вводять від приблизно 1 до приблизно 60 мг/день.
12. Спосіб за п. 11, де циталопрам вводять в кількості від приблизно 20 до приблизно 40 мг/день, а мемантин вводять в кількості від приблизно 5 до приблизно 20 мг/день.
13. Спосіб за п. 6, де есциталопрам вводять в дозуванні від 1 приблизно до приблизно 30 мг/день, а мемантин вводять в дозуванні від приблизно 1 до приблизно 60 мг/день.
- 30 14. Спосіб за п. 13, де есциталопрам вводять в дозуванні від приблизно 5 до приблизно 20 мг/день, і мемантин вводять в дозуванні від 5 до 20 мг/день.
15. Спосіб за п. 7, де циталопрам вводять в дозуванні від 10 до 60 мг/день, а нерамексан вводять в кількості від приблизно 10 до приблизно 100 мг/день.
16. Спосіб за п. 15, де циталопрам вводять в кількості від приблизно 20 до приблизно 40 мг/день, а
- 35 нерамексан вводять в кількості від приблизно 25 до приблизно 75 мг/день.
17. Спосіб за п. 10, де есциталопрам вводять в дозуванні від приблизно 1 до приблизно 30 мг/день, а нерамексан вводять в дозуванні від приблизно 10 до приблизно 100 мг/день.
18. Спосіб за п. 17, де есциталопрам вводять в дозуванні від приблизно 5 до приблизно 20 мг/день, а
- нерамексан вводять в дозуванні від приблизно 25 до приблизно 75 мг/день.
- 40 19. Спосіб за п. 1, де введення поєднання антагоніста NMDA і SSRI посилює терапевтичну відповідь в порівнянні з лікуванням будь-якою з вказаних сполук у вигляді монотерапії.
20. Спосіб за п. 19, де антагоніст NMDA являє собою мемантин, і його вводять в кількості від приблизно 2,5 до приблизно 10 мг/день, а SSRI являє собою циталопрам, і його вводять в кількості від приблизно 10 до приблизно 60 мг/день.
- 45 21. Спосіб за п. 19, де антагоніст NMDA являє собою мемантин, і його вводять в кількості від приблизно 2,5 до приблизно 10 мг/день, а друга сполука являє собою есциталопрам, який вводять в кількості від приблизно 1 до приблизно 30 мг/день.
22. Спосіб за п. 19, де антагоніст NMDA являє собою мемантин, і його вводять в кількості від приблизно 1 до приблизно 60 мг/день, а SSRI являє собою циталопрам, і його вводять в кількості від приблизно 5 до
- 50 приблизно 10 мг/день.
23. Спосіб за п. 19, де антагоніст NMDA являє собою мемантин, і його вводять в кількості від приблизно 1 до приблизно 60 мг/день, а SSRI являє собою есциталопрам, і його вводять в кількості від приблизно 2,5 до приблизно 5 мг/день.
24. Спосіб за п. 19, де антагоніст NMDA являє собою нерамексан, і його вводять в кількості від приблизно
- 55 10 до приблизно 100 мг/день, а SSRI являє собою циталопрам, і його вводять в кількості від приблизно 5 до приблизно 10 мг/день.
25. Спосіб за п. 19, де антагоніст NMDA являє собою нерамексан, і його вводять в кількості приблизно від 10 до 100 мг/день, а SSRI являє собою есциталопрам, і його вводять в кількості від приблизно 2,5 до приблизно 5 мг/день.
- 60 26. Спосіб за п. 19, де антагоніст NMDA являє собою нерамексан, і його вводять в кількості від приблизно 10 до приблизно 20 мг/кг, а SSRI являє собою циталопрам, і його вводять в кількості від приблизно 10 до приблизно 60 мг/день.
27. Спосіб за п. 19, де антагоніст NMDA являє собою нерамексан, і його вводять в кількості від приблизно 10 до приблизно 20 мг/кг, а SSRI являє собою есциталопрам, і його вводять в кількості від приблизно 1 до
- 65 приблизно 30 мг/день.
28. Спосіб за п. 1, де психічне порушення являє собою вторинну депресію, яка виникає внаслідок системного

або неврологічного захворювання.

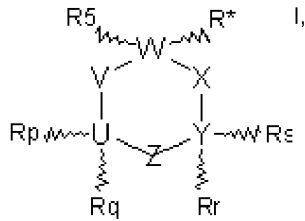
29. Спосіб за п. 28, де неврологічне захворювання являє собою множинний склероз, хворобу Паркінсона, хворобу Альцгеймера, травму голови, злоякісну пухлину головного мозку, наслідки інсульту, раннього

недоумства або апное уві сні.

30. Спосіб за п. 28, де системне захворювання являє собою інфекцію, ендокринне порушення, колагенез судин, недостатнє харчування або неопластичне захворювання.

31. Спосіб за п. 1, де порушення являє собою вторину депресію у пацієнтів після інфаркту міокарда.

32. Спосіб за п. 1, де вказаний функціональний антагоніст NMDA має наступну формулу (I):



в якій

R^* являє собою $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$,

$n+m=0, 1$ або 2 ,

A вибраний з групи, що складається з лінійного або розгалуженого нижчого алкілу (C_1-C_6), лінійного або розгалуженого нижчого алкенілу (C_2-C_6) і лінійного або розгалуженого нижчого алкінілу (C_2-C_6),

R^1 і R^2 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, лінійного або розгалуженого нижчого алкілу (C_1-C_6), лінійного або розгалуженого нижчого алкенілу (C_2-C_6), лінійного або розгалуженого нижчого алкінілу (C_2-C_6), арилу, заміщеного арилу і арилалкілу,

R^3 і R^4 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, лінійного або розгалуженого нижчого алкілу (C_1-C_6), лінійного або розгалуженого нижчого алкенілу (C_2-C_6), лінійного або розгалуженого нижчого алкінілу (C_2-C_6), або разом утворюють алкілен (C_2-C_{10}) або алкенілен (C_2-C_{10}) або разом з N утворюють 3-7-членний азаціклоалкан або азаціклоалкен, включаючи заміщений (алкіл (C_1-C_6), алкеніл (C_2-C_6)) 3-7-членний азаціклоалкан або азаціклоалкен; або R^3 або R^4 незалежно можуть сполучатися з R^p , R^q , R^r або R^s , утворюючи ланцюг алкілену $-CH(R^6)-(CH_2)_t$,

де $t=0$ або 1 , ліва частина алкіленового ланцюга приєднана до U або Y , а права частина алкіленового ланцюга приєднана до N , а R^6 вибраний з групи, що складається з водню, лінійного або розгалуженого нижчого алкілу (C_1-C_6), лінійного або розгалуженого нижчого алкенілу (C_2-C_6), лінійного або розгалуженого нижчого алкінілу (C_2-C_6), арилу, заміщеного арилу і арилалкілу; або R^3 або R^4 можуть незалежно сполучатися з R^5 , утворюючи ланцюг алкілену, представлений формулою $-CH_2-CH_2-CH_2-(CH_2)_t-$, або ланцюг алкенілену, представлений формулою $-CH=CH-CH_2-(CH_2)_t-$, $-CH=C=CH-(CH_2)_t-$ або $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_t-$, де $t=0$ або 1 , і ліва частина алкіленового або алкеніленового ланцюга приєднана до W , а права частина алкіленового кільця приєднана до N ;

R^5 незалежно вибраний з групи, що складається з водню, лінійного або розгалуженого нижчого алкілу (C_1-C_6), лінійного або розгалуженого нижчого алкенілу (C_2-C_6) і лінійного або розгалуженого нижчого алкінілу (C_2-C_6), або R^5 сполучений з вуглецем, до якого він прикріплений, і з вуглецем суміжного циклу, утворюючи подвійний зв'язок,

R^p , R^q , R^r і R^s незалежно вибрані з групи, що складається з водню, лінійного або розгалуженого нижчого алкілу (C_1-C_6), лінійного або розгалуженого нижчого алкенілу (C_2-C_6), лінійного або розгалуженого нижчого алкінілу (C_2-C_6), циклоалкілу (C_3-C_6) і арилу, заміщеного арилу і арилалкілу, або R^p , R^q , R^r і R^s незалежно можуть утворювати подвійний зв'язок з U або з Y , до якого він приєднаний, або R^p , R^q , R^r і R^s можуть сполучатися разом, утворюючи нижчий алкілен $-(CH_2)_x-$ або нижчий алкеніленовий місточок, в якому x дорівнює 2-5 включно, і цей алкіленовий місточок може, в свою чергу, бути сполучений з R^5 , утворюючи додатковий нижчий алкілен $-(CH_2)_y-$ або нижчий алкеніленовий місточок, де y дорівнює 1-3 включно;

і де символи U , V , W , X , Y , Z являють собою вуглецеві атоми, і її фармацевтично прийнятні солі.

33. Спосіб за п. 32, де цикл, що визначається $U-V-W-X-Y-Z$, вибраний з групи, що складається з циклогексану, циклогекс-2-ену, циклогекс-3-ену, циклогекс-1,4-дієну, циклогекс-1,5-дієну, циклогекс-2,4-дієну і циклогекс-2,5-дієну.

34. Композиція для лікування пацієнта з психічним порушенням, вибраним з групи, що складається з депресії, дистимії, сезонного афективного розладу, біполярного психозу і післяпологової депресії, яка містить функціональний антагоніст NMDA-рецептора, що являє собою мемантин, і SSRI, що являє собою есциталопрам, і їх фармацевтично прийнятні солі і фармацевтично прийнятний носій.

35. Композиція для лікування пацієнта з психічним порушенням, вибраним з групи, що складається з депресії, дистимії, сезонного афективного розладу, біполярного психозу і післяпологової депресії, яка містить функціональний антагоніст NMDA-рецептора, що являє собою нерамексан, і SSRI, що являє собою циталопрам або есциталопрам, і їх фармацевтично прийнятні солі і фармацевтично прийнятний носій.

36. Композиція за п. 34, де антагоніст NMDA-рецептора являє собою мемантингідрохлорид, а SSRI являє собою есциталопрамоксалат.

37. Композиція за п. 35, де антагоніст NMDA-рецептора являє собою нерамексанмезилат, а SSRI являє

собою циталопрамгідробромід.

38. Композиція за п. 35, де антагоніст NMDA-рецептора являє собою нерамексанмезилат, а SSRI являє собою есциталопрамоксалат.

5 39. Композиція за п. 34, яка являє собою тверду лікарську форму для перорального застосування.

40. Композиція за п. 35, яка являє собою тверду лікарську форму для перорального застосування.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

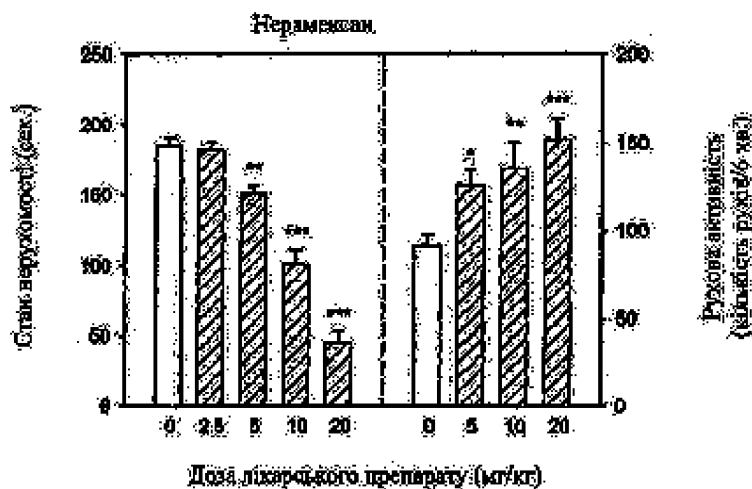
55

60

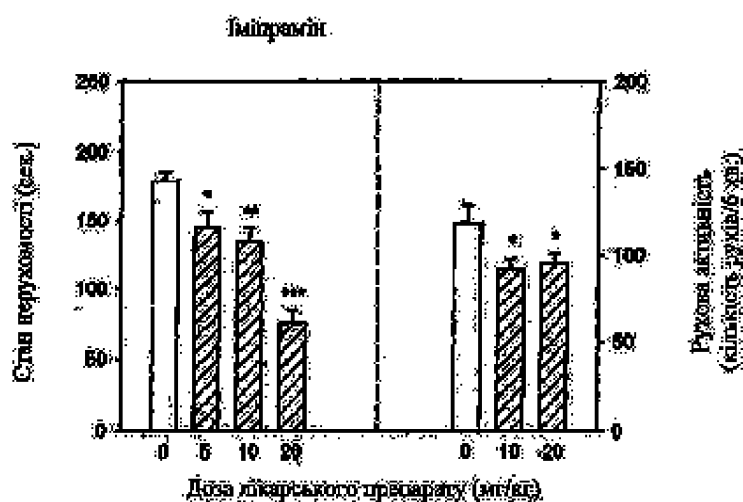
65

U A 8 0 0 5 5 C 2

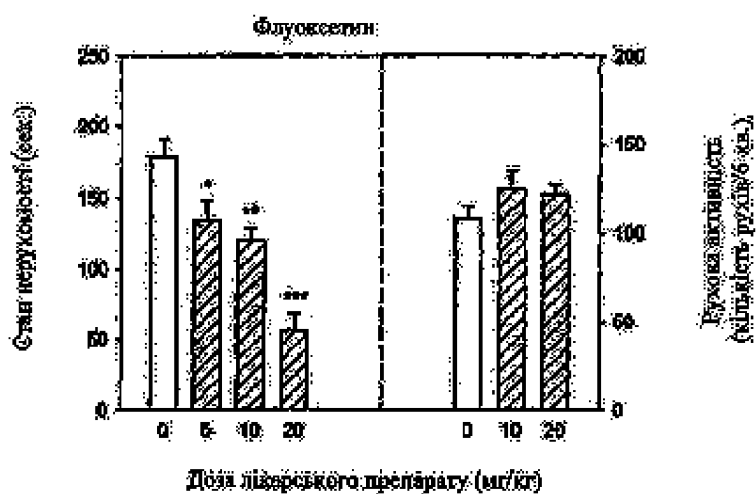
U A 8 0 0 5 5 C 2



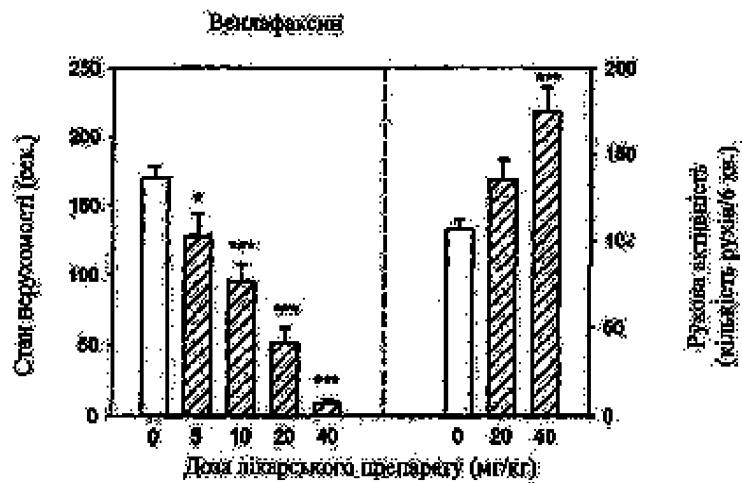
Фіг. 1



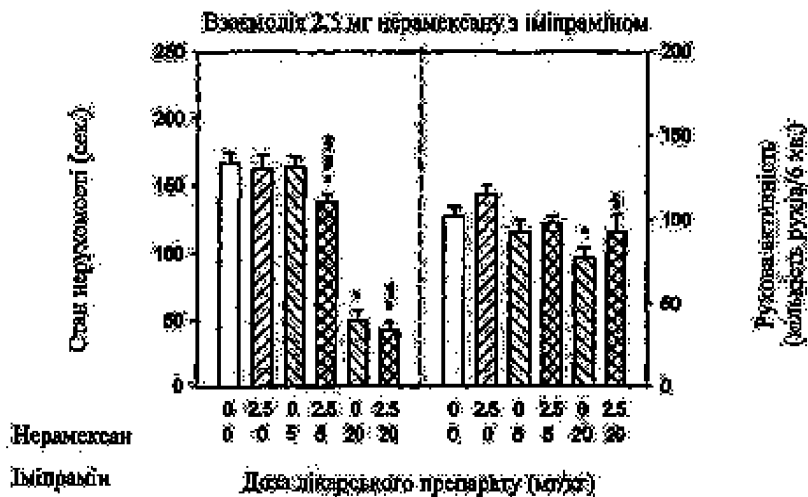
Фіг. 2



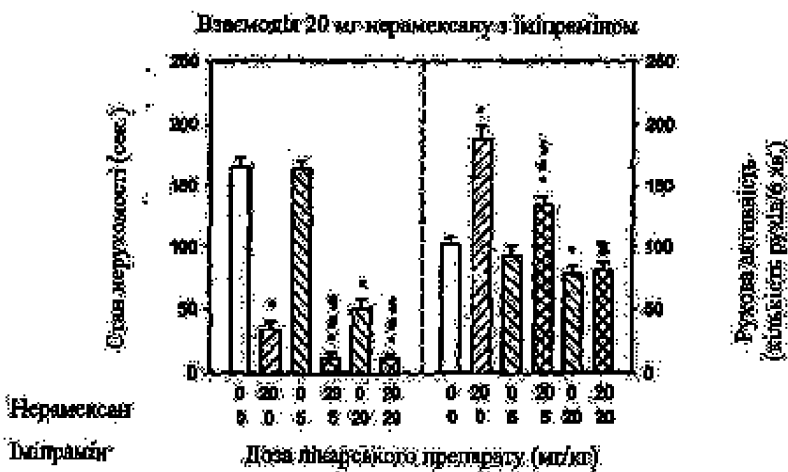
Фіг. 3



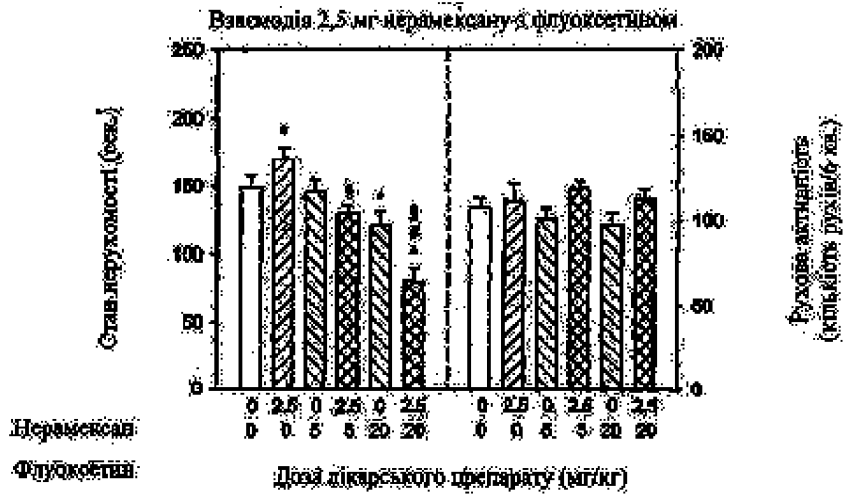
Фиг. 4



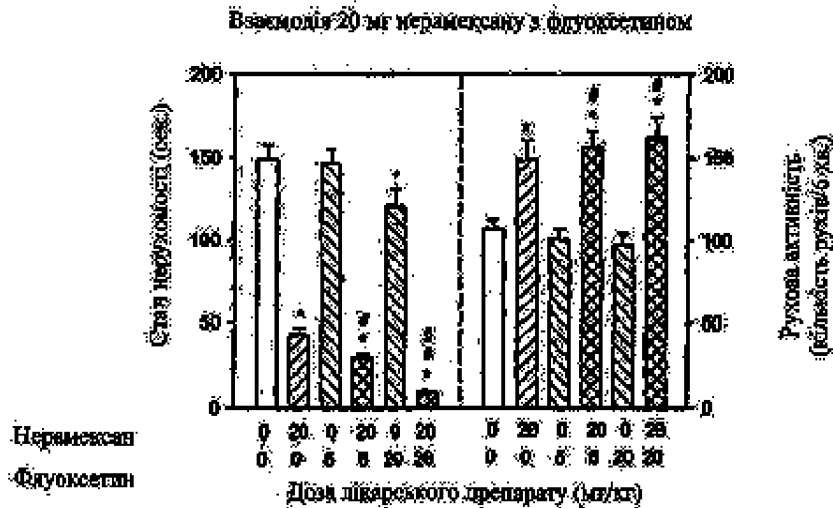
Фиг. 5



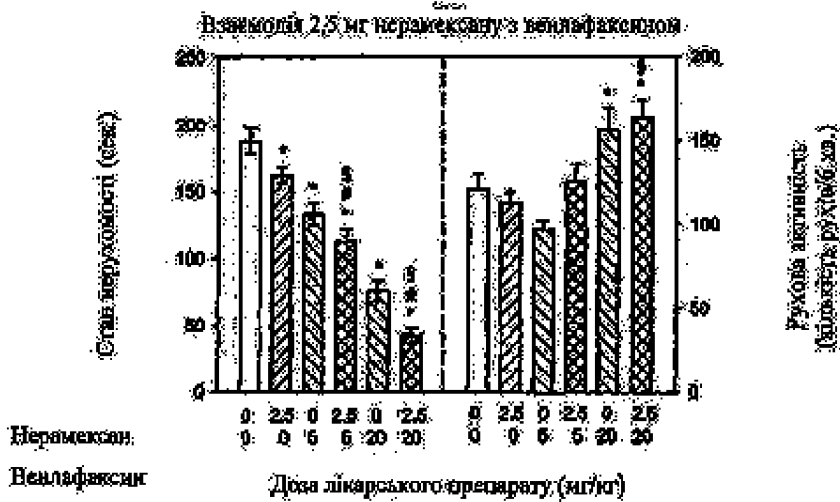
Фиг. 6



Фіг. 7

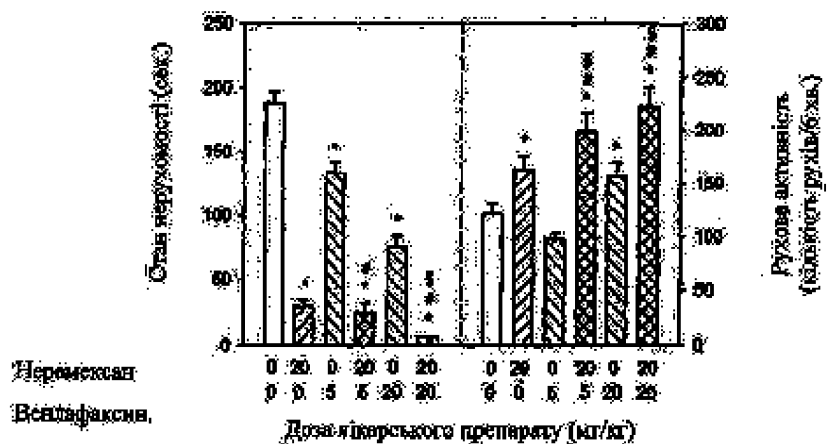


Фіг. 8



Фіг. 9

Взаємодія 20 мл. перамексану з респіратором



Фіг. 10

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 12, 10.08.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

U A 8 0 0 5 5 C 2

U A 8 0 0 5 5 C 2