



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **114016** (13) **C2**
(51) МПК

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

- (21) Номер заявки: **а 2015 06381**
- (22) Дата подання заявки: **12.12.2013**
- (24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.04.2017**
- (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/736,799**
- (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **13.12.2012**
- (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US**
- (41) Публікація відомостей про заявку: **26.10.2015, Бюл.№ 20**
- (46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.04.2017, Бюл.№ 7**
- (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ **PCT/EP2013/076337, 12.12.2013**
- (72) Винахідник(и):
Морілло Конні Санчез (US)
- (73) Власник(и):
Х. ЛУННБЕК А/С,
Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Denmark (DK)
- (74) Представник:
Войтенко Олександр Петрович, реєстр. №23

- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2009/062517 A1, 22.05.2009
CACHARD-CHASTEL ET AL, "Prucalopride and donepezil act synergistically to reverse scopolamine-induced memory deficit in C57Bl/6j mice", BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, (20071018), vol. 187, no. 2, pages 455-461
FRERET THOMAS ET AL, "Synergistic effect of acetylcholinesterase inhibition (donepezil) and 5-HT(4) receptor activation (RS67333) on object recognition in mice.", BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH 21 APR 2012, (20120421), vol. 230, no. 1, pages 304-308
DE BRUIN N M W J ET AL, "Two novel 5-HT6 receptor antagonists ameliorate scopolamine-induced memory deficits in the object recognition and object location tasks in Wistar rats.", NEUROBIOLOGY OF LEARNING AND MEMORY SEP 2011, (201109), vol. 96, no. 2, pages 392-402
US 2008/032965 A1, 07.02.2008
SELTZER B, "Donepezil: An update", EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY, ASHLEY PUBLICATIONS LTD, LONDON, UK, (200705), vol. 8, no. 7, pages 1011-1023
ADELL ALBERT, "Lu-AA21004, a multimodal serotonergic agent, for the potential treatment of depression and anxiety.", IDUGS : THE INVESTIGATIONAL DRUGS JOURNAL DEC 2010, (201012), vol. 13, no. 12, pages 900-910 (реферат)
RIVEROL M ET AL, "Efficacy and tolerability of a combination treatment of memantine and donepezil for alzheimer's disease: A literature review evidence", EUROPEAN NEUROLOGICAL JOURNAL 2011 SAN LUCAS MEDICAL LTD GBR, (201101), vol. 3, no. 1, pages 15-19

UA 114016 C2

(54) КОМПОЗИЦІЇ, ЩО МІСТЯТЬ ВОРТІОКСЕТИН ТА ДОНЕПЕЗИЛ

(57) Реферат:

Винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить вортіоксетин та донепезил, та застосування такої композиції для лікування когнітивних дисфункцій.

Галузь техніки

Даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій, що містять вортиоксетин та донепезил, та до застосування вортиоксетину сумісно з донепезилом при лікуванні когнітивної дисфункції.

5 Рівень техніки

У міжнародних патентних заявках, у тому числі у WO 03/029232 та WO 2007/144005, розкрито сполуку 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)-феніл]-піперазин та його фармацевтично прийнятні солі. Всесвітня організація здоров'я (WHO) з тих пір опублікувала, що "вортиоксетин" є рекомендованим міжнародним непатентованим найменуванням (INN) 1-[2-(2,4-

10

диметилфенілсульфаніл)-феніл]-піперазину. Вортиоксетин у літературі раніше називали LU AA21004. У вересні 2013 року FDA ухвалило вортиоксетин для лікування депресивного епізоду важкого ступеню під торговельною маркою Brintellix™.

Вортиоксетин є антагоністом рецепторів 5-HT₃, 5-HT₇ та 5-HT_{1D}, агоністом рецептора 5-HT_{1A} та частковим агоністом рецептора 5-HT_{1B}, та інгібітором транспортера серотоніну. Крім того,

15

було показано, що вортиоксетин підвищує рівні нейромедіаторів: серотоніну, норадреналіну, дофаміну, ацетилхоліну та гістаміну в конкретних ділянках головного мозку. Усі з цих видів активності вважаються клінічно значущими та потенційно пов'язаними з механізмом дії сполуки [J.Med.Chem., 54, 3206-3221, 2011; Eur. Neuropsychopharmacol., 18(suppl 4), S321, 2008; Eur. Neuropsychopharmacol., 21(suppl 4), S407-408, 2011; Int. J. Psychiatry Clin Pract. 5, 47, 2012].

20

Як було показано у клінічних випробуваннях, вортиоксетин є безпечним та ефективним при лікуванні депресії. Документ, в якому повідомляються результати дослідження для підтвердження концепції для оцінки ефективності та переносності цієї сполуки у пацієнтів з депресивним епізодом важкого ступеню (MDD), під авторством Alvares et al став доступним в Інтернеті в Int. J. Neuropsychopharm. 18 липня 2011 року. Результати шеститижневого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження з приблизно 100 пацієнтами у кожній групі показали, що вортиоксетин статистично значуще відрізняється від плацебо при лікуванні депресивних симптомів та симптомів тривожного розладу у пацієнтів з MDD. Також повідомляється, що не спостерігалось клінічно значущих змін результатів клінічних лабораторних досліджень, показників життєво важливих функцій, ваги або параметрів ECG. З результатів довгострокового дослідження також видно, що вортиоксетин є ефективним при попередженні рецидиву у пацієнтів, що страждають від MDD [Eur. Neuropsychopharmacol. 21(suppl 3), S396-397, 2011]. У дослідженні на літніх пацієнтах з депресією, про яке повідомляється в Int. Clin. Psychopharm., 27, 215-227, 2012, було показано, що вортиоксетин можна застосовувати для лікування когнітивних дисфункцій.

25

30

35

У міжнародній заявці, опублікованій як WO 2009/062517, розкривають, що вортиоксетин можна об'єднувати з іншими типами фармацевтично активних інгредієнтів, такими як інтерферони, опіати, інгібітори ACE та інгібітори ацетилхолінестерази.

40

Вплив, який можуть чинити рівні серотоніну та активування або інгібування серотонінових рецепторів на рівні ацетилхоліну, було детально розглянуто – див. Pharmacol Rev, 59, 360-417, 2007. Із даного огляду розуміло, що вплив серотонінергічної системи на вивільнення ацетилхоліну є надзвичайно складним та далеким від розуміння.

45

Ацетилхолін є нейромедіатором, який діє у центральній, а також периферичній нервових системах. Низький рівень ацетилхоліну був пов'язаний із захворюваннями, при яких когнітивна дисфункція грає значну роль, як наприклад із хворобою Альцгеймера. Фактично, введення інгібіторів ацетилхолінестерази є однією з двох основних парадигм лікування хвороби Альцгеймера. Іншою основною парадигмою лікування є введення мемантину, антагоніста NMDA-рецептора. Три інгібітори ацетилхолінестерази в даний час ухвалені для лікування хвороби Альцгеймера, тобто донепезил, ривастигмін та галантамін. Донепезил вперше був ухвалений FDA у 1996 році; ривастигмін вперше був ухвалений FDA в 2000 році; та галантамін вперше був ухвалений FDA в 2001 році.

50

55

На додаток до трьох вищевказаних інгібіторів ацетилхолінестерази, сполука такрин була попередньо ухвалена FDA. Більш того, в патентній літературі міститься широкий спектр документів, що розкривають сполуки, які діють в якості інгібіторів ацетилхолінестерази, приклади яких включають WO 88/08708, WO 93/13100, WO 97/38993, WO 2003/082820, US 4914102, US 5231093, US 5246947, EP 268871, EP 298202, EP 409676, EP477903 та EP 703901.

Когнітивна дисфункція грає значну роль у багатьох захворюваннях CNS (центральної нервової системи). Вони включають, наприклад, хворобу Альцгеймера, судинну деменцію та когнітивну дисфункцію, пов'язану з депресією, шизофренією, хворобою Паркінсона, зловживанням або хворобою Гентінгтона. Когнітивна дисфункція не піддається у достатній мірі лікуванню за допомогою існуючої в даний час терапії, та даний винахід направлений на

60

забезпечення альтернативних та більш ефективних шляхів лікування когнітивної дисфункції.

Суть винаходу

Автори даного винаходу виявили, що комплексне застосування інгібітору ацетилхолінестерази донепезилу та вортиоксетину викликає синергічне збільшення позаклітинного рівня ацетилхоліну в головному мозку.

Відповідно, в одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до композиції, що містить вортиоксетин та донепезил.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до застосування вортиоксетину та донепезилу для виробництва лікарського препарату для лікування когнітивної дисфункції.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу лікування когнітивної дисфункції, при цьому спосіб включає комбіноване введення вортиоксетину та донепезилу пацієнту, що потребує цього.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до вортиоксетину та донепезилу для комплексного застосування у способі лікування порушення когнітивних функцій.

Стислий опис ілюстративних матеріалів

Фігура 1. Фармакодинамічна ацетилхолінова відповідь у вентральному гіпокампі щурів, що вільно рухаються, після комбінованого введення вортиоксетину та донепезилу. Фігура 1A. Ацетилхолінова відповідь на 0 мг/кг вортиоксетину та 0 мг/кг донепезилу (●); 0,3 мг/кг донепезилу (π) або 1 мг/кг донепезилу (■). Фігура 1B. Ацетилхолінова відповідь на 5 мг/кг вортиоксетину та 0,3 мг/кг донепезилу (π) та 1 мг/кг донепезилу (■). Наповнювач/наповнювач (●) включено для порівняння. Фігура 1C. Ацетилхолінова відповідь на 10 мг/кг вортиоксетину та 0,3 мг/кг донепезилу (π) та 1 мг/кг донепезилу (■). Наповнювач/наповнювач (●) включено для порівняння.

Фігура 2. Фармакодинамічна ацетилхолінова відповідь у вентральному гіпокампі щурів, що вільно рухаються, після комбінованого введення вортиоксетину та донепезилу.

Фігура 2A. Ацетилхолінова відповідь на 0,3 мг/кг донепезилу та 0 мг/кг вортиоксетину (π); 5 мг/кг вортиоксетину (■) або 10 мг/кг вортиоксетину (×). Наповнювач/наповнювач (●) включено для порівняння. Фігура 2B. Ацетилхолінова відповідь на 1 мг/кг донепезилу та 0 мг/кг вортиоксетину (π); 5 мг/кг вортиоксетину (■) або 10 мг/кг вортиоксетину (×). Наповнювач/наповнювач (●) включено для порівняння.

Фігура 3. Фармакодинамічна ацетилхолінова відповідь у вентральному гіпокампі щурів, що вільно рухаються, після введення вортиоксетину. Ацетилхолінова відповідь на 0 мг/кг (●), 2,5 мг/кг (π), 5 мг/кг (■) та 10 мг/кг вортиоксетину (×).

Фігура 4. Фармакодинамічна ацетилхолінова відповідь у вентральному гіпокампі щурів, що вільно рухаються, після комбінованого введення вортиоксетину та галантаміну. Фігура 4a. Ацетилхолінова відповідь на наповнювач (що ін'єкують на ①) та наповнювач (що ін'єкують на ②) (○); та наповнювач (що ін'єкують на ①) та вортиоксетин у дозі 10 мг/кг (що ін'єкують на ②) (●). Фігура 4b. Ацетилхолінова відповідь на галантамін у дозі 0,3 мг/кг (що ін'єкують на ①) та наповнювач (що ін'єкують на ②) (Δ); та галантамін у дозі 1,0 мг/кг (що ін'єкують на ①) та наповнювач (що ін'єкують на ②) (π). Фігура 4c. Ацетилхолінова відповідь на наповнювач (що ін'єкують на ①) та наповнювач (що ін'єкують на ②) (○); наповнювач (що ін'єкують на ①) та вортиоксетин у дозі 10 мг/кг (що ін'єкують на ②) (●); галантамін у дозі 0,3 мг/кг (що ін'єкують на ①) та наповнювач (що ін'єкують на ②) (Δ); галантамін у дозі 1,0 мг/кг (що ін'єкують на ①) та наповнювач (що ін'єкують на ②) (x); галантамін у дозі 0,3 мг/кг (що ін'єкують на ①) та вортиоксетин у дозі 10 мг/кг (що ін'єкують на ②) (π); та галантамін у дозі 1,0 мг/кг (що ін'єкують на ①) та вортиоксетин у дозі 10 мг/кг (що ін'єкують на ②) (■).

Фігура 5. Фармакодинамічна ацетилхолінова відповідь у вентральному гіпокампі у щурів, що вільно рухаються, після комбінованого введення вортиоксетину та ривастигміну. Фігура 5a. Ацетилхолінова відповідь на ривастигмін у дозі 0,2 мг/кг (що ін'єкують на ①) та наповнювач (що ін'єкують на ②) (+); та ривастигмін у дозі 0,6 мг/кг (що ін'єкують на ①) та наповнювач (що ін'єкують на ②) (x). Фігура 5b. Ацетилхолінова відповідь на наповнювач (що ін'єкують на ①) та наповнювач (що ін'єкують на ②) (○); наповнювач (що ін'єкують на ①) та вортиоксетин у дозі 10 мг/кг (що ін'єкують на ②) (●); ривастигмін у дозі 0,2 мг/кг (що ін'єкують на ①) та наповнювач (що ін'єкують на ②) (+); ривастигмін у дозі 0,6 мг/кг (що ін'єкують на ①) та наповнювач (що ін'єкують на ②) (x); ривастигмін у дозі 0,2 мг/кг (що ін'єкують на ①) та вортиоксетин у дозі 10 мг/кг (що ін'єкують на ②) (◇); та ривастигмін у дозі 0,6 мг/кг (що ін'єкують на ①) та вортиоксетин у дозі 10 мг/кг (що ін'єкують на ②) (u).

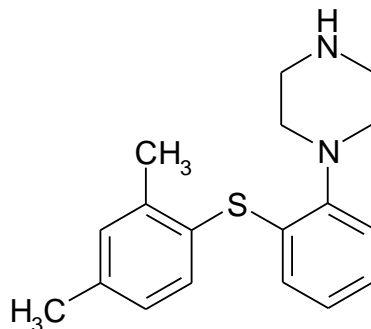
Фігура 6. Показник розпізнавання, отриманий при розпізнаванні нового об'єкта щурами, що оброблені наповнювачем; скополаміном (0,5 мг/кг); скополаміном (0,5 мг/кг) + вортиоксетином (5 мг/кг); скополаміном (0,5 мг/кг) + донепезилом (0,5 мг/кг) або скополаміном (0,5 мг/кг) +

вортіоксетином (5 мг/кг) + донепезилом (0,5 мг/кг).

Докладний опис винаходу

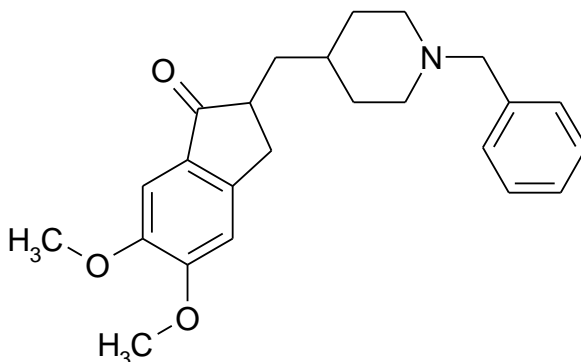
Даний винахід охоплює застосування вортіоксетину для лікування когнітивної дисфункції. У контексті даного винаходу "вортіоксетин" включає вортіоксетин як у вигляді вільної основи, так і у вигляді фармацевтично прийнятної солі. Окремо відмічають сіль, що являє собою сіль HBr, сіль, що являє собою тартрат, та сіль, що являє собою (DL)-лактат.

Молекулярна структура вортіоксетину, що представляє собою вільну основу, показана нижче.



Даний винахід охоплює застосування донепезилу для лікування когнітивної дисфункції. В контексті даного винаходу "донепезил" включає донепезил як у вигляді вільної основи, так і у вигляді фармацевтично прийнятної солі. Окремо відмічають сіль HCl.

Молекулярна структура донепезилу, що представляє собою вільну основу, показана нижче.



Кажучи більш загальними термінами, вказані фармацевтично прийнятні солі є кислотно-адитивними солями нетоксичних кислот. Вказані солі включають солі органічних кислот, таких як малеїнова, фумарова, бензойна, аскорбінова, бурштинова, щавлева, біс-метиленсаліцилова, метансульфонова, етандисульфонова, оцтова, пропіонова, винна, саліцилова, лимонна, глюконова, молочна, оксибурштинова, мигдалева, коричнева, цитраконова, аспарагінова, стеаринова, пальмітинова, ітаконова, гліколева, р-амінобензойна, глутамінова, бензолсульфонова, теофіліноцтова кислоти, а також 8-галогентеофіліни, наприклад, 8-бромтеофілін. Вказані солі також можуть бути солями неорганічних кислот, таких як хлористоводнева, бромистоводнева, сірчана, сульфамінова, фосфорна та азотна кислоти.

Спосіб отримання вортіоксетину розкритий у міжнародних патентних заявках, опублікованих як WO 03/029232, WO 2007/144005 та WO 2010/094285. Донепезил є легкодоступним від багатьох комерційних постачальників.

Комбіноване введення вортіоксетину та донепезилу може приймати форму одночасного введення. В даному варіанті здійснення вортіоксетин та донепезил вводять пацієнту фактично в один і той же час або у формі форми введення, яка містить як вортіоксетин, так і донепезил, або у формі окремих форм введення, тобто при цьому перша форма введення містить вортіоксетин, а друга форма введення містить донепезил.

В альтернативному випадку, комбіноване введення вортіоксетину та донепезилу передбачає часовий інтервал між введенням вортіоксетину та введенням донепезилу. У даному варіанті здійснення можна вводити першим або вортіоксетин, або донепезил. Як підтверджено даними, показаними у частині опису "Приклади", між вортіоксетином та донепезилом існує синергічний ефект. Вказаний синергічний ефект залежить від наявності фармакологічно релевантних кількостей як вортіоксетину, так і донепезилу в організмі в один і той же час. Таким чином, встановлюється верхня межа часового інтервалу, який може бути між введенням вортіоксетину та введенням донепезилу. У практичному плані синергічний ефект можливо

знизиться, якщо введення вортиоксетину та введення донепезилу буде відбуватися з інтервалом більш ніж приблизно 2 періоди напіввиведення першої з двох сполук, що вводяться. В одному варіанті здійснення введення двох сполук відбувається з інтервалом 0-1 період напіввиведення першої сполуки, що вводиться. У контексті даного винаходу "період напіввиведення" є часом, необхідним для того, щоб рівень фармацевтично активного інгредієнта у плазмі досяг 50 % від початкового значення.

Період напіввиведення донепезилу у людей становить приблизно 70 годин [xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference, 1-5, Elsevier, 2007].

Період напіввиведення вортиоксетину у людей становить приблизно 57 годин [Basic&Clin Pharm&Tox, 111, 198-205, 2012].

Вортиоксетин, як правило, вводять в кількості 1-100 мг/добу, як наприклад 1-50 мг/добу, як наприклад 5, 10, 15, 20 або 30 мг/добу.

Донепезил, як правило, вводять в кількості 1-100 мг/добу, як наприклад 1-30 мг/добу, як наприклад 1, 5, 15 або 25 мг/добу.

Дану добову дозу вортиоксетину та донепезилу можна вводити за один раз або за два рази, або за більшу кількість разів.

Як показано в частині опису "Приклади", комбіноване введення вортиоксетину та донепезилу викликає синергічний ефект у відношенні рівнів ацетилхоліну в головному мозку. Більш того, у частині опису "Приклади" також показано, що комбіноване введення інших інгібіторів ацетилхолінестерази, таких як галантамін та ривастигмін, не призводить до такого синергічного ефекту. Таким чином ці дані показують, що комбінація вортиоксетину/донепезилу має властивості, які являються винятковими для даної конкретної комбінації та не властиві комбінаціям вортиоксетину з іншими інгібіторами ацетилхолінестерази.

Дане відкриття далі підтверджується експериментом, описаним у прикладі 5, в якому досліджували у щурів вплив донепезилу та вортиоксетину на пам'ять. Тест, що застосовувався, являє собою тест на розпізнавання нового об'єкта, який являє собою загальновизнаний спосіб для оцінки впливу даного лікування на пам'ять. Тест заснований на природній схильності щурів досліджувати нові об'єкти навколишнього середовища, в якому вони знаходяться, та з його допомогою визначають ступінь, в якому щури пам'ятають об'єкти, які їм вже були доступні. При фазі ознайомлення щурам дозволяли досліджувати навколишнє середовище приміщення для випробовування та два об'єкта, які відрізнялись за формою, кольором та текстурою. У фазі тестування один з об'єктів міняли для того, щоб щурам був доступний один новий об'єкт та один знайомий об'єкт. Час, витрачений на дослідження нового та знайомого об'єктів, записували після введення тестових сполук. За результатами у прикладі 5 видно, що вортиоксетин у дозі 5 мг/кг не компенсує порушення пам'яті, викликане 0,5 мг/кг скополаміну. Подібним чином, донепезил у дозі 0,5 мг/кг не компенсує порушення пам'яті, викликане 0,5 мг/кг скополаміну. Однак примітно, що вортиоксетин та донепезил у цих дозах, що є нижчими за ефективні, при сумісному введенні викликають значне покращення пам'яті щурів. За результатами даної поведінкової моделі видно, що синергічне підвищення рівнів ацетилхоліну, показане в прикладах 1-4, очевидно, відображається в поведінці щурів.

Залучення рецепторів у щурів після введення вортиоксетину досліджували у J pharmacol Exp Ther. 340, 345-366, 2012 та Eur Neuropsychopharm, 23, 133-145, 2013. За результатами видно, що вортиоксетин у дозі 5-10 мг/кг дає фактично повне залучення відповідних мішеней, як наприклад транспортера серотоніну, 5-HT₃-рецептора та 5-HT_{1B}-рецептора. Залучення транспортера серотоніну у людей досліджували у Basic & Clin Pharmacol &Tox, 110, 401-404, 2012. Було виявлено, що 5, 10 та 20 мг/добу дає залучення 51, 63 та 90 %, відповідно. Взаємозв'язок між концентрацією донепезилу у плазмі та інгібуванням ацетилхолінестерази досліджували в Neurol, 50, 136-145, 1998. Було виявлено, що концентрація у плазмі у ~20 нг/мл викликає ~60 % інгібування та що концентрація у плазмі у ~6 нг/мл викликає 15 % інгібування. У зв'язку з цим також відмічають, що активні послідовності ацетилхолінестерази людини (Uniprot P22303) та Ratus Norvegicus (Uniprot P37136) мають приблизно 90 % ідентичність. На фоні цього та пам'ятаючи про рівні у плазмі, описані у прикладі 1, роблять висновок, що досліджуваний рівень вортиоксетину (5-10 мг/кг) відповідає клінічній дозі у 5-20 мг вортиоксетину на добу для людей. Подібним чином досліджувана доза донепезилу у 0,3 мг/кг відповідає дозі, що є нижчою за ефективну, тоді як доза у 1 мг/кг відповідає клінічній дозі у 5-25 мг на добу для людей.

Ухвалена підтримуюча доза (FDA) для донепезилу становить 10 або 23 мг на добу з 5 мг в якості початкової дози. Таким чином, в одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до введення 1 мг або більше, як наприклад 2 мг або більше, як наприклад 5 мг або більше, як наприклад 10 мг або більше донепезилу на добу в комбінації з вортиоксетином, як правило,

введеного у дозі 1, 5, 15 або 20 мг на добу. Окремі приклади включають 5-10 мг донепезилу в комбінації з 5-20 мг, наприклад з 10 або 15 мг, вортиоксетину на добу. Окремі приклади включають 10-25 мг донепезилу, наприклад 23 мг донепезилу, в комбінації з 5-20 мг, наприклад з 10 або 15 мг, вортиоксетину на добу.

Активні фармацевтичні інгредієнти, що використовуються в даному винаході, тобто вортиоксетин та донепезил, можна вводити окремо у вигляді чистих сполук або в комбінації з фармацевтично прийнятними носіями або ексципієнтами або у одноразових, або багаторазових дозах. Фармацевтичні композиції у відповідності до даного винаходу можна складати з фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами, а також будь-якими іншими відомими допоміжними засобами і ексципієнтами відповідно до традиційних методик, таких як ті, що розкриті в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21 Edition, Hauber, Ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

Фармацевтичні композиції можна спеціально складати для введення будь-яким відповідним шляхом, таким як пероральний, ректальний, назальний, легеневий, місцевий (в тому числі трансбукальний та під'язиковий), черезшкірний, інтрацистернальний, внутрішньочеревний, вагінальний та парентеральний (в тому числі підшкірний, внутрішньом'язовий, інтратекальний, внутрішньовенний та внутрішньошкірний) шлях, при цьому пероральний шлях є переважним. Слід взяти до уваги, що переважний шлях може залежати від загального стану та віку суб'єкта, що підлягає лікуванню, природи стану, що підлягає лікуванню, та вибраного активного інгредієнта.

Фармацевтичні композиції для перорального введення включають тверді лікарські форми, такі як капсули, таблетки, драже, пігулки, таблетки для розсмоктування, порошки та гранули. При необхідності вони можуть бути отримані з покриттями.

Рідкі лікарські форми для перорального введення включають розчини, емульсії, суспензії, сиропи та еліксири.

Фармацевтичні композиції для парентерального введення включають стерильні водні та неводні ін'єкційні розчини, дисперсії, суспензії або емульсії, а також стерильні порошки, що підлягають ресуспендуванню в стерильних ін'єкційних розчинах або дисперсіях перед застосуванням.

Інші відповідні форми введення включають супозиторії, аерозолі, мазі, креми, гелі, інгалятори, шкірні пластирі, імплантати і т.д.

Для парентерального введення можна використовувати розчини сполуки відповідно до даного винаходу у стерильному водному розчині, водному пропіленгліколі, водному вітаміні Е або кунжутній, або арахісовій олії. При необхідності, такі водні розчини мають бути відповідним чином забуферені, а рідкий розріджувач спочатку роблять ізотонічним за допомогою достатньої кількості сольового розчину або глюкози. Водні розчини є особливо придатними для внутрішньовенного, внутрішньом'язового, підшкірного і внутрішньочеревого введення. Усі стерильні водні середовища є легкодоступними за допомогою стандартних методик, відомих спеціалісту в даній галузі.

Придатні фармацевтичні носії включають інертні тверді розріджувачі або наповнювачі, стерильний водний розчин та різні органічні розчинники. Прикладами твердих носіїв є лактоза, сульфат кальцію, сахароза, циклодекстрин, тальк, желатин, агар, пектин, аравійська камедь, стеарат магнію, стеаринова кислота та нижчі алкілові ефіри целюлози. Прикладами рідких носіїв є сироп, арахісова олія, оливкова олія, фосфоліпіди, жирні кислоти, аміни жирних кислот, поліоксіетилен та вода. Фармацевтичні композиції, утворені шляхом об'єднання сполуки, що використовується в даному винаході, та фармацевтичних прийнятних носіїв, потім легко вводять за допомогою багатьох лікарських форм, що підходять для розкритих шляхів введення.

Склади відповідно до даного винаходу, що підходять для перорального введення, можуть бути представлені у вигляді дискретних одиниць, таких як капсули або таблетки, при цьому кожна містить заздалегідь визначену кількість активного інгредієнта, та будь-яка може включати придатний ексципієнт. Крім того, перорально доступніклади можуть мати форму порошку або гранул, розчину або суспензії у водній або неводній рідині або рідкій емульсії типу "масло-у-воді" або "вода-у-маслі".

Якщо твердий носій застосовують для перорального введення, то препарат може бути у формі таблетки, наприклад, поміщеним у тверду желатинову капсулу, в формі порошку або гранул, або в формі пастилки або таблетки для розсмоктування. Кількість твердого носія може варіювати, але, як правило, буде складати від приблизно 25 мг до приблизно 1 г.

Якщо використовують рідкий носій, то препарат може мати форму сиропу, емульсії, м'якої желатинової капсули або стерильної ін'єкційної рідини, такої як водна або неводна рідка суспензія або розчин.

Таблетки можна отримувати шляхом змішування активного інгредієнта зі стандартними допоміжними засобами та/або розріджувачами з наступним пресуванням суміші в традиційній таблетковій машині. Приклади допоміжних засобів або розріджувачів включають: кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, тальк, стеарат магнію, желатин, лактозу, камеді та т.п. Можна використовувати будь-які інші допоміжні засоби або добавки, що звичайно застосовуються для таких цілей, як наприклад барвники, ароматизуючі речовини, консерванти та т.п., за умови, що вони сумісні з активними інгредієнтами.

З метою зручності сполуки відповідно до даного винаходу вводять у одиничній лікарській формі, що містить кожного з вортіоксетину та донепезилу в кількості від приблизно 1 до 100 мг. Зокрема, одноразова доза вортіоксетину може становити 5, 10, 15, 20 або 25 мг. Зокрема, одноразова доза донепезилу може становити 1, 2, 5, 10, 15, 20 або 25 мг.

Когнітивна дисфункція включає ослаблення когнітивних функцій або погіршення володіння когнітивними функціями, наприклад, робочої пам'яті, уваги та пильності, вербального навчання та пам'яті, зорового навчання та пам'яті, міркування та вирішення проблем, наприклад, здібності до цілеспрямованої діяльності, швидкості обробки інформації та/або соціального пізнання. Зокрема, дисфункція може означати порушення уваги, дезорганізоване мислення, повільне мислення, труднощі в розумінні, недостатню концентрацію, порушення функції вирішення проблем, слабку пам'ять, труднощі при висловлюванні думок та/або труднощі у зведенні воедино думок, почуттів та поведінки або труднощі у припиненні невідповідних думок. Недоумство є проявом когнітивної дисфункції. Вирази "когнітивні розлади" та "порушення когнітивних функцій" можна використовувати синонімічно з "когнітивною дисфункцією".

Як вказано вище, когнітивна дисфункція складає важливу частину клінічного прояву при ряді захворювань CNS. У відношенні деяких захворювань CNS, когнітивна дисфункція є первинним проявом захворювання, такого як, наприклад, хвороба Альцгеймера. У відношенні інших захворювань, таких як депресія, когнітивна дисфункція може складати частину клінічного прояву захворювань, проте вона також в значній мірі не залежна від депресії. Наприклад, спостерігали, що результати при оцінюванні масштабів лікування когнітивної дисфункції та депресії не йшли паралельно при клінічних випробовуваннях з антидепресантами на пацієнтах, що знаходилися в депресії. Часто когнітивна дисфункція зберігається при одужуванні від симптомів депресії. На цьому фоні вважають, що комбіноване введення вортіоксетину та донепезилу корисне при лікуванні недоумства при хворобі Альцгеймера, судинної деменції, недоумства при хворобі Піка, недоумства при хворобі Крейтцфельда-Якоба, недоумства при хворобі Гентінгтона, недоумства при хворобі Паркінсона, недоумства при HIV (вірусі імунodefіциту людини), недоумства у осіб, що зловживають (алкоголем або лікарськими засобами), MCI (помірних когнітивних порушень), когнітивної дисфункції, пов'язаної з депресією, та когнітивної дисфункції, пов'язаної з шизофренією.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу лікування захворювання, вибраного з когнітивної дисфункції, недоумства при хворобі Альцгеймера, судинної деменції, недоумства при хворобі Піка, недоумства при хворобі Крейтцфельда-Якоба, недоумства при хворобі Гентінгтона, недоумства при хворобі Паркінсона, недоумства при HIV (вірусі імунodefіциту людини), недоумства у осіб, що зловживають (алкоголем або лікарськими засобами), MCI (помірних когнітивних порушень); когнітивної дисфункції, пов'язаної з депресією, та когнітивної дисфункції, пов'язаної з шизофренією, при цьому спосіб включає комбіноване введення терапевтично ефективної кількості вортіоксетину та донепезилу пацієнту, що потребує цього.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до застосування вортіоксетину та донепезилу для виробництва лікарського препарату для лікування захворювання, вибраного з когнітивної дисфункції, недоумства при хворобі Альцгеймера, судинної деменції, недоумства при хворобі Піка, недоумства при хворобі Крейтцфельда-Якоба, недоумства при хворобі Гентінгтона, недоумства при хворобі Паркінсона, недоумства при HIV (вірусі імунodefіциту людини), недоумства у осіб, що зловживають (алкоголем або лікарськими засобами), MCI (помірних когнітивних порушень), когнітивної дисфункції, пов'язаної з депресією, та когнітивної дисфункції, пов'язаної з шизофренією.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до вортіоксетину та донепезилу для комплексного застосування у способі лікування захворювання, вибраного з когнітивної дисфункції, недоумства при хворобі Альцгеймера, судинної деменції, недоумства при хворобі Піка, недоумства при хворобі Крейтцфельда-Якоба, недоумства при хворобі Гентінгтона, недоумства при хворобі Паркінсона, недоумства при HIV (вірусі імунodefіциту людини), недоумства у осіб, що зловживають (алкоголем або лікарськими засобами), MCI (помірних когнітивних порушень), когнітивної дисфункції, пов'язаної з депресією, та когнітивної дисфункції,

пов'язаної з шизофренією.

"Терапевтично ефективна кількість" сполук, що використовується в даному документі, означає кількість, достатню длявилікування, полегшення або часткового пригнічення клінічних проявів даного захворювання та його ускладнень при терапевтичному заході, що включає введення вказаних сполук. Кількість, достатню для здійснення цього, визначають як "терапевтично ефективну кількість". Ефективні кількості для кожної мети будуть залежати від тяжкості захворювання або ушкодження, а також від ваги та загального стану суб'єкта.

Вирази "лікування" та "процес лікування", що використовуються в даному документі, означають ведення хворого та догляд за ним з метою боротьби зі станом, таким як захворювання або розлад. Вираз призначений для включення повного спектру заходів з лікування даного стану, від якого страждає пацієнт, таких як введення активних сполук для полегшення симптомів або ускладнень, для відстрочення прогресування стану та/або длявилікування або усунення стану. Пацієнтом, що підлягає лікуванню, переважно є ссавець, зокрема людина.

Усі літературні джерела, у тому числі публікації, патентні заявки і патенти, цитовані в даному документі, включені в даний опис за допомогою посилання у всій своїй повноті та у тій же мірі, мовби кожне літературне джерело було окремо та конкретно позначене як включене за допомогою посилання та наведене у всій своїй повноті в даному документі (в максимальній мірі, що допускається законом), незалежно від будь-якого іншого окремо зробленого в будь-якому місці даного документа включення конкретних документів.

Використання у контексті опису даного винаходу форм однини та аналогічних посилань слід розуміти як такі, що охоплюють як однину, так і множину, якщо в даному документі не вказане інше або це однозначно не суперечить контексту. Наприклад, вираз "сполука" слід розуміти як такий, що відноситься до різних "сполук" відповідно до даного винаходу або конкретного аспекту, що описується, якщо не вказане інше.

Опис в даному документі будь-якого аспекту або аспекту даного винаходу з використанням виразів, таких як "що включає", "що має", "в тому числі" або "що містить" по відношенню до елементу або елементів призначений для підтвердження аналогічного аспекту або аспекту даного винаходу, який "складається з", "складається головним чином з" цього конкретного елементу або елементів або "по суті містить" їх, якщо не вказане інше або це однозначно не суперечить контексту (наприклад, композиція, описана в даному документі як така, що містить певний елемент, повинна також розумітися як така, що описує композицію, що складається з цього елемента, якщо не вказано інше або це однозначно не суперечить контексту).

Приклади

Кількість сполуки, що вводиться, показана як кількість відповідної вільної основи.

Приклад 1. Вплив вортиоксетину та донепезилу на рівні ацетилхоліну в гіпокампі щурів, що вільно рухаються

Для експерименту використовували дорослих щурів Wistar чоловічої статі. Щурам перед операцією давали наркоз. Кожну тварину поміщали в стереотаксичну рамку (Kopf Instruments, США) та на верхній частині черепа робили надріз. Зонд для мікродіалізу з поверхнею, що підлягає впливу, в 4 мм² (мембрана з поліакрилонітрилу, Brainlink, Нідерланди) імплантували в вентральний гіпокамп. Координати становили AP=-5,3 мм (по відношенню до брегми), латерально +4,8 мм (по відношенню до середньої лінії), вентрально -8,0 мм (по відношенню до твердої оболонки мозку), зубний тримач встановлювали на -3,3 мм [Paxinos and Watson, The rat brain in stereotaxic coordinates, Academic Press, 6th edition, New York, 2008]. Зонди прикріплювали до черепа за допомогою шурупів з нержавіючої сталі та зубного цементу. Експерименти починали через один день після одужання.

HBг вортиоксетину готували у 10 % 2-гідроксипропіл-β-циклодекстрину у концентрації 0, 5 або 10 мг/мл. HCl донепезилу готували у надчистій воді у концентрації 0, 0,3 або 1,0 мг/мл. Вортиоксетин вводили підшкірно, а донепезил вводили внутрішньочеревинно.

У день експерименту зонд для мікродіалізу з'єднували гнучкою трубкою з PEEK з насосом для мікроперфузії (Harvard) та перфузували штучною спинномозковою рідиною, що містить 147 mM NaCl, 3,0 mM KCl, 1,2 mM CaCl₂ та 1,2 mM MgCl₂, при швидкості потоку 1,5 мкл/хв. Через дві години попередньої стабілізації збирали зразки (30 мкл) та зберігали у 20 mM мурашиній кислоті та 0,04 % аскорбіновій кислоті (10 мкл).

Концентрацію ацетилхоліну в зразках визначали за допомогою HPLC з тандемною мас-спектрометрією (MS/MS), при цьому для виявлення використовували ацетил-β-метил-холін в якості внутрішнього стандарту. Хроматографічне розділення виконували на колонці для обернено-фазової хроматографії Phenomenex Synergi Max-RP (2,0 × 150 мм, розмір частинок 4 мкм) при 50 °C. Компоненти розділяли за допомогою ізократичного потоку елюенту А (20 mM

ацетату амонію, 5 % ацетонітрилу та 0,3 % трифтороцтової кислоти) при швидкості потоку 0,25 мл/хв.

MS-аналізи виконували за допомогою системи API 3000 MS/MS, що складається з детектора API 3000 MS/MS та інтерфейсу турбоелектричного іонізатора. Реєстрації здійснювали у режимі позитивної іонізації з напруженням при іонному розпиленні, встановленому на 4,5 кВ, та температурою зонда при 550 °С. Прибором керували у режимі моніторингу множинних реакцій.

Середнє значення трьох зразків, взятих перед введенням, встановлювали на 100 %. Якщо зразки для порівняння складали <50 % або >150 %, їх вважали точками, що випали, та не використовували для розрахунку вихідного рівня. Усі зразки, отримані після введення, виражали як відсоток від вихідного рівня того ж суб'єкта. Час та ефекти обробки порівнювали за допомогою двофакторного ANOVA для повторюваних вимірів з подальшим тестом Стюдента-Ньюмана-Кейлса за отриманими результатами. Значущість визначали як $p < 0,05$.

Групи з п'яти тварин піддавали впливу комбінації вортиоксетину (наповнювач, 5 мг/кг та 10 мг/кг sc (підшкірно)) та донепезилу (наповнювач, 0,3 мг/кг та 1 мг/кг ip (внутрішньочеревинно)), що вводилися одночасно. Дані показані на фігурах 1a-c та 2a-b.

Крім того, зразки крові брали від кожної тварини для вимірювання рівнів активних інгредієнтів у плазмі. В таблиці 1, нижче, показані результати.

Таблиця 1

		Вортиоксетин					
		Наповнювач		5 мг/кг		10 мг/кг	
		Вортиоксетин у плазмі (нг/мл)	Донепезил у плазмі (нг/мл)	Вортиоксетин у плазмі (нг/мл)	Донепезил у плазмі (нг/мл)	Вортиоксетин у плазмі (нг/мл)	Донепезил у плазмі (нг/мл)
	Наповнювач	0	0	не визначено	не визначено	не визначено	не визначено
	0,3 мг/кг	0	6,4	149	7,8	317	6,4
	1 мг/кг	0	21	137	28	317	26

Дані у вищезгаданій таблиці показують, що тварин дійсно піддавали впливу двох активних інгредієнтів та що зіставні рівні були виявлені протягом експериментів.

Дані, отримані для рівнів ацетилхоліну в вентральному гіпокампі та зображення на фігурах 1a-c та 2a-b, показують, що рівні ацетилхоліну при 10 мг/кг вортиоксетину та 1 мг/кг донепезилу були значно підвищені порівняно з рівнями ацетилхоліну при будь-якій іншій обробці. Дані також показують, що рівні ацетилхоліну при 5 мг/кг вортиоксетину та 1 мг/кг донепезилу були значно підвищені порівняно з рівнями ацетилхоліну при будь-якому рівні вортиоксетину при 0 та 0,3 мг/кг донепезилу. Дані також показують, що введення донепезилу у дозі 1 мг/кг та наповнювача значно підвищує рівні ацетилхоліну порівняно з обробкою наповнювач + наповнювач.

Приклад 2. Вплив вортиоксетину на рівні ацетилхоліну в гіпокампі шурів, що вільно рухаються

Даний експеримент здійснювали, головним чином, як описано у прикладі 1. Аналітичну установку дещо видозмінювали, як зазначено далі. Хроматографічне розділення виконували на аналітичній колонці з оберненою фазою 150 × 2,00 мм (4 мкм) (Phenomenex Synergy MAX-RP, Bester), захищеній захисною колонкою 4 × 2,0 мм (Phenomenex Synergy MAX-RP AJO-6073, Bester), обидві підтримували при температурі 30°C. Рухома фаза (ізократична) складалася з води, ацетонітрилу (ACN) та трифтороцтової кислоти (TFA) (вода:ACN:TFA=95,0:5:0,1 об'єм/об'єм/об'єм %) при швидкості потоку 0,200 мл/хв.

MS-аналізи виконували за допомогою системи API 3000 MS/MS, що складається з детектора API 3000 MS/MS та інтерфейсу турбоелектричного іонізатора (обидва від Applied Biosystems, Нідерланди). Реєстрацію виконували у режимі позитивної іонізації з напруженням при іонному розпиленні, встановленим на 5,5 кВ, з температурою зонда 450°C.

Групи з п'яти тварин піддавали впливу вортиоксетину (наповнювач, 2,5 мг/кг, 5 мг/кг та 10 мг/кг sc). Дані показані на фігурі 3.

Результати, отримані у прикладах 1 та 2 чітко встановлюють, що позаклітинні рівні ацетилхоліну, отримані як результат комбінованого введення вортиоксетину та донепезилу, значно вищі, ніж рівні, отримані при окремому введенні вортиоксетину та донепезилу. Тобто був показаний синергічний ефект між вортиоксетином та донепезилом по відношенню до рівнів ацетилхоліну.

Синергічний ефект між двома фармацевтично активними сполуками можна застосовувати

щонайменше двома шляхами. Дози, що звичайно застосовуються в монолікуванні, яке використовує дві фармацевтично активні сполуки, можна зберігати при комплексному лікуванні та можна досягати ефекту більшого, ніж очікуваний клінічний ефект. В альтернативному випадку, дози, нижчі, ніж звичайно застосовувані в монолікуванні, яке використовує дві фармацевтично активні сполуки, можна застосовувати по відношенню до будь-якої сполуки або до обох сполук для підтримання клінічного ефекту, однак при меншій експозиції лікарського засобу. Менша експозиція препарату може бути вигідною, оскільки можна очікувати збільшення побічних явищ зі збільшенням вмісту лікарського засобу.

Приклад 3. Вплив вортіоксетину та галантаміну на рівні ацетилхоліну в гіпокампі щурів, що вільно рухаються

Для експериментів використовували дорослих щурів Sprague Dawley чоловічої статі. Щурам перед операцією давали наркоз. Тварин поміщали в стереотаксичну рамку (Kopf instruments, США) та імплантували направляючу канюлю CMA12 (CMA Microdialysis, Швеція), націлену на вентральний гіпокамп. Координати для кінців зондів складали AP = -5,3 мм по відношенню до брегми, латерально (ML) = -4,8 мм по відношенню до середньої лінії та вентрально = -8,0 мм по відношенню до твердої оболонки мозку (Paxinos and Watson).

Галантамін, хімічною назвою якого є (4aS, 6R, 8aS)-4a, 5,9,10,11,12-гексагідро-3-метокси-11-метил-6H-бензофуоро[3a, 3,2-ef][2]бензазипін-6-ол, вводили у вигляді солі HBr. Вортіоксетин вводили у вигляді солі HBr. Вортіоксетин та галантамін готували в 0,9 % сольовому розчині. Вортіоксетин вводили підшкірно у дозі 10 мг/кг та галантамін вводили підшкірно у дозі 0,3 мг/кг та 1,0 мг/кг.

За день до експерименту зонд для мікродіалізу (CMA/12, 4 мм, PAES, MWKO 100 кДа) вставляли у відповідну направляючу канюлю щурів у свідомості. Зонди перфузували при постійній швидкості потоку 1 мкл/хв. стерильною штучною спинномозковою рідиною, що містить 148 мМ NaCl, 4 мМ KCl, 0,8 мМ MgCl₂, 1,4 мМ CaCl₂, 1,2 мМ Na₂HPO₄, 0,3 мМ NaH₂PO₄, pH 7,2. У день експерименту зразки збирали з інтервалами в 30 хв. перед введенням для визначення вихідного рівня. Дані представлені як відсоток вихідного рівня тієї ж тварини. Значущість визначали як p<0,05. Тварини зазнавали обробки згідно експериментального протоколу, та зразки збирали з інтервалами в 30 хвилин.

Концентрацію ацетилхоліну в зразках визначали за допомогою системи Waters Acquity HPLC, оснащеної колонкою Sunshell RP-Aqua 2,1 × 100 мм, частинки у 2,6 мкм, з приєднаним потрібним квадрупольним мас-спектрометром Waters Quattro Premier XE, працюючим у режимі MS/MS. Компоненти розділяли за допомогою ізократичного потоку елюенту А (100 мМ ацетату амонію у воді milliQ).

Групи по 6-8 тварин піддавали впливу комбінацій вортіоксетину (наповнювач та 10 мг/кг) та галантаміну (наповнювач, 0,3 мг/кг та 1,0 мг/кг). Ін'єкції галантаміну робили за 60 хвилин до ін'єкції вортіоксетину. Отримані дані показані на фігурах 4a-4c.

Дані показують, що введення галантаміну в дозах 0,3 та 1,0 мг/кг викликає дозозалежне значне підвищення рівнів ацетилхоліну в гіпокампі щурів, що вільно рухаються. Результати також показують, що введення вортіоксетину у дозі 10 мг/кг викликає значне підвищення рівнів ацетилхоліну в гіпокампі щурів, що вільно рухаються. Дані результати підтверджують отримані у прикладі 2 відомості. Дані також показують, що введення галантаміну у дозі 0,3 або 1,0 мг/кг в комбінації з дозами вортіоксетину не викликає значного підвищення рівнів ацетилхоліну порівняно з введенням галантаміну при будь-якому рівні сумісно з наповнювачем. Фактично, числові значення рівнів ацетилхоліну нижчі для комбінованого введення галантаміну на будь-якому рівні та вортіоксетину порівняно з введенням галантаміну при будь-якому рівні та наповнювача. Важливо відзначити, що результати прикладу 3 показують, що комбіноване введення вортіоксетину та галантаміну не має синергічного впливу на рівні ацетилхоліну.

Приклад 4. Вплив вортіоксетину та ривастигміну на рівні ацетилхоліну в гіпокампі щурів, що вільно рухаються

Приклад 4 здійснювали, головним чином, подібно прикладу 3, за виключенням тестових сполук. Ривастигмін готували в 0,9 % сольовому розчині та вводили підшкірно у дозі 0,2 мг/кг та 0,6 мг/кг. Ривастигмін, хімічною назвою якого є (S)-N-етил-N-метил-3[1-(диметиламіно)етил]-фенілкарбамат, вводили у вигляді солі, що представляє собою тартрат.

Отримані дані показані на фігурах 5a та 5b, а на фігурі 4a - для тестів наповнювач-наповнювач.

Дані показують, що введення ривастигміну у дозі 0,2 та 0,6 мг/кг дозозалежним чином та значно підвищує рівні ацетилхоліну. Дані також показують, що комбіноване введення вортіоксетину та ривастигміну у дозі 0,6 мг/кг не викликає підвищення рівнів ацетилхоліну порівняно з введенням ривастигміну та наповнювача. Дані показують, що комбіноване введення

ривастигміну у дозі 0,2 мг/кг та вортиоксетину викликає значно вищі рівні ацетилхоліну порівняно з введенням ривастигміну у дозі 0,2 мг/кг та наповнювача. Дані показують, що сума рівнів ацетилхоліну після введення вортиоксетину + наповнювач та ривастигміну у дозі 0,2 мг/кг + наповнювач не відрізняється від рівнів ацетилхоліну після комбінованого введення ривастигміну у дозі 0,2 мг/кг та вортиоксетину. Це показує, що комбіноване введення вортиоксетину та ривастигміну у дозі 0,2 мг/кг викликає адитивний ефект щодо рівнів ацетилхоліну в гіпокампі щурів, що вільно рухаються. Важливо відзначити, що дані показують, що комбіноване введення ривастигміну та вортиоксетину не викликає синергічного ефекту по відношенню до рівнів ацетилхоліну в гіпокампі.

Приклад 5. Вплив донепезилу та вортиоксетину на короткочасну епізодичну пам'ять у щурів. Завдання на розпізнавання нового об'єкта (NOR) використовували для оцінки впливу вортиоксетину та донепезилу, окремо або в комбінації, на пам'ять щурів з порушенням пам'яті, викликаним скополаміном. Використовували щурів Sprague-Dawley.

На 1 день та 2 день експерименту щури здійснювали два сеанси для ознайомлення з навколишнім середовищем приміщення для випробування, в тому числі з двома об'єктами (знайомими об'єктами). Кожний сеанс тривав 6 хвилин. Щурів, які не досліджували об'єкти, або щурів, які мали природну перевагу по відношенню до одного об'єкта порівняно з іншим, виключали з випробування. У день проведення тесту п'ять груп щурів виконували третій тест для ознайомлення (випробування на освоєння), після якого їх видаляли з пристосування для випробувань і один з об'єктів замінювали новим об'єктом. Чотири години потому щурів поміщали назад у пристосування для випробування (фаза тесту) та записували час, використаний для дослідження знайомого об'єкта та нового об'єкта.

П'ять груп щурів обробляли наповнювачем, скополаміном, вортиоксетином, донепезилом та вортиоксетином+донепезилом внутрішньочеревинно, як вказано далі. Номери у дужках означають кількість щурів у кожній групі.

	1 (13)	2 (8)	3 (8)	4 (4)	5 (6)
Сольовий розчин за 40 хвилин до випробування на освоєння	x				
Скополамін (0,5 мг/кг) за 40 хвилин до випробування на освоєння		X	x	X	x
Донепезил у дозі 0,5 мг/кг за 20 хвилин до випробування на освоєння			x		
Вортиоксетин у дозі 5 мг/кг за 20 хвилин до випробування на освоєння				X	
Донепезил у дозі 0,5 мг/кг та вортиоксетин у дозі 5 мг/кг за 20 хвилин до випробування на освоєння					x

На фігурі 6 показане дослідження нового об'єкта за допомогою показника розпізнавання (RI), визначеного як

$$RI = \frac{N - F}{N + F} \times 100\%$$

де N є часом, витраченим на новий об'єкт, а F є часом, витраченим на знайомий об'єкт.

Дані показують, що RI для груп 2, 3 та 4 значно ($p < 0,001$) нижче, ніж RI для групи 1 та що RI для групи 5 значно ($p < 0,05$) вище, ніж RI для будь-якої з груп 2, 3 та 4. Це показує, що скополамін вражає короткочасну пам'ять у щурів та що ні вортиоксетин у дозі 5 мг/кг, ні донепезил у дозі 0,5 мг/кг не здатні обернути дане порушення. На відміну від цього, комбінована дія вортиоксетину у дозі 5 мг/кг та донепезилу у дозі 0,5 мг/кг обертає порушення пам'яті, викликане скополаміном.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція, яка містить вортиоксетин та донепезил сумісно з фармацевтично прийнятним ексципієнтом.

2. Композиція за п. 1, яка містить 5-25 мг донепезилу.

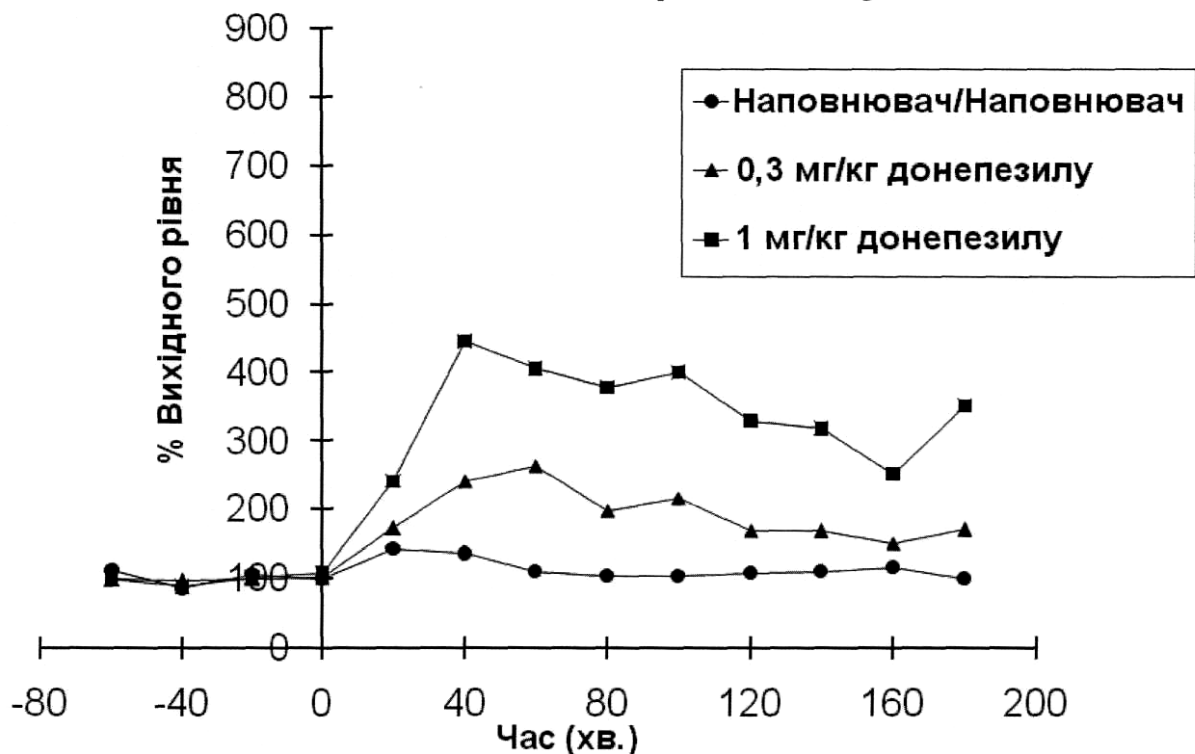
3. Композиція за п. 1 або п. 2, яка містить 5-20 мг вортиоксетину.

4. Застосування вортиоксетину та донепезилу для виробництва лікарського препарату для лікування захворювання, вибраного з когнітивної дисфункції, недоумства при хворобі Альцгеймера, судинної деменції, недоумства при хворобі Піка, недоумства при хворобі

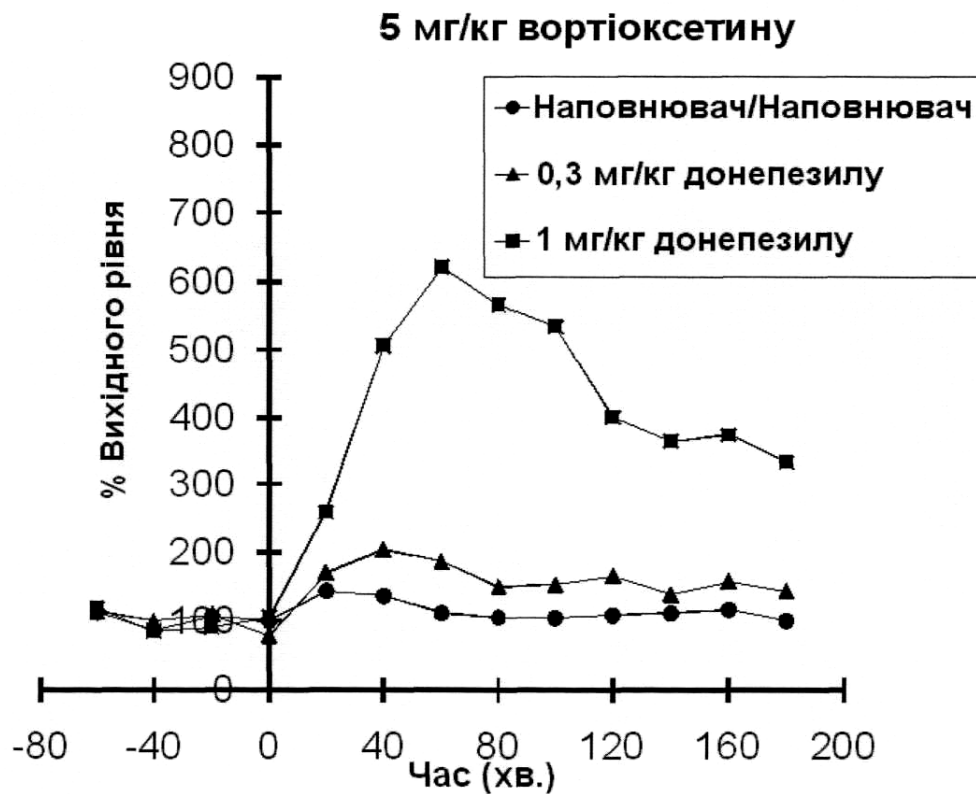
Крейтцфельда-Якоба, недоумства при хворобі Гентінгтона, недоумства при хворобі Паркінсона, недоумства при HIV (вірусі імунодефіциту людини), недоумства у осіб, що зловживають (алкоголем або лікарськими засобами), MCI (помірних когнітивних порушень), когнітивної дисфункції, пов'язаної з депресією, та когнітивної дисфункції, пов'язаної з шизофренією.

- 5 5. Застосування за п. 4, де вказаний лікарський препарат містить 5-25 мг донепезилу.
6. Застосування за п. 4 або п. 5, де вказаний лікарський препарат містить 5-20 мг вортиоксетину.
7. Застосування комбінації вортиоксетину та донепезилу як активного початку фармацевтичної композиції для лікування захворювання, вибраного з когнітивної дисфункції, недоумства при хворобі Альцгеймера, судинної деменції, недоумства при хворобі Піка, недоумства при хворобі Крейтцфельда-Якоба, недоумства при хворобі Гентінгтона, недоумства при хворобі Паркінсона, недоумства при HIV (вірусі імунодефіциту людини), недоумства у осіб, що зловживають (алкоголем або лікарськими засобами), MCI (помірних когнітивних порушень), когнітивної дисфункції, пов'язаної з депресією, та когнітивної дисфункції, пов'язаної з шизофренією.
- 10 8. Застосування за п. 7, де вказаний донепезил складає від 5 до 25 мг донепезилу.
- 15 9. Застосування за п. 7 або п. 8, де вказаний вортиоксетин складає від 5 до 20 мг вортиоксетину.
10. Спосіб лікування захворювання, вибраного з когнітивної дисфункції, недоумства при хворобі Альцгеймера, судинної деменції, недоумства при хворобі Піка, недоумства при хворобі Крейтцфельда-Якоба, недоумства при хворобі Гентінгтона, недоумства при хворобі Паркінсона, недоумства при HIV (вірусі імунодефіциту людини), недоумства у осіб, що зловживають (алкоголем або лікарськими засобами), MCI (помірних когнітивних порушень), когнітивної дисфункції, пов'язаної з депресією, та когнітивної дисфункції, пов'язаної з шизофренією, при цьому спосіб включає комбіноване введення вортиоксетину та донепезилу пацієнту, що потребує цього.
- 20 11. Спосіб за п. 10, де вказаному пацієнту вводять 5-25 мг донепезилу.
- 25 12. Спосіб за п. 10 або п. 11, де вказаному пацієнту вводять 5-20 мг вортиоксетину.

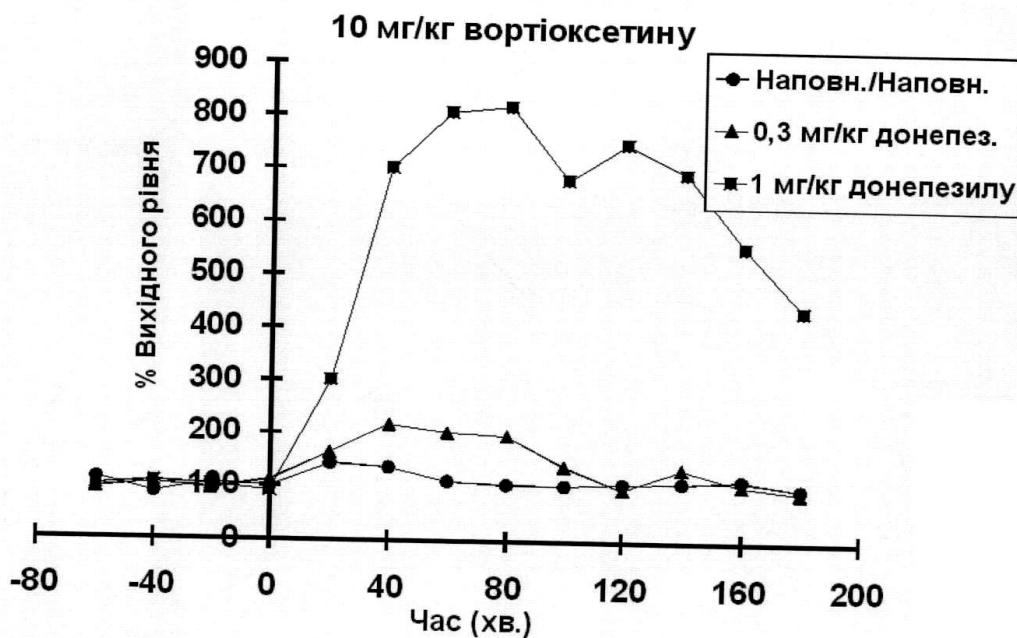
0 мг/кг вортиоксетину



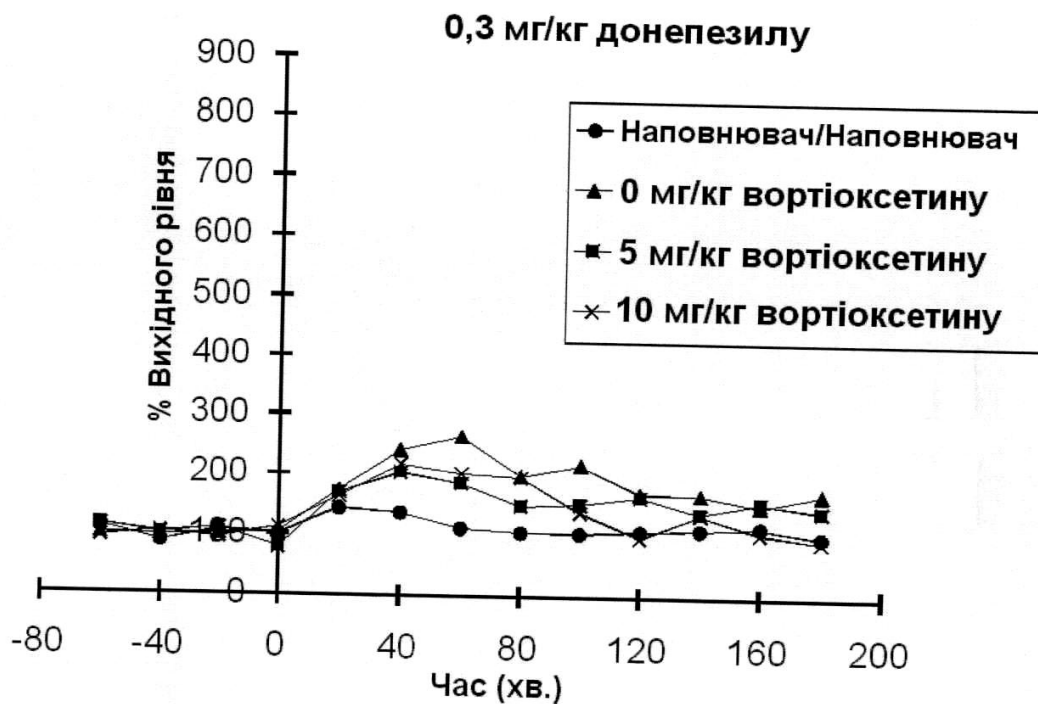
Фіг. 1А



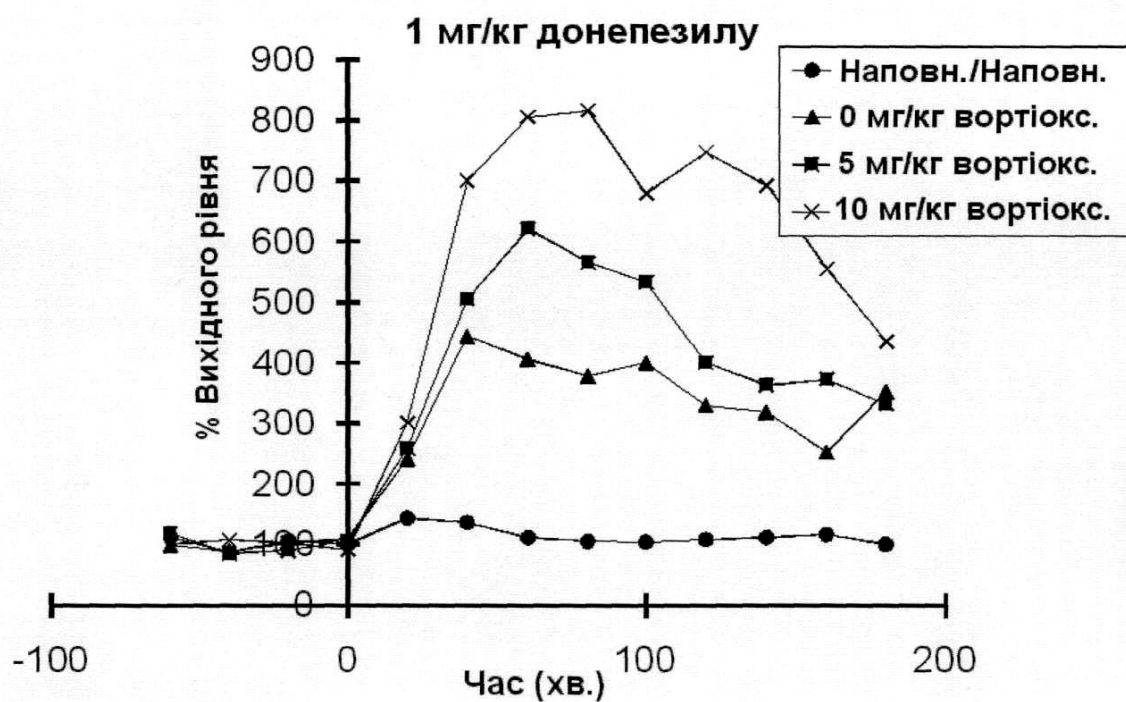
Фіг. 1В



Фіг. 1С

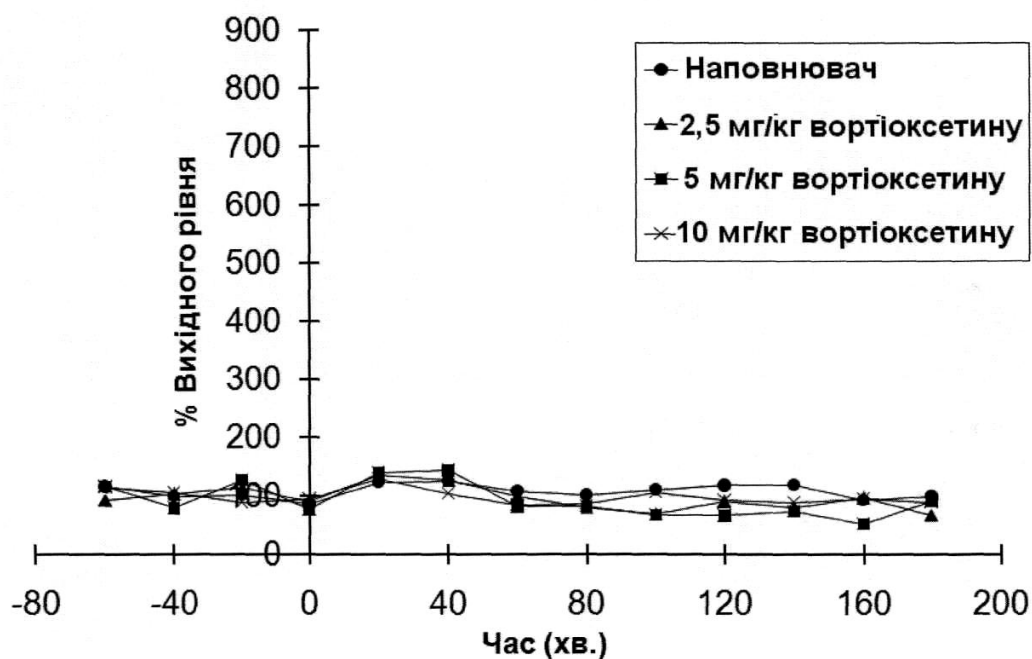


Фіг. 2А

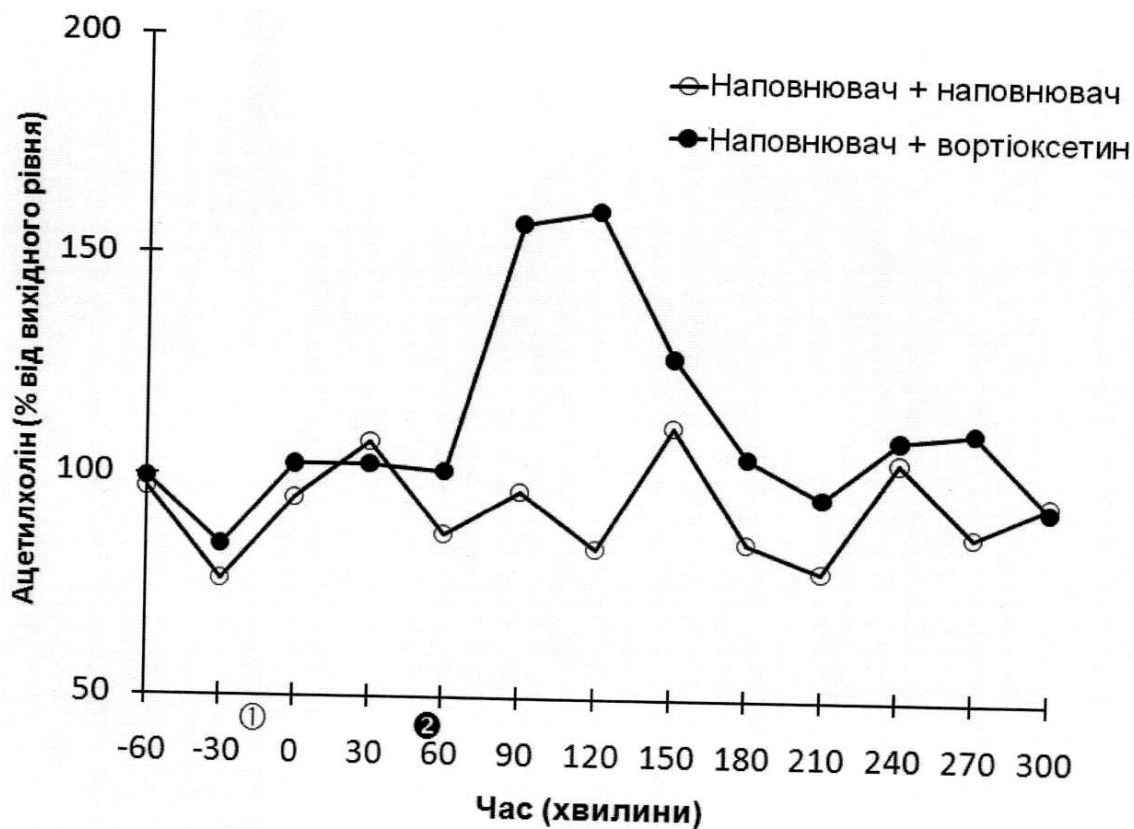


Фіг. 2В

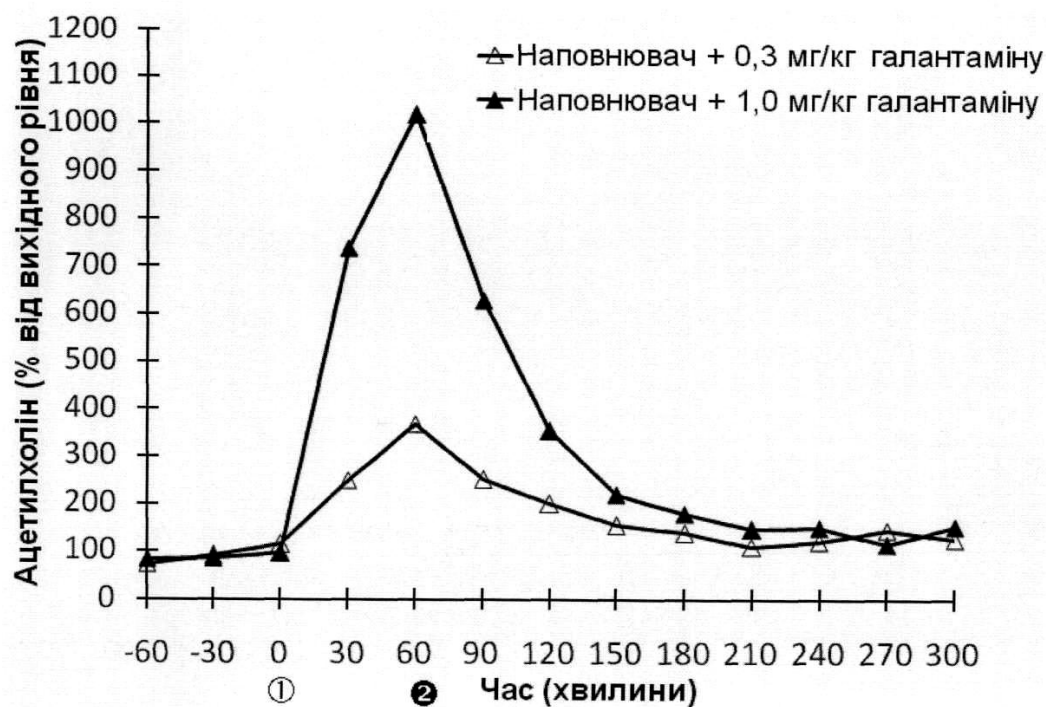
0 мг/кг донепезил



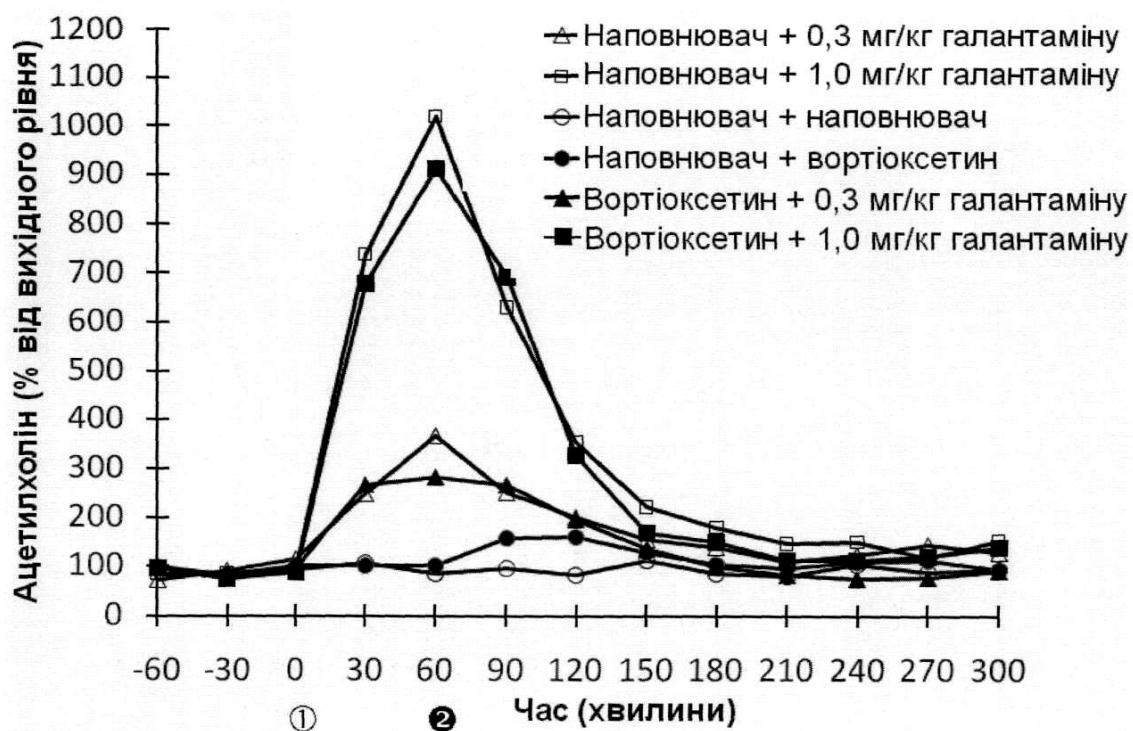
Фіг. 3



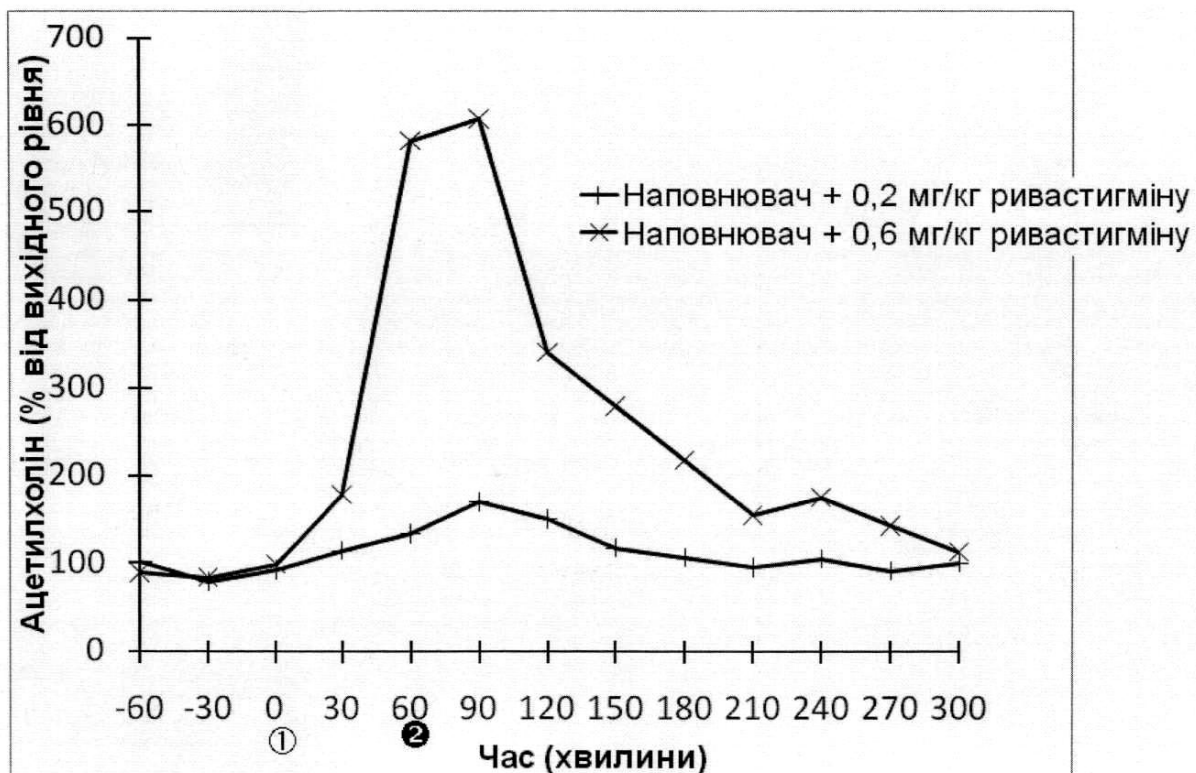
Фіг. 4а



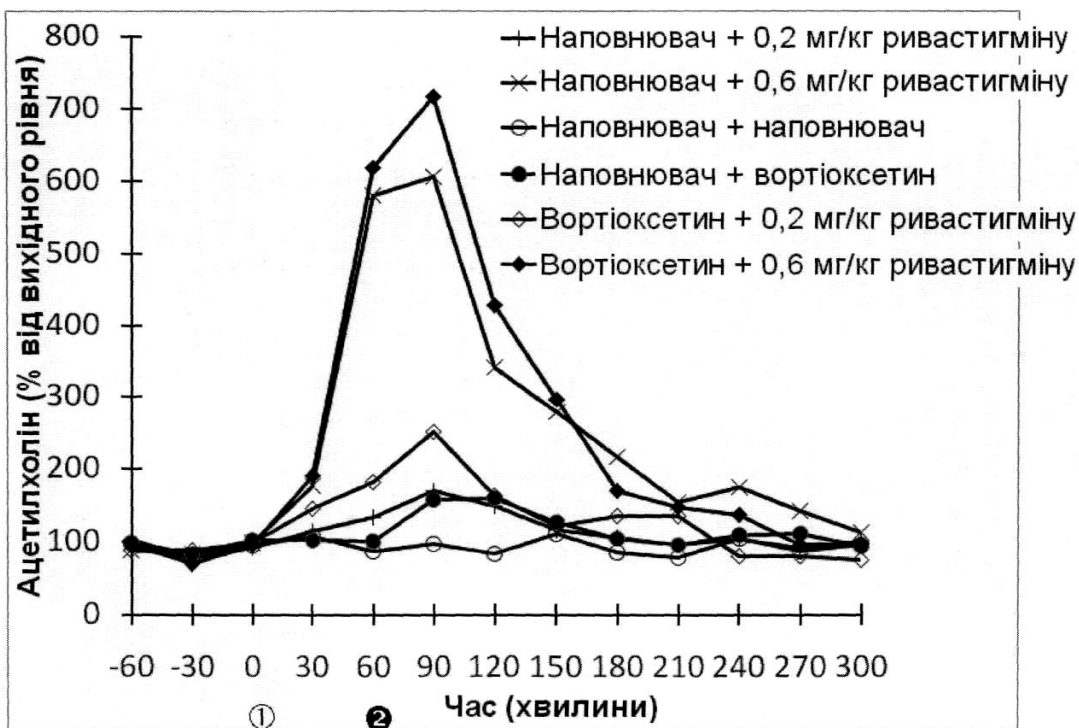
Фіг. 4b



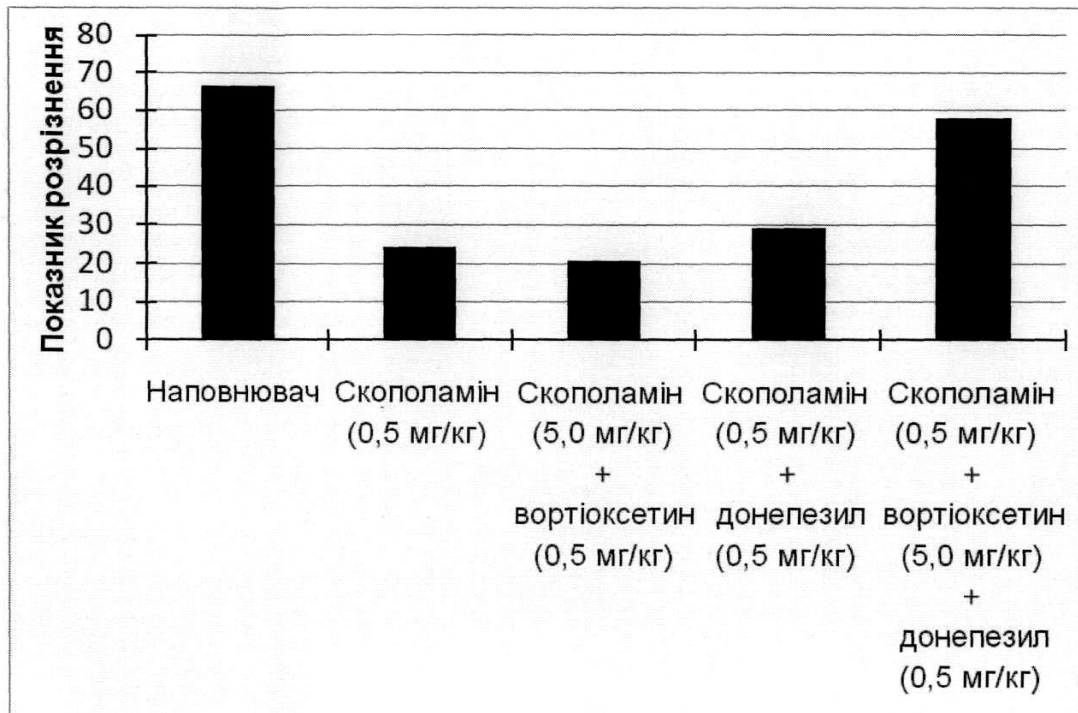
Фіг. 4с



Фіг. 5а



Фіг. 5b



Фіг. 6

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601