

Цей винахід має відношення до галузі фармакології, медицини та клінічної біохімії і надає антипсихотичні способи та композиції.

Психози є серйозними психічними хворобами, які характеризуються розладом або втратою контакту з реальністю. Психотичні пацієнти можуть також страждати на галюцинації та марення, які становлять частину їхньої хвороби. Психози є величезним емоційним та економічним тягарем для хворих, їхніх родин та суспільства у цілому. Механізми, які лежать у основі цих різноманітних хворобливих станів, є погано вивченими, проте нещодавно розроблені лікарські засоби надають нову надію для лікування психотичних пацієнтів. Успіхів у лікуванні психотичних станів було досягнуто завдяки введенню нових атипичних антипсихотичних лікарських засобів. Поки що побічні ефекти цих атипичних антипсихотичних препаратів набагато перевищують відповідні показники традиційних лікарських засобів, зокрема, приріст ваги є побічним ефектом, який спостерігається у пацієнтів, яких піддають лікуванню атипичними антипсихотичними лікарськими засобами.

Ці нові лікарські засоби, надаючи перспективу суттєвого поліпшення життя психотичних пацієнтів, можуть виявитись недостатніми для лікування кожного хворого на психоз. Оскільки психотичні стани мають складну етіологію, деякі хворі на шизофренію, у яких під час хвороби бувають депресивні напади, або особи з депресією, які також мають транзиторні психози, можуть не одержати полегшення у разі використання тільки атипичного антипсихотичного лікарського засобу.

Цей винахід надає спосіб лікування пацієнту, який страждає на або є сприйнятливим до психозів, гострих маніакальних синдромів, легких станів тривоги або депресії у поєднанні з транзиторними психозами, який включає введення згаданому пацієнту ефективною кількістю першого компоненту, яким є атипичний антипсихотичний засіб, у поєднанні з ефективною кількістю другого компоненту, яким є інгібітор повторного поглинання серотоніну.

Цей винахід також надає фармацевтичну композицію, яка містить перший компонент, яким є оланзапін, і другий компонент, яким є флуоксетину гідрохлорид.

У цьому документі усі температури вказано у градусах за Цельсієм, усі кількості, співвідношення кількостей та концентрації, у разі відсутності інших вказівок, наведено у масових одиницях.

Сполуки

У загальному розумінні цього винаходу, згаданою першою сполукою є сполука, яка діє як атипичний антипсихотичний лікарський засіб. Головною особливістю атипичного антипсихотичного лікарського засобу є пом'якшені екстрапірамідальні симптоми, зокрема, дистонії, пов'язані з застосуванням лікарського засобу, у порівнянні із типовим антипсихотичним лікарським засобом, наприклад, галоперидолом. Клозапін, прототипний атипичний антипсихотичний лікарський засіб, відрізняється від типових антипсихотичних лікарських засобів наведеними далі властивостями: (1) підвищена ефективність при лікуванні загальної психопатології у пацієнтів з шизофренією, які не реагують на типові антипсихотичні лікарські засоби; (2) підвищена ефективність при лікуванні негативних симптомів шизофренії; та (3) більш рідкі та кількісно зменшені підвищення концентрації пролактину у сироватці, пов'язані з застосуванням лікарського засобу (Біслі (Beasley) та інші, *Neuropsychopharmacology*, 14 (2), 111-123, (1996)). До атипичних антипсихотичних лікарських засобів належать, але ними не обмежуються:

Оланзапін, 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепін, який є відомою сполукою, опис якої наведено у патенті США №5229382, як такої, що є придатною для лікування шизофренії, розладів, які нагадують шизофренію, гострих маніакальних синдромів, станів легкої безпредметної тривоги та психозів. Патент США №5229382 включено до цього опису у повному об'ємі як посилання;

Клозапін, 8-хлор-11-(4-метил-1-піперазиніл)-5Н-добензо[*b,e*][1,4]діазепін, описано у патенті США №3539573, який включено до цього опису у повному об'ємі як посилання. Описано клінічну ефективність цього засобу при лікуванні шизофренії (Гейне (Hanes) та інші, *Psychopharmacol. Bull.* 24, 62 (1988));

Рisperидон, 3-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензізоксазол-3-іл)піперидино]етил]-2-метил-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido-[1,2-*a*]піримідин-4-он, та його застосування при лікуванні психотичних хвороб описано у патенті США №4804663, який включено до цього опису у повному об'ємі як посилання;

Сертиндол, 1-[2-[4-(5-хлор-1-(4-фторфеніл)-1Н-індол-3-іл)-1-піперидиніл]етил]імідазолідин-2-он, описано у патенті США №4710500. Його застосування при лікуванні шизофренії описано у патентах США №№5112838 та 5238945. Патенти США №№4710500; 5112838 та 5238945 включено до цього опису у повному об'ємі як посилання;

Кветіапін, 5-[2-(4-добензо[*b,f*][1,4]тіазепін-11-іл-1-піперазиніл)етокси]етанол, та його активність у пробах, які демонструють придатність до лікування шизофренії, описано у патенті США №4879288, який включено до цього опису у повному об'ємі як посилання. Кветіапін у типовому варіанті вводять у формі його (Е)-2-бутендіоатної (2:1) солі; та

Ципразидон, 5-[2-[4-(1,2-бензоізотіазол-3-іл)-1-піперазиніл]етил]-6-хлор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он, у типовому випадку вводять у формі моногідрату гідрохлориду. Опис згаданої сполуки наведено у патентах США №№4831031 та 5312925. Її активність у пробах, які демонструють придатність до лікування шизофренії, описано у патенті США № 4831031. Патенти США №№4831031 та 5312925 включено до цього опису у повному об'ємі як посилання.

Подібним же чином, коли винахід розглядається у більш широкому значенні, другою згаданою складовою сполукою є сполука, яка функціонує, як інгібітор повторного поглинання серотоніну. Визначення активності сполуки за цим призначенням є зараз стандартною фармакологічною пробою. Уонг (Wong) та інші, *Neuropsychopharmacology* 8, 337-344 (1993). Багато сполук, у тому числі і ті, які було обговорено перед тим, мають таку активність, і, безсумнівно, набагато більше їх буде ідентифіковано у майбутньому. Практичним втіленням згаданого винаходу передбачається включення інгібітору повторного поглинання серотоніну, який має 50% ефективні концентрації, які дорівнюють, приблизно, 1000нм або менше, до протоколу, опис якого наведено Уонгом у роботі, згаданій перед тим. До інгібіторів повторного поглинання

серотоніну належать, але ними не обмежуються:

Флуоксетин, N-метил-3-(p-трифторметилфенокси)-3-фенілпропіламін, який є доступним на ринку у формі хлористоводневої солі і представляє собою рацемічну суміш двох його енантіомерів. Вперше ця сполука згадується у патенті США №4314081. Робертсон (Robertson) та інші, J. Med. Chem. 31, 1412 (1988) розкрили відокремлення R та S енантіомерів флуоксетину та показали, що вони мають взаємоподібну активність, як інгібітори повторного поглинання серотоніну. У цьому документі згаданий термін "флуоксетин" буде означати будь-яку сіль, одержану доданням кислоти, або вільну основу, та включати рацемічну суміш або будь-який з R та S енантіомерів;

Дулоксетин, N-метил-3-(1-нафталенілокси)-3-(2-тієніл)пропанамін, вводять, звичайно, у формі хлористоводневої солі та як (+) енантіомер. Вперше цю сполуку було згадано у патенті США №4956388, який розкривав її високу ефективність. У цьому описі згаданий термін "дулоксетин" буде означати будь-яку сіль, одержану доданням кислоти, або вільну основу згаданої молекули;

Венлафаксин є відомим у літературних джерелах; спосіб його синтезування та активність, як інгібітору повторного поглинання серотоніну та норепінефрину, розкрито у патенті США №4761501. У згаданому патенті венлафаксин ідентифіковано як сполуку А.

Мілнаципран, (N,N-діетил-2-амінометил-1-фенілциклопропанкарбоксамід) розкрито у патенті США №4478836, у якому мілнаципран одержують у Прикладі 4. Згаданий патент описує його сполуки, як антидепресанти. Море (Moret) та інші, Neuropharmacology 24, 1211-19 (1985), описують його фармакологічну активність, як інгібітору повторного поглинання серотоніну та норепінефрину;

Циталопрам, 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрил, розкрито у патенті США №4136193, як інгібітор повторного поглинання серотоніну. Його фармакологію було розкрито Хрістенсеном (Christensen) та іншими, Eur. J. Pharmacol. 41, 153 (1977); повідомлення про його клінічну ефективність при лікуванні депресії можна знайти у роботах Дюфура (Dufour) та інших, Int. Clin. Psychopharmacol. 2, 225 (1987) та Тіммермана (Timmerman) та інших, те ж саме джерело, 239;

Флувоксамін, 5-метокси-1-[4-(трифторметил)-феніл]-1-пентанон О-(2-аміноетил)оксим, розкрито у патенті США №4085225. Наукові статті про цей лікарський засіб були опубліковані Клаассеном (Claassen) та іншими, Brit. J. Pharmacol. 60, 505 (1977); де Уільде (De Wilde) та іншими, J. Affective Disord. 4, 249 (1982) та Бенфілдом (Benfield) та іншими, Drugs 32, 313 (1986);

Пароксетин, транс-(-)-3-[[1,3-бензодіоксол-5-ілокси]метил]-4-(4-фторфеніл)піперидин, можна знайти у патентах США №3912743 та 4007196. Повідомлення про активність згаданого лікарського засобу є у роботах Лассена (Lassen), Eur. J. Pharmacol. 47, 351 (1978); Гассана (Hassan) та інших, Brit. J. Clin. Pharmacol. 19, 705 (1985); Ларсена (Laursen) та інших, Acta Psychiatrica Scand. 71, 249 (1985) та Баттегі (Battegay) та інших, Neuropsychobiology 13, 31 (1985); та

Сертралін, (18-цис)-4-(3,4-дихлорфеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-^Λ-метил-1-нафтиламіну гідрохлорид, є інгібітором повторного поглинання серотоніну, який є доступним на ринку, як антидепресант. Він розкривається у патенті США №4536518.

Усі патенти США, які було згадано перед тим у зв'язку зі сполуками, які було використано у цьому винаході, включено до цього опису як посилання.

Слід розуміти, що, незважаючи на те, що перевага надається застосуванню одного атипичного антипсихотичного лікарського засобу, як першої складової сполуки, у разі потреби або бажання комбінації з двох або декількох атипичних антипсихотичних лікарських засобів можуть використовуватись, як перша складова сполука. Подібним же чином, незважаючи на те, що перевага надається застосуванню одного інгібітору повторного поглинання серотоніну як другої складової сполуки, у разі потреби або бажання можуть використовуватись комбінації з двох або декількох інгібіторів повторного поглинання серотоніну, як друга складова сполука.

Незважаючи на те, що усі комбінації згаданих перших та других складових сполук є придатними та цінними, певні комбінації мають особливу цінність і їм надається перевага, наприклад:

оланзапін/флуоксетин
оланзапін/венлафаксин
оланзапін/циталопрам
оланзапін/флувоксамін
оланзапін/пароксетин
оланзапін/сертралін
оланзапін/мілнаципран
оланзапін/дулоксетин
клозапін/флуоксетин
рисперидон/флуоксетин
сертиндол/флуоксетин
кветіапін/флуоксетин
ципразідон/флуоксетин

Взагалі, перевага надається комбінаціям та способам лікування з застосуванням оланзапіну, як першої згаданої складової сполуки. На додаток до цього, перевага надається комбінаціям та способам лікування з застосуванням флуоксетину, як другої згаданої складової сполуки. Особливо переважними є комбінації та способи лікування з застосуванням оланзапіну як першої згаданої складової сполуки та флуоксетину як другої згаданої складової сполуки.

У разі, якщо першою згаданою складовою сполукою є оланзапін, особлива перевага надається тому, щоб це був оланзапін, який представляє собою поліморфну модифікацію Форми II і має типову порошкову рентгенограму, яку представлено такими міжплощинними відстанями:

8,577
7,4721
7,125
6,1459
6,071
5,4849
5,2181
5,1251
4,9874
4,7665
4,7158
4,4787
4,3307
4,2294
4,141
3,9873
3,7206
3,5645
3,5366
3,3828
3,2516
3,134
3,0848
3,0638
3,0111
2,8739
2,8102
2,7217
2,6432
2,6007

Типовий приклад порошкової рентгенограми для Форми II наведено далі, де d означає міжплощинну відстань, I/I_1 - типову відносну інтенсивність рентгенівського випромінювання.

d	I/I_1
10,2689	100,00
8,577	7,96
7,4721	1,41
7,125	6,50
6,1459	3,12
6,071	5,12
5,4849	0,52
5,2181	6,86
5,1251	2,47
4,9874	7,41
4,7665	4,03
4,7158	6,80
4,4787	14,72
4,3307	1,48
4,2294	23,19
4,141	11,28
3,9873	9,01
3,7206	14,04
3,5645	2,27
3,5366	4,85
3,3828	3,47
3,2516	1,25
3,134	0,81
3,0848	0,45
3,0638	1,34
3,0111	3,51
2,8739	0,79
2,8102	1,47
2,7217	0,20
2,6432	1,26
2,6007	0,77

Наведені у цьому описі порошкові рентгенограми було одержано за допомогою рентгенівського дифрактометру Siemens D5000, який має мідне K_{α} джерело випромінювання з довжиною хвилі $\lambda=1,541\text{ \AA}$.

Перевага, додатково, надається тому, щоб поліморфна модифікація оланзапіну Форми II вводилась у вигляді, по суті, чистої поліморфної модифікації оланзапіну Форми II.

Термін "по суті, чистої", який використано у цьому описі, означає Форму II, пов'язану, приблизно, з менше ніж 5% Форми I, у переважному випадку, приблизно, з менше ніж 2% Форми I, і, у більш

переважному випадку, приблизно, з менше ніж 1% Форми I. Додатково до складу "по суті, чистої" Форми II буде входити менше ніж приблизно 0,5% споріднених речовин, де термін "споріднені речовини" означає небажані хімічні домішки або залишкові кількості розчинника або води. Зокрема, до складу "по суті чистої" Форми II повинно входити менше ніж приблизно 0,05% ацетонітрилу, у більш переважному варіанті менше ніж приблизно 0,005% ацетонітрилу. Додатково, у переважному варіанті, до складу згаданої Форми II повинно входити менше ніж 0,5% пов'язаної води.

Поліморфна модифікація, яку можна одержати за допомогою способу, опис якого наведено у патенті '382, позначається як Форма I і має, по суті, типову порошкову рентгенограму, яку наведено далі, одержану за допомогою рентгенівського дифрактометру Siemens D5000, де d означає міжплощинну відстань:

d
9,9463
8,5579
8,2445
6,8862
6,3787
6,2439
5,5895
5,3055
4,9815
4,8333
4,7255
4,6286
4,533
4,4624
4,2915
4,2346
4,0855
3,8254
3,7489
3,6983
3,5817
3,5064
3,3392
3,2806
3,2138
3,1118
3,0507
2,948
2,8172
2,7589
2,6597
2,6336
2,5956

Типовий приклад порошкової рентгенограми для Форми I наведено далі, де d означає міжплощинну відстань, I/I₁ - типову відносну інтенсивність рентгенівського випромінювання.

d	I/I ₁
9,9463	100,00
8,5579	15,18
8,2445	1,96
6,8862	14,73
6,3787	4,25
6,2439	5,21
5,5895	1,10
5,3055	0,95
4,9815	6,14
4,8333	68,37
4,7255	21,88
4,6286	3,82
4,533	17,83
4,4624	5,02
4,2915	9,19
4,2346	18,88
4,0855	17,29
3,8254	6,49
3,7489	10,64
3,6983	14,65
3,5817	3,04
3,5064	9,23
3,3392	4,67
3,2806	1,96

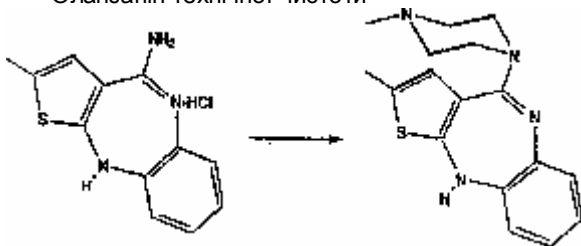
3,2138	2,52
3,1118	4,81
3,0507	1,96
2,948	2,40
2,8172	2,89
2,7589	2,27
2,6597	1,86
2,6336	1,10
2,5956	1,73

Наведені порошкові рентгенограми було одержано за допомогою мідного K^{α} джерела випромінювання з довжиною хвилі $\lambda=1,541$ Å. Міжплощинну відстань у колонці з позначкою "d" надано у Ангстремах. Типову відносну інтенсивність рентгенівського випромінювання наведено у колонці з позначкою "I/I₁".

Незважаючи на те, що перевага надається оланзапіну Форми II, слід розуміти, що згаданий термін "оланзапін", який використано у цьому описі, охоплює усі сольватні та поліморфні форми, у разі, якщо це конкретно не вказано.

Препарат 1

Оланзапін технічної чистоти



Проміжна речовина 1

До придатної тригорлої колби додавали таке: Диметилсульфоксид (аналітична чистота): 6 об'ємів
Проміжна речовина 1: 75г N-метилпіперазин (хімічна чистота): 6 еквівалентів

Проміжну речовину 1 можна одержати за допомогою способів, відомих досвідченому фахівцю. Одержання Проміжної речовини 1 розкривається, наприклад, у патенті '382.

Для видалення аміаку, який утворюється під час реакції, було додано підповерхневий азотний барботажний трубопровід. Згадану реакційну суміш нагрівали до 120°C і цю температуру підтримували впродовж проходження згаданої реакції. Проходження реакції контролювали засобами вискоєфективної рідинної хроматографії, доки непрореагованими залишилось <5% проміжної речовини 1. Після завершення реакції згадану реакційну суміш повільно охолоджували до 20°C (приблизно, впродовж 2 годин). Після цього згадану реакційну суміш переносили до відповідної тригорлої колби з круглим дном, яку ставили на водяну баню. До цього розчину з перемішуванням додавали 10 об'ємів метанолу аналітичної чистоти і одержану реакційну суміш перемішували при 20°C впродовж 30 хвилин. Впродовж приблизно 30 хвилин повільно додавали три об'єми води. Одержану реакційну суспензію охолоджували до температури 0-5°C і перемішували впродовж 30 хвилин. Одержаний продукт фільтрували і вологий фільтрпресний коржик промивали охолодженим метанолом. Вологий фільтрпресний коржик сушили in vacuo при температурі 45°C впродовж ночі. Згаданий продукт було ідентифіковано, як оланзапін технічної чистоти. Вихід: 76,7%; Вміст активної речовини: 98,1%

Препарат 2

Поліморфна модифікація оланзапіну Форми II

270 г зразок 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]бенздіазепіну технічної чистоти суспендували у безводному етилацетаті (2,7л). Згадану суміш нагрівали до 76°C і її температуру підтримували на рівні 76°C впродовж 30 хвилин. Згадану суміш витримували до охолодження до 25°C. Утворений продукт виділяли за допомогою вакуумного фільтрування. Згаданий продукт за допомогою порошкового рентгенографічного аналізу було визначено як Форму II.

Вихід: 197г.

Спосіб одержання Форми II, опис якого наведено перед тим, забезпечує одержання фармацевтично прийнятного продукту, який має вміст активної речовини $\geq 97\%$, загальний вміст споріднених речовин $< 0,5\%$ та вихід згаданої речовини $> 73\%$.

Досвідченому читачеві зрозуміло, що більшість або усі сполуки, які було використано у цьому винаході, здатні до утворення солей, і що традиційно використовуються сольові форми згаданих фармацевтичних препаратів, часто тому, що вони кристалізуються та очищаються з більшою легкістю, аніж вільні основи. В усіх випадках у наведеному описі передбачається використання згаданих фармацевтичних препаратів, опис яких наведено перед тим, у формі солей, і цьому варіанту часто надається перевага; фармацевтично прийнятні солі усіх згаданих сполук включено до їх назв!

Багато сполук, які було використано у цьому винаході, є амінами, і вони, відповідно, реагують з будь-якою з численних неорганічних та органічних кислот з утворенням фармацевтично прийнятних солей, які утворюються доданням кислоти. Оскільки деякі зі згаданих вільних амінів згаданих сполук за цим винаходом є типовими маслами при кімнатній температурі, перевага надається перетворенню згаданих вільних амінів на їхні фармацевтично прийнятні солі, одержані доданням кислоти, для полегшення маніпулювання та введення, тому що згадані солі, як правило, є твердими речовинами при кімнатній температурі. Кислотами, які традиційно застосовують для одержання таких солей, є неорганічні кислоти, наприклад, хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, йодистоводнева кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота і т.ін., та органічні кислоти, наприклад, р-толуолсульфонова кислота, метансульфонова

кислота, шавлева кислота, р-бромфенілсульфонова кислота, вугільна кислота, бурштинова кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, оцтова кислота і т.ін. До таких фармацевтично прийнятих солей, таким чином, належать сульфат, піросульфат, бісульфат, сульфід, бісульфід, фосфат, моногідрогенфосфат, дигідрогенфосфат, метафосфат, пірофосфат, хлорид, бромід, йодид, ацетат, пропіонат, деканоат, каприлат, акрилат, форміат, ізобутират, капроат, гептаноат, пропіолат, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себацат, фумарат, малеат, бутин-1,4-діоат, гексин-1,6-діоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динітробензоат, гідроксибензоат, метоксибензоат, фталат, сульфонат, ксилолсульфонат, фенілацетат, фенілпропіонат, фенілбутират, цитрат, лактат, β-гідроксибутират, гліколят, тартрат, метансульфонат, пропансульфонат, нафталін- 1-сульфонат, нафталін-2-сульфонат, манделат і т.ін. До переважних фармацевтично прийнятих солей належать солі, утворені за допомогою хлористоводневої кислоти, шавлевої кислоти та фумарової кислоти. Введення

Дозування лікарських препаратів, які буде використано за цим винаходом, повинно, у кінцевому рахунку, визначатись лікарем, який повинен використати знання згаданих лікарських препаратів, властивості згаданих лікарських препаратів у комбінаціях, як визначено клінічними випробуваннями, та характеристики пацієнту, у тому числі хвороби, за виключенням тієї, з приводу якої цей лікар лікує згаданого пацієнту. Загальні обрис дозувань та деякі переважні дозування можуть бути і будуть надані у цьому описі. Настанови щодо дозувань деяких лікарських препаратів будуть спочатку наведені окремо; для одержання настанови щодо будь-якої необхідної комбінації можна буде використати настанови для кожного зі згаданих складових лікарських засобів.

Оланзапін: від приблизно 0,25мг до 50мг одноразово на день; у переважному варіанті від 1мг до 30мг одноразово на день; у найпереважнішому варіанті від 1мг до 25 одноразово на день;

Клозапін: від приблизно 12,5мг до 900мг щоденно; у переважному варіанті від приблизно 150мг до 450мг щоденно;

Рisperидон: від приблизно 0,25мг до 16мг щоденно; у переважному варіанті приблизно 2-8мг щоденно;

Сертиндол: від приблизно 0,0001мг/кг до 1,0мг/кг щоденно;

Кветіапін: від приблизно 1,0мг/кг до 40мг/кг одноразово на день або дрібними дозами;

Ципразідон: від приблизно 5мг до 500мг щоденно; у переважному варіанті, від приблизно 50мг до 100мг щоденно;

Флуоксетин: від приблизно 1мг до приблизно 80мг одноразово на день; у переважному варіанті від приблизно 10мг до приблизно 40мг одноразово на день; переважно у разі булімії та обсесивно-компульсивної хвороби від приблизно 20мг до приблизно 80мг одноразово на день;

Дулоксетин: від приблизно 1мг до приблизно 30мг одноразово на день; у переважному варіанті від приблизно 5мг до приблизно 20мг одноразово на день;

Венлафаксин: від приблизно 10мг до приблизно 150мг одноразово - тричі/день; у переважному варіанті від приблизно 25мг до приблизно 125мг тричі/день;

Мілнаципран: від приблизно 10мг до приблизно 100мг одноразово - двічі/день; у переважному варіанті від приблизно 25мг до приблизно 50мг двічі/день;

Циталопрам: від приблизно 5мг до приблизно 50мг одноразово на день; у переважному варіанті від приблизно 10мг до приблизно 30мг одноразово на день;

Флувоксамін: від приблизно 20мг до приблизно 500мг одноразово на день; у переважному варіанті від приблизно 50мг до приблизно 300мг одноразово на день;

Пароксетин: від приблизно 20мг до приблизно 50мг одноразово на день; у переважному варіанті від приблизно 20мг до приблизно 30мг одноразово на день;

Сертралін: від приблизно 20мг до приблизно 500мг одноразово на день; у переважному варіанті від приблизно 50мг до приблизно 200мг одноразово на день;

У більш загальних термінах, можна створити комбінацію за цим винаходом шляхом підбору дозування першої та другої згаданих складових сполук відповідно до духу наведених вище настанов.

Додаткове лікування за цим винаходом здійснюється шляхом введення першої складової сполуки разом з другою згаданою складовою сполукою будь-яким чином, який одночасно забезпечує ефективні рівні згаданих сполук у організмі. Усі згадані сполуки є доступними у пероральній формі і, за нормальних обставин, вводяться пероральним шляхом, завдяки чому перевага надається пероральному введенню згаданої допоміжної комбінації. Вони можуть вводитись разом, у вигляді стандартної лікарської форми, або їх можна вводити роздільно.

Пероральне введення, однак, не є єдиним шляхом або, навіть, єдиним переважним шляхом. Наприклад, черезшкірне введення може бути дуже бажаним для пацієнтів, які забувають або є примхливими щодо прийому перорального лікарського засобу. Одні зі згаданих лікарських засобів можуть вводитись одним шляхом, наприклад, перорально, у той час, як інші згадані лікарські засоби можуть вводитись, за особливих умов, черезшкірним, підшкірним, внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, інтраназальним або інтаректальним шляхом. Згаданий шлях введення може бути зміненим будь-яким чином, що обмежується фізичними властивостями згаданих лікарських препаратів або міркуваннями зручності пацієнту, та людини, яка його обслуговує.

Згадана допоміжна комбінація може вводитись у формі єдиної фармацевтичної композиції і, таким чином, фармацевтичні композиції, до складу яких входять обидві сполуки, є важливими варіантами втілення цього винаходу. Такі композиції можуть приймати будь-яку фізичну форму, прийнятну з фармацевтичної точки зору, однак, особлива перевага надається пероральним фармацевтичним композиціям. До складу таких допоміжних фармацевтичних композицій входить ефективна кількість кожної зі згаданих сполук, причому згадана ефективна кількість пов'язується з щоденною дозою згаданих сполук, призначених до введення. Кожна додаткова стандартна лікарська форма може включати щоденні дози усіх сполук або тільки частину щоденних доз, наприклад, третину згаданих доз. У альтернативному варіанті, кожна стандартна лікарська форма може включати повну дозу однієї зі згаданих сполук та частину згаданої

доза інших згаданих сполук. У подібному випадку пацієнт повинен щоденно приймати одну з комбінованих стандартних лікарських форм та одну або декілька форм, до складу яких входять тільки інші згадані сполуки. Кількість кожного лікарського засобу, який містить у собі кожна стандартна лікарська форма, залежить від природи лікарських засобів, які було обрано для лікування, та інших факторів, наприклад, показань, за якими здійснюється згадане додаткове лікування.

Інертні інгредієнти та технологія виготовлення згаданих допоміжних фармацевтичних композицій є традиційними, за виключенням присутності згаданої композиції за цим винаходом. Тут також можна використати звичайні технологічні способи виготовлення лікарських форм, які застосовуються у фармацевтичній науці. Можуть бути використані композиції усіх звичайних типів, у тому числі таблетки, жувальні таблетки, капсули, розчини, парентеральні розчини, інтраназальні спреї або порошки, коржики, супозиторії, черезшкірні пластирі та суспензії. Взагалі, до складу композицій входить від приблизно 0,5% до приблизно 50% сполук у цілому, у залежності від необхідних доз та типу використаної композиції. Кількість згаданих сполук, однак, найкраще визначається як ефективна кількість, тобто, така кількість кожної сполуки, яка забезпечує необхідною дозою пацієнта, який потребує такого лікування. Активність додаткових комбінацій не залежить від природи згаданої композиції, тому згадані композиції відбирають та виготовляють виходячи виключно з міркувань зручності та економії. Будь-яка зі згаданих комбінацій може бути виготовленою з будь-якою формою композиції. Далі буде наведено деяке обговорення різних композицій та приклади деяких типових лікарських форм.

Капсули виготовляють шляхом змішування згаданої сполуки з придатним розріджувачем та наповненням капсул відповідною кількістю згаданої суміші. До традиційних розріджувачів належать інертні порошкові речовини, наприклад, крохмаль багатьох різних видів, порошкова целюлоза, зокрема, кристалічна та мікрокристалічна целюлоза, такі цукри, наприклад, як фруктоза, маніт та цукроза, гранульована мука та подібні їстівні порошки.

Таблетки виготовляють безпосереднім пресуванням, вологим гранулюванням або сухим гранулюванням. До рецептурного складу таблеток входять, як правило, розріджувачі, в'язучі речовини, змащувальні речовини та подрібники, а також згадана сполука. До типових розріджувачів належать, наприклад, крохмаль різних типів, лактоза, маніт, каолін, фосфат або сульфат кальцію, неорганічні солі, наприклад, хлорид натрію та порошковий цукор. Придатними є також порошкові похідні целюлози. Типовими в'язучими речовинами таблеток є такі речовини, як, наприклад, крохмаль, желатина та такі цукри, як, наприклад, лактоза, фруктоза, глюкоза і т.ін. Придатними є природні та синтетичні смоли, у тому числі аравійська камедь, альгінати, метилцелюлоза, полівінілпіролідін і т.ін. Поліетиленгліколь, етилцелюлоза та смоли також можуть використовуватись як в'язучі речовини.

Змащувальна речовина є необхідною у складі таблеток для запобігання прилипанню таблеток та пуансонів до матриці. Згадану змащувальну речовину вибирають з-поміж таких слизьких твердих речовин, як тальк, стеарат магнію та кальцію, стеаринова кислота та гідрогенізовані рослинні олії.

Подрібниками таблеток є речовини, які набухають при зволоженні, руйнують таблетку та вивільняють згадану сполуку. До них належать крохмаль, глини, целюлози, альгінати та смоли, зокрема, можуть бути використані кукурудзяний та картопляний крохмаль, метилцелюлоза, агар, бентоніт, деревна целюлоза, порошкова природна губка, катіонообмінні смоли, альгінова кислота, гуарова камедь, пульпа цитрусових та карбоксиметилцелюлоза, а також лаурилсульфат натрію.

Для захисту активного інгредієнту від сильнокислотного вмісту шлунку часто використовують ентеральні лікарські форми. Такі лікарські форми одержують шляхом покриття твердої стандартної лікарської форми полімерною плівкою, яка є нерозчинною у кислому середовищі, але розчиняється у основному середовищі. Як приклад можна навести плівки ацетофталату целюлози, полівінілацетофталату, гідроксипропілфталату метилцелюлози та гідроксипропілацетосукуцинату метилцелюлози. Перевага надається одержанню дулоксетинових та дулоксетинвміщувальних комбінацій у вигляді ентеральних композицій і ще більша перевага надається одержанню згаданих комбінацій у вигляді ентеральних гранул.

Переважаючою дулоксетиною ентеральною лікарською формою є гранульована лікарська форма, до складу якої входить а) серцевина, яка складається з дулоксетину та фармацевтично прийнятного наповнювача; б) факультативний розподільний шар; с) ентеральний шар, який складається з ацетатсукуцинатгідроксипропілметилцелюлози (HPMCAS) та фармацевтично прийнятного наповнювача; д) факультативний завершувальний шар. Опис цієї ентеральної лікарської форми наведено у патенті США №5508276, який включено до цього опису у повному об'ємі як посилання.

Таблетки часто покривають цукром, який використовується, як коригент та герметичне покриття. Згадані сполуки можуть також вводиться до складу жувальних таблеток шляхом використання для виготовлення згаданої лікарської форми великої кількості приємних на смак речовин, наприклад, маніту, що зараз широко практикується. Зараз також часто використовують миттєво розчинні таблеткоподібні лікарські форми для забезпечення прийняття пацієнтом стандартної лікарської форми та запобігання ускладненням під час ковтання твердих предметів, що дратує деяких пацієнтів.

У разі необхідності введення згаданої комбінації як супозиторію можна використовувати звичайні основи. Масло какао є традиційною основою супозиторіїв, яка може модифікуватись додаванням смол для незначного підвищення температури її розтоплення. Широке застосування мають також супозиторні основи, які змішуються з водою, до яких належать, зокрема, поліетиленгліколі різної молекулярної маси.

Нещодавно набули популярності черезшкірні пластирі. До їх складу, у типовому випадку, входить смолиста композиція, у якій повністю або частково розчиняються згадані лікарські засоби, і які утримуються у контакті зі шкірою за допомогою плівки, яка захищає згадану композицію. Нещодавно у цій галузі техніки з'явилося багато патентів. Застосування знаходять і інші, більш складні пластирні композиції, зокрема такі, які мають мембрану з численними порами, через які згадані лікарські засоби просочуються внаслідок осмотичного тиску.

Далі, для задоволення допитливості та з метою інформування фармацевтів, наведено рецептури

типових лікарських форм.

Лікарська форма 1

Тверді желатинові капсули виготовляють з використанням наведених далі інгредієнтів:

	Кількість (мг/капсулу)
Оланзапін	25мг
Рацемічна хлористоводнева сіль флуоксетину	20
Сухий крохмаль	150
Стеарат магнію	10
Разом	210мг

Лікарська форма 2

Таблетку виготовляють з використанням наведених далі інгредієнтів:

	Кількість (мг/капсулу)
Оланзапін	10
Рацемічна хлористоводнева сіль флуоксетину	10
Мікрокристалічна целюлоза	275
Кремнію діоксид, фумігований	10
Стеаринова кислота	5
Разом	310мг

Згадані інгредієнти змішують та пресують з утворенням таблеток, маса кожної з яких дорівнює 465 г.

Лікарська форма 3

Готують аерозольний розчин, до складу якого входять наведені далі компоненти:

	Маса
Рисперидон	5мг
(+)-дулоксетину гідрохлорид	10
Етанол	25,75
Пропелент 22 (хлордифторметан)	6000
Разом	100,75мг

Згадану активну сполуку змішують з етанолом і одержану суміш додають до порції пропеленту 22, охолоджують до температури -30°C і переносять до пристрою для наповнення. Після цього потрібна кількість переноситься до контейнеру з нержавіючої сталі і розбавляється залишковою кількістю пропеленту. Після цього контейнер опоряджується клапанним пристроєм.

Лікарська форма 4

Таблетки, кожна з яких вміщує 80мг активного інгредієнту, виготовляють таким чином:

Сертиндол	60мг
(+)-дулоксетину гідрохлорид	20мг
Крохмаль	30мг
Целюлоза мікрокристалічна	20мг
Полівінілпіролідон (у вигляді 10% розчину у воді)	4мг
Натрійкарбоксиметильований крохмаль	4,5мг
Стеарат магнію	0,5мг
Тальк	1мг
Разом	140мг

Згаданий активний інгредієнт, крохмаль та целюлозу пропускають через сито № 45 (0,353 мм) і ретельно змішують. Водний розчин, до складу якого входить полівінілпіролідон, змішують з утвореними порошками, і одержану суміш після цього пропускають через сито №14 (1,41мм). Одержані таким чином гранули висушують при температурі 50°C і пропускають через сито №18 (1,00мм). Натрійкарбоксиметильований крохмаль, стеарат магнію та тальк, попередньо пропущені через сито №60 (0,248мм), додають до вищезгаданих гранул і ретельно перемішують. Одержаний матеріал пресують на таблетковій машині до утворення таблеток, маса кожної з яких дорівнює 170мг.

Лікарська форма 5

Капсули, кожна з яких вміщує 130мг активного інгредієнту, виготовляють таким чином:

Кветіапін	70мг
Рацемічна хлористоводнева сіль флуоксетину	30мг
Крохмаль	39мг
Целюлоза мікрокристалічна	39мг
Стеарат магнію	2мг
Разом	180мг

Згаданий активний інгредієнт, целюлозу, крохмаль та стеарат магнію змішують, пропускають через сито №45 (0,353мм) і засипають до твердих желатинових капсул у кількості 250мг.

Лікарська форма 6

Супозиторії, кожний з яких вміщує 45мг активного інгредієнту, виготовляють таким чином:

Ципразідон	75мг
(+)-дулоксетину гідрохлорид	5мг
Гліцерида насичених жирних кислот	2000мг
Разом	2080мг

Згаданий активний інгредієнт пропускають через сито №60 (0,248мм) і суспендують у гліцеридах насичених жирних кислот, попередньо розтоплених з застосуванням мінімальної необхідної температури. Після цього суміш виливають до супозиторної форми номінальною місткістю 2г і витримують до охолодження.

Лікарська форма 7

Суспензії, 5мл доза кожної з яких вміщує 70мг активного інгредієнту, виготовляють таким чином:

Оланзапін	20мг
Сертралін	100мг
Натрійкарбоксиметильована целюлоза	50мг
Сироп	1,25мл
Розчин бензойної кислоти	0,10мл
Коригент	за потребою
Барвник	за потребою
Дистильована вода	до 5мл

Згаданий активний інгредієнт пропускають через сито №45 і змішують з натрійкарбоксиметильованою целюлозою та сиропом до утворення гомогенної пасти. Згаданий розчин бензойної кислоти, коригент та барвник розбавляють порцією води і додають з перемішуванням. Після цього додають воду у кількості, достатній для одержання кінцевого об'єму.

Лікарська форма 8

Внутрішньовенна лікарська форма може бути виготовлена таким чином:

Оланзапін	20мг
Пароксетин	25мг
Ізотонічний фізрозчин	1000мл
Переваги винаходу	

Цей винахід надає перевагу при лікуванні психотичних станів та станів легкої безпредметної тривоги атиповими антипсихотичними засобами без супровідного приросту ваги, який, як правило, спостерігається під час такого лікування, що надає явну та неочікувану перевагу пацієнтові. Цей винахід, додатково, посилює підвищення концентрації норепінефрину, яке спостерігається, як наслідок введення першої складової сполуки, завдяки введенню другої складової сполуки.

Цей винахід є особливо придатним для застосування при лікуванні біполярних розладів, маніакальних синдромів (змішаний стан), шизоафективних розладів, які характеризуються депресивними нападами під час хвороби, та депресії з психотичними ознаками. Такі розлади можуть часто бути стійкими до лікування за допомогою тільки антипсихотичних лікарських засобів.

Цей винахід є також придатним для лікування передменструального синдрому (PMS) та нервової анорексії. На додаток до цього, цей винахід є придатним для лікування агресивності/насильства, які можуть бути пов'язаними з певними розладами. До цих розладів належать, але ними не обмежуються, маніакальні синдроми, шизофренія, шизоафективні розлади, токсикоманія, пошкодження голови та затримка психічного розвитку (олігофренія).

До психотичних станів, які підлягають лікуванню за цим способом додаткового лікування, належить шизофренія, хвороби, які нагадують шизофренію, гострі маніакальні синдроми, шизоафективні розлади та депресія з психотичними ознаками. Назви, надані згаданим станам, представляють численні хворобливі стани. Наведений далі перелік ілюструє ряд таких хворобливих станів, багато з яких класифікуються у Діагностичному та Статистичному Пораднику Психічних Розладів, 4 видання, опублікованому Американською Психіатричною Асоціацією (DSM). Для зручності читача далі наведено, у разі їх доступності, кодові номери згаданих хворобливих станів за DSM.

Шизофренія параноїдального типу 295.30

Шизофренія деструктивного типу 295.10

Шизофренія кататонічного типу 295.20

Шизофренія недиференційованого типу 295.90

Шизофренія залишкового типу 295.60

Розлад, який нагадує шизофренію 295.40

Шизоафективний розлад 295.70

Шизоафективний розлад депресивного типу

Класичний депресивний розлад з психотичними ознаками 296.24, 296.34

Психози часто є пов'язані з іншими хворобами та станами, або спричинюються згаданими іншими станами. Наприклад, вони пов'язуються з неврологічними станами, ендокринними станами, метаболічними станами, рідинним або електролітичним дисбалансом, хворобами печінки або нирок та аутоімунними розладами з залученням центральної нервової системи. Психози також можуть пов'язуватись з застосуванням або зловживанням певними речовинами. До згаданих речовин належать, але ними не обмежуються, кокаїн, метилфенідат, дексметазон, амфетамін та споріднені речовини, гашиш, галюциногени, лікарські форми для інгаляцій, опіоїди, фенциклідин, седативні та снодійні засоби, малі транквілізатори. Психотичні розлади можуть також траплятись у зв'язку з утриманням від вживання певних речовин. До таких речовин належать, але ними не обмежуються, седативні засоби, снодійні засоби та малі

транквілізатори. Варіанти втілення цього винаходу є придатними для лікування психотичних станів, пов'язаних з будь-якими з наведених станів.

Мікродіалізне визначення моноамінів

Пацюкам лінії Sprague-Dawley масою 270-300г (від компанії Harlan або Charles River) з анестезуванням хлоралгідратом/пентобарбіталом (170мг/кг та 36мг/кг внутрішньочеревинно у 30% пропіленгліколі, 14% етанолі) було хірургічно імплантовано мікродіалізні зонди (Пеппі (Perry) та Фуллер (Fuller), Effect of fluoxetine on serotonin and dopamine concentration in rat hypothalamus after administration of duloxetine plus L-5-hydroxytryptophan, Life Sci. 50, 1683-90 (1992)). Для імплантування згаданих зондів до одного боку гіпоталамусу з координатами -1,5мм (рострально), -1,3мм (латерально) та -9,0мм (вентралью) було використано стереотаксичний інструмент компанії David Kopf (Паксінос (Paxinos) та Уотсон (Watson), 1986). Після 48-годинного періоду одужання пацюків вносили до великої пластикової судини зі змонтованою рідинною обертовою системою (CMA/120 система для тварин, що вільно рухаються, компанія Bioanalytical Systems, Західний Лафает, Індіана). Відфільтровану штучну цереброспінальну рідину (CSF) (150мМ NaCl, 3,0мМ KCl, 1,7 мМ CaCl₂ та 0,9 мМ MgCl₂) пропускали через зонд зі швидкістю 1,0л/хв. Вихідну діалізатну лінію було прилаштовано до десятипозиційного клапану для високоефективного рідинного хроматографування з 20мкл петлею. Після кожного 30-хвилинного періоду відбору проб зібраний у петлі діалізат впорскували до аналітичної колонки (Spherisorb ODS2 3мкм, 2x150мм, компанія Keystone Scientific).

Спосіб визначення моноамінів описано Пеппі (Perry) та Фуллером (Fuller) (1992). Стисло, діалізат, зібраний у 20мкл петлі, випробують на 5-НТ (5-окситриптамін), NE (норепінефрин) та DA (діетиламін). Згадана 20мкл доза потрапляє до колонки з рухомою фазою, яка розчиняє NE, DA та 5-НТ: 75мМ ацетат калію, 0,5мМ етилендіамінтетраоцтова кислота, 1,4мМ натрійоктансульфо кислота та 8% етанолу, рН 4,9. Згадана рухома фаза до аміної колонки подається програмованим насосом з початковою швидкістю 0,2 мл/хв, яка підвищується до 0,3 мл/хв впродовж 5 хвилин, після чого знову зменшується до 0,2мл/хв на 26 хвилин з загальним періодом прокачування, який дорівнював 30 хвилинам. Програмування потоку застосовується для елюювання 5-НТ впродовж 25 хвилин. Електрохімічний детектор (компанія EG&G, модель 400) для аміної колонки виставляється на потенціал 400мкВ та чутливість 0,2нА/В. Основні рівні вимірюють, як мінімум, за 90 хвилин до введення лікарського засобу. Згадані лікарські засоби готують у відфільтрованій деіонізованій воді (об'єм 0,25-0,3мл) для введення у необхідних дозах.