



УКРАЇНА

(19) UA (11) 89753 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/138

A61K 31/165

A61K 31/343

A61K 31/4525 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ МОДАФІНІЛУ І АНТИДЕПРЕСАНТУ ПРИ ЛІКУВАННІ ДЕПРЕСІЇ ТА ДЛЯ СКОРОЧЕННЯ ЧАСУ ДО ПОЧАТКУ ДІЇ АНТИДЕПРЕСАНТУ

1

2

(21) a200511839

(22) 13.05.2004

(24) 10.03.2010

(86) PCT/US2004/015194, 13.05.2004

(31) 10/844,187

(32) 12.05.2004

(33) US

(31) 60/469,943

(32) 13.05.2003

(33) US

(46) 10.03.2010, Бюл.№ 5, 2010 р.

(72) ХАССМЕН ГОВАРД, US, ХЬЮЗ РОДНІ ДЖ., US

(73) СЕФАЛОН, ІНК., US

(56) MENZA M.A. ET AL. / Modafinil augmentation of antidepressant treatment in depression // JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY, 2000 UNITED STATES. - vol. 61, no. 5. - 2000. - P.378-381

KOGEORGOS J. (REPRINT) ET AL. // Modafinil as augmentation of antidepressant therapy // EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY. - OCT. 2002. - VOL. 12, SUPP. [3]. - P.S211-S212. PUBLISHER: ELSEVIER SCIENCE BV, PO BOX 211, 1000 AE AMSTERDAM, NETHERLANDS. ISSN: 0924-977X., vol. 12, no. S3, October 2002 (2002-10)

MARKOVITZ P.J. ET AL. / An open-label trial of modafinil augmentation in patients with partial response to antidepressant therapy [2] // JOURNAL OF CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY, 2003 UNITED STATES. - vol. 23, no. 2. - April 2003 (2003-04). - P.207-209

HOLDER G. ET AL. / Reduction of daytime sleepiness in a depressive patient during adjunct treatment with modafinil // JOURNAL OF PSYCHIATRIC RESEARCH, 2002 UNITED KINGDOM. - vol. 36, no. 1. - 2002. - P.49-52

SCHILLERSTROM JASON E. ET AL. / Modafinil augmentation of mirtazapine in a failure-to-thrive geriatric inpatient // INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHIATRY IN MEDICINE, 2002. - vol. 32, no. 4. - 2002. - P.405-410

SCHWARTZ THOMAS L. ET AL. / Modafinil in the treatment of depression with severe comorbid medical illness // PSYCHOSOMATICS, 2002 JUL-AUG. - vol. 43, no. 4. - July 2002 (2002-07). - P.336-337

KAUFMAN K.R. ET AL. / Modafinil monotherapy in depression // EUROPEAN PSYCHIATRY, 2002 FRANCE. - vol. 17, no. 3. - 2002. - P.167-169

DEBATTISTA C. ET AL. / A Prospective Trial of Modafinil as an Adjunctive Treatment of Major Depression // JOURNAL OF CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY, 2004 UNITED STATES. - vol. 24, no. 1. - 2004. - P.87-90

NINAN PHILIP T. ET AL./ Adjunctive modafinil at initiation of treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor enhances the degree and onset of therapeutic effects in patients with major depressive disorder and fatigue // THE JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY, MAR 2004. - vol. 65, no. 3. - March 2004 (2004-03). - P.414-420

WO 0113921 A1, 01.03.2001

(57) 1. Спосіб скорочення часу до початку дії антидепресанту у пацієнта, який не проходив лікування антидепресантом протягом щонайменше приблизно 4 тижнів, що передбачає етапи:

(а) лікування пацієнта ефективною кількістю модафінілу; і

(б) спільного введення з модафінілом ефективною кількістю антидепресанту пацієнтові, де вказаний час до початку дії антидепресанту знаходиться в межах одного тижня після вказаного спільного введення.

2. Спосіб за п. 1, в якому антидепресант являє собою щонайменше один антидепресант, вибраний із групи, що складається із трициклічних антидепресантів, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, інгібіторів зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну, інгібіторів моноаміноксидази і моноаміноксидази типу А.

3. Спосіб за п. 2, де антидепресант являє собою щонайменше один антидепресант, вибраний із групи, що складається із циталопраму, флуоксети-

(13) C2

(11) 89753

(19) UA

ну, гідрохлориду флуоксетину, пароксетину, гідрохлориду пароксетину й гідрохлориду кломіпраміну.

4. Спосіб за п. 3, де антидепресант являє собою щонайменше один антидепресант, вибраний із групи, що складається із циталопраму, флуоксетину й гідрохлориду флуоксетину.

5. Спосіб за п. 2, де антидепресантом є гідрохлорид венлафаксину.

6. Спосіб за п. 1, де модафініл і антидепресант вводять у співвідношенні від 1:1 до 5:1 за масою.

7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, де модафініл являє собою лівообертальний ізомер модафінілу.

8. Застосування модафінілу в одержанні лікарського засобу для спільного введення з антидепресантом для лікування депресивного розладу і для скорочення часу до початку дії антидепресанту у пацієнта, який не проходив лікування антидепресантом протягом щонайменше приблизно 4 тижнів.

9. Застосування за п. 8, де спільне введення лікарського засобу й антидепресанту проводиться щодня.

10. Застосування за п. 8, де антидепресант вибраний із групи, що складається із трициклічних антидепресантів, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, інгібіторів зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну, інгібіторів моноаміноксидази й моноаміноксидази типу А.

11. Застосування за п. 10, де антидепресант являє собою циталопрам, флуоксетин, гідрохлорид флу-

оксетину, гідрохлорид венлафаксину, пароксетин, гідрохлорид пароксетину або гідрохлорид кломіпраміну.

12. Застосування за п. 11, де антидепресантом є циталопрам, флуоксетин або гідрохлорид флуоксетину.

13. Застосування за п. 11, де антидепресантом є гідрохлорид венлафаксину.

14. Застосування за п. 8, де модафініл вводиться в кількості 50, 75, 100 або 200 мг на день.

15. Застосування за п. 8, де антидепресант вводиться в кількості 10, 20, 30, 40 або 50 мг на день.

16. Застосування за п. 8, де модафініл і антидепресант вводяться спільно в співвідношенні від 1:1 до 10:1 за масою.

17. Застосування за п. 8, де модафініл і антидепресант вводяться спільно в співвідношенні від 1:1 до 7:1 за масою.

18. Застосування за п. 8, де модафініл і антидепресант вводяться спільно в співвідношенні від 1:1 до 5:1 за масою.

19. Застосування за будь-яким з пп. 8-18, де модафініл являє собою лівообертальний ізомер модафінілу.

20. Застосування за будь-яким з пп. 8-19, де час до початку дії антидепресанту знаходиться в межах приблизно одного тижня після зазначеного спільного введення.

1. Модафініл

Модафініл, $C_{15}H_{15}NO_2S$, відомий також як 2-(бензгідрилсульфініл)ацетамід або 2-[(дифенілметил)сульфініл]ацетамід, є синтетичним похідним ацетаміду зі стимулюючою неспання активністю, структура якого була описана в патенті Франції №7805510 і в патенті США № 4177290 ('290), і який був схвалений Департаментом по контролю за якістю харчових продуктів, медикаментів і косметичних засобів Сполучених Штатів для застосування при лікуванні надмірної сонливості в денний час, пов'язаної з нарколепсією. Спосіб одержання рацемічної суміші описаний в патенті '290, а спосіб одержання лівообертального ізомеру описаний в патенті США №4927855 (обидва включені тут як посилання). Вказується, що лівообертальний ізомер є застосовним для лікування гіперсомнії, депресії, хвороби Альцгеймера і володіє активністю по відношенню до симптомів деменції і втрати пам'яті, особливо в немолодому віці.

Основною фармакологічною активністю модафінілу є стимуляція неспання. Модафініл стимулює неспання у щурів (Touret et al., 1995; Edgar and Seidel, 1997), кішок (Lin et al., 1992), собак (Shelton et al., 1995) і приматів (Hernant et al, 1991), що не є людьми, а також на моделях, що імітують клінічні стани, такі як напад апное уві сні (модель порушеного дихання англійського бульдога) (Panckeri et al, 1996) і нарколепсія (хвора на нарколепсією собака) (Shelton et al, 1995).

Модафініл описаний також як агент з активністю відносно центральної нервової системи і як

агент, застосовний при лікуванні хвороби Паркінсона (патент США № 5180745); при захисті церебральної тканини від ішемії (патент США № 5391576); при лікуванні нетримання сечі і калу (патент США № 5401776) і при лікуванні нападів апное уві сні, і порушень центрального походження (патент США № 5612379). У патенті США 5618845 описані препарати модафінілу з певним розміром частинок, меншим, ніж приблизно 200 мікрон. Крім того, модафініл можна застосовувати при лікуванні порушень апетиту або для сприяння підвищенню маси тіла, або стимуляції апетиту у людей або тварин (патент США 6455588, включений тут як посилання), або при лікуванні розладу, що виражається в гіперактивності, дефіциту уваги (ADHD) (патент США № 6346548, включений тут як посилання), або стомлюваності, особливо, стомлюваності, пов'язаної з розсіяним склерозом (патент США № 6488164, включений тут як посилання).

Виявлено, що модафініл є ефективним при лікуванні нарколепсії, сонливості, надмірної сонливості (наприклад, сонливості, пов'язаної з порушеннями сну і неспання), надмірної сонливості в денний час, пов'язаної з нарколепсією, хвороби Паркінсона, нетримання сечі, стомлення, пов'язаного з розсіяним склерозом, ADHD, хвороби Альцгеймера, нападу апное уві сні, закупорювального нападу апное уві сні, депресії і ішемії.

Нарколепсія є хронічним порушенням, що характеризується переривчастими нападами сну, постійною, надмірною сонливістю в денний час і виявами сну з аномальним швидким рухом очей

("REM"), такими як періоди REM на початку сну, катаплексією, безсонням і гіпнагогічними галюцинаціями (перед засинанням) або обома. Більшість пацієнтів з нарколепсією мають також переривчастий нічний сон. Патологічна сонливість, незалежно від того, чи зумовлена вона нарколепсією або іншими причинами, викликає втрату працездатності і є потенційно небезпечною. Причини патологічної сонливості, інші, ніж нарколепсія, включають в себе хронічне безсоння, напад апное уві сні і інші порушення сну. Незалежно від того, чи зумовлена вона нарколепсією або іншими причинами, патологічна сонливість викликає випадки ненавмисного засинання, зниженої уваги і помилок у виконанні. Отже, вона пов'язана з різними транспортними і промисловими випадками. Терапевтичний агент, який знижує або виключає патологічну сонливість, може мати важливе значення не тільки для окремих пацієнтів, але також для суспільної охорони здоров'я і безпеки.

Описані інші застосування модафінілу. У патенті США № 5180745 описане застосування модафінілу для забезпечення нейрозахисної дії у людей, зокрема для терапії хвороби Паркінсона. Лівообертальна форма модафінілу, тобто (-)-бензгідрилсульфінілацетамід, може мати потенційну користь для терапії депресії, гіперсомнії і хвороби Альцгеймера (патент США № 4927855). В опублікованій заявці на Європейський патент 547952 описане застосування модафінілу як антиішемічного агента. В опублікованій заявці на Європейський патент 594507 описане застосування модафінілу для лікування нетримання сечі.

У патенті США № RE37516 описані фармацевтичні композиції, що мають певний розмір частинок, зокрема композиції, в яких 95% кумулятивної суми ефективної кількості частинок модафінілу в композиції мають діаметр менше, ніж приблизно 200 мікрон.

2. Антидепресанти

Антидепресанти, що включають селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (C133C), стали першим вибором терапевтичних засобів при терапії депресії, деяких форм тривоги і соціальної фобії. У деяких випадках C133C можуть бути більш сприятливими, оскільки вони є ефективними, добре переносимими і мають сприятливий профіль безпеки в порівнянні з класичними трициклічними антидепресантами.

Однак, тут можуть бути проблеми, пов'язані з будь-яким антидепресантом. Сучасна антидепресивна терапія може виявляти уповільнений початок і помірну пропорцію в досягненні реакції у відповідь або ремісії. Наприклад, реакція за 6 тижнів на селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну (C133C) флуоксетин становить приблизно 50%. Ступені ремісії з C133C за 8 тижнів становлять приблизно 35%. Уповільнена, неповна реакція або відсутність реакції великого депресивного розладу на антидепресивну терапію можуть бути проблемою по різних причинах, що включають передчасне припинення лікування. Іноді симптоми навіть гіршають під час перших тижнів терапії. В інших випадках припинення прийому може бути пов'язане з побічними діями, що включають статеvu дисфункцію.

Стомлення і надмірна сонливість є симптомами з числа симптомів основного депресивного порушення і можуть бути небажаними подіями, пов'язаними з антидепресивною терапією, вони часто є залишковими симптомами, при неадекватному лікуванні антидепресивною терапією C133C.

Крім того, пацієнти іноді відчувають побічні дії, пов'язані з антидепресивною терапією і синдромом відміни антидепресивної терапії.

Внаслідок того, що залишкові симптоми антидепресивної терапії піддають пацієнтів з депресією до більшого ризику рецидиву і більшої імовірності рецидиву, швидке досягнення ремісії є важливим фактором у виборі найбільш відповідної стратегії лікування.

Потрібні нові терапевтичні методики, які вирішують одну або декілька з цих проблем.

В одному варіанті здійснення даний винахід включає спосіб скорочення часу до початку дії антидепресанту у суб'єкта-тварини. Спосіб включає стадію попереднього лікування суб'єкта ефективною кількістю одного або декількох аналептиків, що включають, але не обмежуються ним, модафініл, і/або спільне введення ефективної кількості одного або декількох аналептиків, що включають, але не обмежуються ним, модафініл, з антидепресантом.

Короткий опис креслень

Фіг. 1A: середні загальні оцінки в балах по 21-му пункту шкали HAMD-21 для початкового рівня і тижнів - з 1-ого по 6-ий.

Фіг. 1B: середні загальні оцінки в балах по 31-му пункту шкали HAMD-31 для початкового рівня і тижнів - з 1-ого по 6-ий.

Фіг. 2: процентна частка пацієнтів з реакцією у відповідь і ремісією для початкового рівня і тижнів - з 1-ого по 6-ий.

1. Аналептичні агенти

Аналептики є лікарськими засобами, які діють головним чином як стимулятори центральної нервової системи або які застосовують як такі. Переважними для застосування в практичному здійсненні винаходу є аналептики, які впливають на центри сну-неспанья головного мозку і які не володіють фармакологічними ефектами амфетамінів. Переважні аналептичні агенти мають фармакологічний профіль модафінілу. Таким чином, в переважному варіанті здійснення винаходу, аналептиком, що застосовується на практиці винаходу, є провігіль® (модафініл).

2. Антидепресанти

Застосовні антидепресанти включають, але не обмежуються перерахованим, трициклічні антидепресанти (TCAs), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (C133C), інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (SNRIs), інгібітори зворотного захоплення допаміну (DRIs), інгібітори зворотного захоплення норадреналіну (NRUs), інгібітори зворотного захоплення допаміну, серотоніну і норадреналіну (DSNRIs) і інгібітори моноаміноксидази (MAOIs), в тому числі зворотні інгібітори моноаміноксидази типу А (RIMAs).

У деяких варіантах здійснення відповідний антидепресант може включати, але не обмежується перерахованим, один або декілька наступних ан-

тидепресантів: адатансерину гідрохлорид; адиназолам; адинозоламу мезилат; алапроклат; алетаміну гідрохлорид; амедаліну гідрохлорид; амітриптиліну гідрохлорид, амоксапін; аптазапіну малеат; азалоксану фумарат; азепаїдол; азіпраміну гідрохлорид; біпенарнолу гідрохлорид, бупропіону гідрохлорид; бутацин; бутриптиліну гідрохлорид, кароксазон; картазолат; циклазіндол, цидоксепіну гідрохлорид; мезилат цилобаміну; циталіпрам; клодазону гідрохлорид; кломіпраміну гідрохлорид; котиніну фумарат; цикліндол; ципенаміну гідрохлорид; ципролідолу гідрохлорид; ципроксимід; даледаліну тозилат; дапоксетину гідрохлорид; дазадролу малеат; діазепінілу гідрохлорид; дезипраміну гідрохлорид; дексамізон; дексимафен; дибензеліну гідрохлорид; діоксадролу гідрохлорид; дотіспіну гідрохлорид; доксепіну гідрохлорид; дулоксетину гідрохлорид; екланаміну малеат; енципрат; етоперидону гідрохлорид; фантридону гідрохлорид; фехметозолу гідрохлорид; фенметрамід; фезоламіну фумарат; флуотрацену гідрохлорид; флуоксетин; флуоксетину гідрохлорид; флупароксану гідрохлорид; гамфексин; гуаноксифену сульфат; імафену гідрохлорид; імілоксану гідрохлорид; іміпраміну гідрохлорид; інделоксазину гідрохлорид; інтриптиліну гідрохлорид; іприндол; ізокарбоксазид; кетипраміну фумарат; лофепраміну гідрохлорид; лорталамін; мапротилін; мапротиліну гідрохлорид; мелітрацену гідрохлорид; мілацеміду гідрохлорид; мінаприну гідрохлорид; міртазапін; моклобемід; модаліну сульфат; напактадину гідрохлорид; напамезолу гідрохлорид; нефазодону гідрохлорид; нізоксетин; нітрафудаму гідрохлорид; номіфензину малеат; нортриптиліну гідрохлорид; октриптиліну фосфат; опіпрамолу гідрохлорид; оксапротиліну гідрохлорид; оксипертин; пароксетин; фснелзину сульфат; пірандаміну гідрохлорид; пізотилін; придефіну гідрохлорид; пролінтану гідрохлорид; протриптиліну гідрохлорид; хіпразину малеат; роліциприн; сепроксетину гідрохлорид; сертраліну гідрохлорид; сибутраміну гідрохлорид; сульпірид; суритозол; таметраліну гідрохлорид; тампраміну фумарат; тандаміну гідрохлорид; тіазесиму гідрохлорид; тозалінон; томоксетину гідрохлорид; тразодону гідрохлорид; требензоміну гідрохлорид; триміпрамін; триміпраміну малеат; венлафаксину гідрохлорид; вілоксазину гідрохлорид; зимелдину гідрохлорид; зометапін.

У деяких варіантах здійснення антидепресант включає циталіпрам, флуоксетин, флуоксетину гідрохлорид, пароксетин, пароксетину гідрохлорид і/або кломіпраміну гідрохлорид, причому найбільш переважними є циталопрам, пароксетин, флуоксетин і флуоксетину гідрохлорид.

На практиці винаходу можна також застосовувати інші лікарські засоби, які застосовні при лікуванні депресивних порушень, наприклад тіагабін.

3. Варіанти, аналоги, солі, різні форми

Антидепресанти, не перераховані вище, що включають в себе, але не обмежуються структурними аналогами вказаних вище сполук, які є безпечними і ефективними, також застосовні на практиці винаходу.

В об'єм даного винаходу включені різні індивідуальні стереоізомери, що включають діастереомери і енантіомери (наприклад, L- і/або R-ізомер

модафінілу), а також їх суміші. Крім того, сполуки, застосовні в даному винаході, включають також будь-які фармацевтично прийнятні солі, наприклад солі лужних металів, такі як солі натрію і калію; амонієві солі; моноалкіламонієві солі; діалкіламонієві солі; триалкіламонієві солі; тетраалкіламонієві солі і солі триметаміну. В об'єм даного винаходу включені гідрати, сольвати і поліморфи описаних вище сполук. Можна також застосовувати комбінації аналептиків і антидепресантів. Сполуки можуть бути по суті окремими або змішаними з іншими інгредієнтами.

4. Депресивні порушення

Винахід є застосовним при лікуванні депресії, що включає депресію від слабкої до важкої або гострої, яка може бути викликана будь-яким числом факторів, що включають, наприклад, депресію, пов'язану зі зловживанням алкоголем або психоактивним лікарським засобом. Винахід є також застосовним при лікуванні інших порушень, при яких іноді призначають антидепресанти. Вони включають, наприклад, тривогу, стрес, соціальну фобію, панічний стан, нав'язливий стан, компульсивну поведінку, біль (невропатичний і запальний біль) і так далі. Такі порушення, відносно яких показана клінічна ефективність антидепресантів, називаються тут загалом «депресивними порушеннями».

5. Терапевтично ефективні кількості аналептиків і антидепресантів

В одному з варіантів здійснення даного винаходу кількість аналептики, наприклад модафінілу, введеного пацієнту, може включати 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 90, 100, 200, 300 і/або 400 мг модафінілу або його комбінацій. У типовому випадку модафініл може бути введений в кількостях 50, 75, 100 або 200мг. Однак, при застосуванні в поєднанні з одним або декількома антидепресантами, як описано тут, кількість модафінілу, необхідна для ослаблення всіх або частини симптомів, пов'язаних з антидепресивною терапією, може бути зменшена. Відповідно до цього, один варіант здійснення даного винаходу включає 100 мг або менше модафінілу при введенні з антидепресантом або у вигляді комбінованої стандартної дози з антидепресантом, або у вигляді окремої дози. Одиарна стандартна доза, що містить як модафініл, так і антидепресант, є переважною композицією згідно з даним винаходом, як описано нижче.

У типовому випадку один або декілька антидепресантів можуть бути введені в кількостях, які, як відомо, є ефективними для кожного антидепресанту. Більш конкретно, в даному винаході антидепресант може бути введений в кількості, ефективній для зміни депресивного стану суб'єкта-савця, тобто кількістю антидепресанту є кількість, яка може бути введена суб'єкту-тварині, якби вводили тільки антидепресант. Відповідні кількості можуть включати 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 90, 100, 200, 300 і/або 400мг певного антидепресанту або його комбінацій. Однак, в даному винаході при застосуванні в комбінації з одним або декількома аналептиками, такими як модафініл, загальна кількість введеного антидепресанту може бути знижена на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% або 80% при забезпеченні все ж антидепресивної дії.

Відповідно до цього, один з варіантів здійснення даного винаходу включає введення меншої кількості антидепресанту відносно кількості антидепресанту, введеної суб'єкту-тварині, як яби вводили тільки його.

Звичайно для добових пероральних доз активних сполук, об'єднана загальна доза одного або декількох аналептиків і одного або декількох антидепресантів буде приблизно від 0,01 мг/кг на день до приблизно 2000 мг/кг на день. Передбачається, що будуть ефективні внутрішньовенні дози в діапазоні приблизно від 1 до 1000 мг/см³ на день.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу, відповідне масове співвідношення аналептики до антидепресанту може бути від 0,01:1 до 1:1, до 100:1, можливо 1000:1. У деяких варіантах здійснення масове відношення може бути від 1:1 до 7:1, до 10:1, найбільш переважно від 1:1 до 5:1.

Лікарська форма, що містить описану вище кількість аналептики (наприклад, модафінілу) і одну або декілька антидепресантів, може забезпечити у пацієнта послаблені симптоми стомлюваності, а також поліпшену діяльність при неспанні, як показано впливами на стомлюваність, енергію, активність і пізнавальну функцію (наприклад психомоторна затримка).

6. Одержання композиції згідно з даним винаходом

Для одержання фармацевтичної композиції за даним винаходом аналептик, що включає, але не обмежується ним, модафініл, і антидепресант, що включає, але не обмежується перерахунком, один або декілька описаних вище антидепресантів, можуть бути безпосередньо змішані. Суміш може додатково, але не обов'язково, включати фармацевтичний носій відповідно до звичайних способів одержання фармацевтичного препарату, носій може приймати різноманітні форми в залежності від форми препарату, необхідного для введення, наприклад, перорального введення, введення супозиторіями або парентерального введення. Кількість кожного активного компонента в композиції може відповідати описаній вище кількості. Фармацевтично прийнятні носії включають стабілізатори, зв'язувальні речовини, наповнювачі, дезінтегратори, змащувальні речовини, покриття, підсолоджуючі речовини, коригенти, барвники, розріджувачі і так далі. Така композиція при застосуванні для терапії депресивного порушення, що переважно, може включати в себе терапевтично ефективні кількості аналептики і антидепресанту.

При одержанні композицій в пероральній лікарській формі можна застосовувати будь-яке із звичайних фармацевтичних середовищ. Так для рідких пероральних препаратів, таких як, наприклад, суспензії, еліксири і розчини, відповідні носії і добавки включають воду, гліколи, масла, спирти, коригенти, консерванти, фарбувальні агенти і тому подібне, для твердих пероральних препаратів, таких як, наприклад, порошки, капсули і таблетки, відповідні носії і добавки включають крохмаль, цукор, розріджувачі, гранульовальні агенти, змащувальні речовини, зв'язувальні речовини, дезінтегруючі агенти і тому подібне. Внаслідок легкості їх введення, таблетки і капсули являють собою найбільш відповідну пероральну лікарську форму, в

цьому випадку очевидно застосовують тверді фармацевтичні носії. При бажанні, таблетки можуть бути покриті цукром або ентросоліюбильним покриттям стандартними способами.

Для парентеральних препаратів носій звичайно містить стерильну воду, хоча можуть бути включені в неї інші інгредієнти, наприклад, для таких цілей, як сприяння розчиненню або для консервації. Можна також одержати ін'єктовані суспензії, в цьому випадку можна застосовувати відповідні рідкі носії, суспендуючі агенти і тому подібне.

В одному з варіантів здійснення фармацевтична композиція згідно з даним винаходом може бути введена в формі таблетки або капсули або іншої відповідної стандартної лікарської форми. Таблетка або капсула згідно з даним винаходом може містити один або декілька нижченаведених неактивних інгредієнтів: безводну лактозу, заздалегідь клейстеризований крохмаль, мікрокристалічну целюлозу, натрієву сіль гліколяту крохмалю, стеарат магнію, очищену воду, карнаубський віск, гідроксипропілметилцелюлозу, діоксид титану, поліетиленгліколь, синтетичний оксид заліза і полісорбат 80 і так далі.

Відповідно до цього, фармацевтичні композиції тут будуть містити, на стандартну дозу, наприклад, таблетку, капсулу, порошок для ін'єкції, чайну ложку, супозиторій і тому подібне, приблизно від 5 до приблизно 1000 мг або більше аналептики і антидепресанту. В одному з варіантів здійснення кожна окрема дозована одиниця (або стандартна доза) включає як певну кількість аналептики, так і визначену кількість антидепресанту. У такому варіанті здійснення не обов'язково, щоб кожна окрема дозована одиниця включала ефективну кількість, оскільки загальна кількість лікарського засобу, що вводиться пацієнту, є ефективною кількістю кожного з них. Тому, наприклад, для пацієнта може вимагатися 2 або більше одинарних дозованих одиниць для одержання ефективних кількостей обох агентів.

При введенні препарати винаходу застосовують в фармацевтично прийнятних кількостях і в фармацевтично прийнятних композиціях. Такі препарати звичайно містять солі, буферні агенти, консерванти, сумісні носії і, необов'язково, інші терапевтичні інгредієнти. При застосуванні в медицині солі повинні бути фармацевтично прийнятними, але фармацевтично неприйнятні солі можна придатним чином застосовувати для одержання їх фармацевтично прийнятних солей, вони не включені з об'єму винаходу. Такі фармакологічно і фармацевтично прийнятні солі включають, але не обмежуються перерахунком, солі, одержані з наступних кислот: хлористоводневої, бромистоводневої, сірчаної, азотної, фосфорної, малеїнової, оцтової, саліцилової, п-толуолсульфонової, винної, лимонної, метансульфонової, мурашиної, малінової, янтарної, нафталін-2-сульфонової і бензолсульфонової. Крім того, фармацевтично прийнятні солі можуть бути одержані у вигляді солей лужних або лужноземельних металів, таких як солі натрію, калію або кальцію.

Відповідні буферні агенти включають: оцтову кислоту і сіль (1-2 мас/об.%), лимонну кислоту і

сіль (1-3 мас/об.%), борну кислоту і сіль (0,5-2,5 мас/об.%) і фосфорну кислоту і сіль (0,8-2 мас/об.%). Відповідні консерванти включають хлорид бензалконію (0,003-0,03 мас/об.%), хлорбутанол (0,3-0,9 мас/об.%), парабени (0,01-0,25 мас/об.%) і тіомерсал (0,004-0,02 мас/об.%).

Доза може бути коректована відповідним чином для досягнення необхідних рівнів лікарського засобу локально або системно. Як вказано вище, звичайно добові пероральні дози активних сполук складають приблизно від 0,01 мг/кг на день до 2000 мг/кг на день. У випадку, коли реакція у суб'єкта є недостатньою при таких дозах, можна застосовувати навіть більш високі дози (або ефективні більш високі дози іншим, більш локалізованим шляхом доставки) до ступеня, який дозволяє досягнути толерантності. Безперервне дозоване внутрішньовенне введення протягом, наприклад, 24 годин або введення багатьох доз на день пропонується для досягнення відповідних системних рівнів сполук.

Прийнятими є різні шляхи введення. Конкретний вибраний спосіб введення буде залежати, звичайно, від конкретного вибраного лікарського засобу, тяжкості патологічного стану, що піддається лікуванню, і дози, необхідної для терапевтичної ефективності. Способи даного винаходу, загалом, можуть здійснюватися на практиці із застосуванням будь-якого способу введення, який є прийнятним в медицині, причому це означає будь-який спосіб, який забезпечує ефективні рівні активних сполук без продукування клінічно неприйнятних негативних дій. Такі способи введення включають в себе пероральні, ректальні, сублінгвальні, місцеві, назальні, черезшкірні або парентеральні шляхи. Термін «парентеральний» включає в себе підшкірний, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий або інфузійний шлях.

Композиції можуть бути відповідним чином представлені у вигляді стандартної лікарської форми і можуть бути одержані будь-яким з способів, добре відомих в галузі фармації. Загалом, композиції одержують змішуванням сполук з утворенням однорідної або тісної асоціації їх з рідким носієм, тонкоподрібненим твердим носієм або обома і потім, якщо треба, формуванням продукту.

Композиції, придатні для перорального введення, можуть бути представлені у вигляді дискретних одиниць, таких як капсули, каше, таблетки або коржика, причому кожна містить задану кількість активної сполуки. Інші композиції включають суспензії у водних рідинах або неводних рідинах, таких як сироп, еліксир або емульсія.

Інші системи доставки можуть включати системи доставки з пролонгованим вивільненням, уповільненим вивільненням або безперервним вивільненням. Такі системи можуть дозволити уникнути повторного введення активних сполук винаходу, підвищити зручність для суб'єкта і лікаря. Вони включають системи на основі полімерів, таких як полімолочна і полігліколева кислота, поліангідриди і полікапролактон; неpolімерні системи, які є ліпідами, що включають стерини, такі як холестерин, складні ефіри холестерину, і жирні кислоти або нейтральні жири, такі як моно-, ди- і тригліцериди, системи вивільнення гідрогелю; си-

ластикові системи; системи на основі пептидів; воскові покриття, пресовані таблетки, в яких застосовують звичайні зв'язувальні агенти і ексципієнти, частково розплавлені імплантати і тому подібне. Крім того, можна застосовувати системи доставки у вигляді виробу на основі насоса, деякі з яких пристосовані для імплантації.

Інший варіант здійснення даного винаходу пропонує набір або пристрій, який може полегшити введення кількості аналептика і антидепресанту для лікування депресивного порушення. Зокрема, набір згідно з даним винаходом включає щонайменше одну лікарську форму, що містить аналептик, що включає, але не обмежується ним, модафініл, і окрему лікарську форму, що містить щонайменше один антидепресант. Один відповідний набір згідно з даним винаходом включає в себе блістерну упаковку, що має стандартну дозу модафінілу і окрему стандартну дозу антидепресанту. Найбільш переважно, стандартна доза модафінілу включає 50, 75, 100 або 200 мг таблетки модафінілу і стандартна доза антидепресанту включає 10, 20, 30, 40 або 50 мг таблетки антидепресанту. Набір або пристрій може включати також інструкції, що відносяться до введення аналептика і антидепресанту. Інструкції, переважно, забезпечують керівництво для однієї або декількох схем введення, вказаних нижче.

Аналептик і/або антидепресант може бути присутнім в будь-якій відповідній лікарській формі, що включає, без обмеження перерахованим, тверді лікарські форми, що включають таблетки, капсули, пілюлі, пастилки, каше і тому подібне, і/або рідкі лікарські форми, такі як пероральний еліксир або рідина для внутрішньовенного введення. Лікарська форма аналептика може бути такого ж типу, як і у антидепресанту, або іншого типу.

Ще в одному варіанті здійснення даний винахід включає систему для черезшкірної доставки лікарського засобу ("TDDS"). TDDS, придатні для застосування у винаході в формі пластиру, звичайно містять щонайменше (1) задній шар і (2) носій, виготовлений з ефективною кількістю антидепресанту і, необов'язково, модафінілу.

Переважні пластири включають (1) пластр матричного типу; (2) пластр резервуарного типу; (3) багатощаровий пластр типу лікарського засобу в адгезиві і (4) монолітний пластр типу лікарського засобу в адгезиві (публікація Ghosh, T.K.; Pfister, W.R.; Yum, S.I. Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, Interpharm Press, Inc. p. 249-297, включена тут як посилання). Такі пластири звичайно є комерційно доступними.

Для практичного застосування винаходу особливо переважними є пластири матричного типу або типу лікарський засіб в адгезиві. Більш переважним пластром типу лікарського засобу в адгезиві є монолітний тип.

Можна також застосовувати черезшкірні системи доставки лікарського засобу, інші, ніж стандартні пластири. Вони включають, наприклад, системи осмотичного насоса, ультразвукові системи, мазі, пасти, гелі, порошки, що містять лікарські засоби, креми, лосьйони, аерозолі, спреї, піни, утримуючі лікарські засоби адгезиви і тому подібне.

7. Спосіб лікування/терапії

А. Схеми введення і хронометрування лікування аналептиком і антидепресантом

Аналептик і антидепресант можуть бути об'єднані разом в одинарну стандартну дозу, але можуть бути також введені окремо у вигляді двох або більше окремих доз.

Таким чином, в деяких варіантах здійснення винаходу лікування порушення, що відноситься до депресії, може бути проведено за допомогою застосування роздільних лікарських форм - однієї або декількох доз аналептики і однієї або декількох доз антидепресанту. Відповідно до цього, доза аналептики може бути введена у час, відмінний від часу введення дози антидепресанту, або одночасно з нею (тобто введення дози аналептики проводять протягом менше ніж 1 години, до або після введення антидепресанту). Однак, якщо потрібне одночасне введення, введення аналептики і антидепресанту можна також провести за допомогою застосування однієї стандартної дози, що включає в себе як аналептик, так і антидепресант.

У пацієнтів, які починають антидепресивну терапію, тобто пацієнтів, які проходили лікування антидепресантами, або пацієнтів, які не проходили лікування антидепресантом протягом приблизно 1 тижня, 2 тижнів, більше переважно приблизно 4 або більше тижнів, лікарська форма, що містить аналептик, може бути введена до часу початкового введення антидепресанту і/або приблизно в той же самий час. У такому варіанті здійснення одне або декілька введення аналептики може бути проведено за 72 години, переважно за 48 годин, більш переважно за 24 години, найбільш переважно за 1 годину або миті до початкового введення/дозування антидепресанту. Після початкового введення аналептики і антидепресанту подальше дозоване введення аналептики і антидепресанту можна продовжити при звичайній швидкості, наприклад, звичайно вводять одну або дві дози по 50, 75, 100-200 мг модафінілу на день і 10, 20, 30, 40, 50 мг антидепресанту на день. Крім того, після початкового введення антидепресанту дозування аналептики і антидепресанту можуть бути проведені в роздільних лікарських формах або у вигляді однієї стандартної дози. Однак, якщо доза аналептики повинна бути введена перед подальшим дозуванням антидепресанту, для кожного переважними є роздільні лікарські форми.

Крім того, у пацієнтів, які по суті не приймали антидепресанти, початкове введення аналептики може співпадати або може бути майже одночасним з початковим введенням антидепресанту. Це можна виконати за допомогою застосування роздільних лікарських форм аналептики і антидепресанту, які можуть бути потім введені разом одночасно (тобто за 1 годину або менше до або після введення антидепресанту) або за допомогою застосування однієї стандартної дози, що включає в себе як аналептик, так і антидепресант, як вказано вище.

Крім того, аналептик, що включає, але не обмежується ним, модафініл, можна також ввести пацієнту, який вже одержав щонайменше початкову дозу антидепресанту. В одному з варіантів здійснення початкове введення аналептики може бути

проведене за 72 години, переважно за 48 годин, більш переважно за 24 години, найбільш переважно за 1 годину або за миті після початкового введення антидепресанту. У цій схемі хронометрування модафініл вводять приблизно в той же самий час, що і антидепресант, але після щонайменше одного введення антидепресанту. Після початкового дозування аналептики дозування аналептики і антидепресанту можна продовжити звичайним чином. В одному особливо переважному варіанті здійснення початкове введення аналептики і подальше введення аналептики може бути виконане за допомогою застосування однієї стандартної дози, що включає в себе як аналептик, так і антидепресант.

У наступному варіанті здійснення початкове введення аналептики пацієнту може мати місце і/або може продовжуватися після закінчення терапії антидепресантом. Це, переважно, виконують введенням кількості аналептики пацієнту, і введення можна продовжити протягом 1, 2, 5, 10, 20 або 30 днів або більше після припинення терапії антидепресантом.

У варіанті здійснення, в якому аналептик і антидепресант знаходяться в різних лікарських формах, введення аналептики може, переважно, мати місце за миті або менше ніж за 1 годину, або менше ніж за 5 годин, або менше ніж за 24 години, або менше ніж за 48 годин, або менше ніж за 72 години до або після введення антидепресанту, якщо не вказано особливо, визначеним способом лікування, вказаним нижче.

В. Зниження часу початку дії антидепресанту

Проміжок часу між початком терапії антидепресантом і послабленням депресивних симптомів може бути скорочений. В одному з варіантів здійснення даного винаходу депресивні симптоми можуть бути полегшені після початку введення аналептики, що включає, але не обмежується ним, модафініл, до або під час терапії антидепресантом або за допомогою наступної однієї або декількох схем хронометрування, вказаних вище.

Час поліпшення стану може бути від 1, 2, 4, 7, 10 і 14 днів відносно терапії тільки антидепресантом.

У наступному варіанті здійснення даний винахід включає спосіб зниження часу початку дії антидепресанту у суб'єкта-тварини. Спосіб включає стадію попередньої обробки суб'єкта ефективною кількістю одного або декількох аналептиків, що включають, але не обмежуються вказаним, модафініл, і/або спільного введення ефективної кількості одного або декількох аналептиків, що включають в себе, але не обмежуються вказаним, модафініл з антидепресантом. Кількість аналептики і тривалість попередньої терапії може варіювати від суб'єкта до суб'єкта. Однак, переважно, щоб хронометрування введення аналептики відповідало одній або декільком схемам хронометрування, вказаним нижче.

В одному варіанті здійснення кількість аналептики включає ефективну кількість модафінілу, звичайно приблизно від 100 мг до приблизно 200 мг модафінілу, що вводиться один або два рази на день протягом періоду менше ніж 2 дні, переважно менше ніж 10 днів, до початкової терапії антидеп-

ресантом, з яким бажано мати зниження часу початку дії. В іншому варіанті здійснення перше введення аналептика може бути проведене за 72 години, переважно за 48 годин, більш переважно за 24 години, найбільш переважно за 1 годину або за миті до початку введення антидепресанту. Як указано вище, введення аналептика можна також необов'язково продовжувати під час терапії антидепресантом.

Аналептик може бути введений пероральним, назальним, ректальним, внутрішньовенним, епідуральним, внутрішньочеревинним, підшкірним, внутрішньом'язовим або підболонокковим шляхом.

Визначення

Термін «частинка», що застосовується тут, відноситься до агрегованої фізичної одиниці похідного ацетаміду, тобто шматочка або гранули ацетаміду.

Термін «приблизно», що застосовується тут, означає плюс або мінус десять процентів вказаної величини, так що «приблизно 20 мг» означає 18-22 мг.

Термін «складається по суті з», що застосовується тут, відноситься до випадку виключення інших активних інгредієнтів, але включення ексципієнтів і додаткових кількостей активного інгредієнта з урахуванням розкладання або подібного явища.

Термін «ефективна кількість», що застосовується тут, є кількістю модафінілу і/або антидепре-

санту, яка ефективна для лікування депресивного стану, тобто кількість модафінілу і/або антидепресанту, яка здатна знизити, полегшити або виключити деякі симптоми, пов'язані з депресією або антидепресивною терапією.

Термін «фармацевтична композиція», що застосовується тут, означає лікарський засіб для застосування при лікуванні ссавця, яка містить модафініл, одержаний способом, який є придатним для подальшого введення ссавцеві. Фармацевтична композиція за винаходом може також, але не обов'язково, включати нетоксичний фармацевтично прийнятний носій. Фармацевтична композиція може включати також активний в масі модафініл для одержання лікарських форм. Фармацевтична композиція може включати також модафініл в комбінації з іншим активним інгредієнтом, переважно і з антидепресантом, більш переважно SSRI.

Приклад

Відповідних пацієнтів заздалегідь діагностували на MDD (один епізод або епізоди, що повторюються), чотири пацієнти мали значну стомлюваність (оцінку в балах по шкалі ступеня стомлюваності [FSS], більш високу ніж 4 або рівну 4), їх не піддавали терапії антидепресантом протягом 4 тижнів або більше ніж 4 тижні. Пацієнтів оцінювали при скринінгу початкового рівня (показано в таблиці 1) і через 1, 2, 3, 4, 5 і 6 тижнів.

Таблиця 1

Характеристики пацієнтів у базовій лінії

Середній вік; роки (SD)	Модафініл + флуоксетин + пароксетин (N = 29) 36,2 (8,6)
Середня маса; фунти (3D)	173,1 (57,5)
Стать; n (%)	
жіноча	21 (72,4)
Раса; n (%)	
індо-європейська	19(65,5)
Середнє число років із захворюванням (SD)	2,7 (3,9)
Середня оцінка в балах HAMD-21 (SD)	22,6 (4,9)*
Середня оцінка в балах HAMD-31 (SD)	29,9 (7,4)*
Середня оцінка в балах FSS (SD)	5,2 (0,8)*
Середня оцінка в балах ESS (SD)	10,3(4,9)
*N=28	
ESS = Шкала сонливості Epworth; FSS = Шкала ступеня стомлюваності; HAMD = Шкала індексу Гамільтона для депресії; SD = стандартне відхилення; VAS = Візуальна аналогова шкала	

Пацієнтів потім починали лікувати комбінацією SSRI і модафінілу.

Спочатку модафініл вводили в кількості 100 мг/день протягом 3 днів і потім титрували до 200 мг/день в залежності від реакції у відповідь і переносимості.

Терапію SSRI проводили або флуоксетином, або пароксетином, що вводиться при 20 мг/день протягом 6 тижнів.

1. Оцінки симптомів

Зміни депресивних симптомів аналізували із застосуванням HAMD-31, кожний з яких записували на відеоплівку і незалежно оцінювали і прово-

дили загальну оцінку в балах по шкалі HAMD-21. Проводили також аналізи загальної оцінки в балах по шкалі HAMD-21 для оцінки реакції у відповідь і ступенів ремісії. Зміни в стомлюваності аналізували із застосуванням шкали FSS. Реакцію на стомлюваність визначали як оцінку в балах по шкалі FSS менше ніж 4, при кожному візиті після базової лінії. Оцінка в балах по FSS більше ніж 4 або рівна 4, означає патологічні рівні стомлюваності. Суб'єктивну сонливість оцінювали із застосуванням шкали сонливості Epworth (ESS). Оцінка в балах по шкалі ESS більше ніж 10 або рівна 10, означає патологічні рівні сонливості. Симптоми, пов'язані з депресією, що включають стомлюваність, настрої,

мотивацію і зосередження, оцінювали із застосуванням візуальної аналогової шкали (VAS), що оцінюється пацієнтом.

2. Моніторинг безпеки

Безпеку аналізували реєстрацією всіх повідомлених негативних випадків на день початку лікування, їх типу, тяжкості і взаємозв'язків для вивчення лікарської терапії. Під час вивчення проводили фізичне обстеження, визначали показники життєво важливих функцій і проводили клінічні лабораторні тести.

3. Статистики

Безперервні змінні аналізували із застосуванням парного t-критерію для нормально розподілених даних або знакового рангового критерію Уїлкоксона для ненормально розподілених даних.

Число пацієнтів з реакцією у відповідь (визначається як >50% зниження в HAMD-21) і число пацієнтів з послабленням симптомів (визначається як оцінка в балах менше ніж 7 або рівна 7 в HAMD-21 при будь-якому візиті після початкового рівня) аналізували із застосуванням знакового рангового критерію Уїлкоксона. Пацієнтів, які одержують щонайменше 1 дозу лікарського засобу для вивчення, включали в аналіз безпеки.

Для підсумовування показників безпеки застосовували описову статистику. Характеристики початкового рівня всіх пацієнтів підсумовані в таблиці 1.

Пацієнтів, які одержували щонайменше 1 дозу модафінілу і мали щонайменше 1 вимірювання ефективності після початкового рівня, оцінювали на ефективність (N=28). Двадцять дев'ять пацієнтів були доступні для оцінки безпеки.

4. Результати лікування

Модафініл в поєднанні з SSRI значно поліпшував симптоми депресії за 1 тиждень після початку лікування, як показано зменшеннями, відносно початкового рівня, в середній загальній оцінці в балах по шкалі HAMD-21 (фіг. 1A). Статистично значуще зменшення в середній загальній оцінці в балах по шкалі HAMD-21 відносно початкового рівня прогресувало до 6 тижнів. Модафініл в поєднанні з SSRI значно знижував середню загальну оцінку в балах по шкалі HAMD-21 відносно початкового рівня за 1 тиждень після початку лікування і прогресував до 6 тижнів (фіг. 1B).

Середня оцінка в балах HAMD-1 чотирнадцяти пацієнтів, що оцінюються, була 31,72±7,28. Модафініл в комбінації з флуоксетином або пароксетином значно поліпшував загальну оцінку в балах HAMD-31 за 1 тиждень лікування (в середньому -9,47±12,06; p<0,01). Поліпшення зберігали протягом всього вивчення (в середньому -23,06±13,55; p<0,01).

Реакцію у відповідь, що визначається як більше ніж 50% зниження оцінки в балах по шкалі HAND-21 відносно початкового рівня, досягалася 42% пацієнтів за 2 тижні, 65% за 4 тижні і 79% за 6 тижнів, як показано на фіг. 2. Ремісія депресивних симптомів, що визначається як така, що дорівнює 7 або менше ніж 7, по шкалі HAMD-21, досягалася 12% пацієнтів за тиждень, 39% пацієнтів за 2 тижні, 44% пацієнтів за 4 тижні і приблизно 58% пацієнтів за 6 тижнів (фіг. 2).

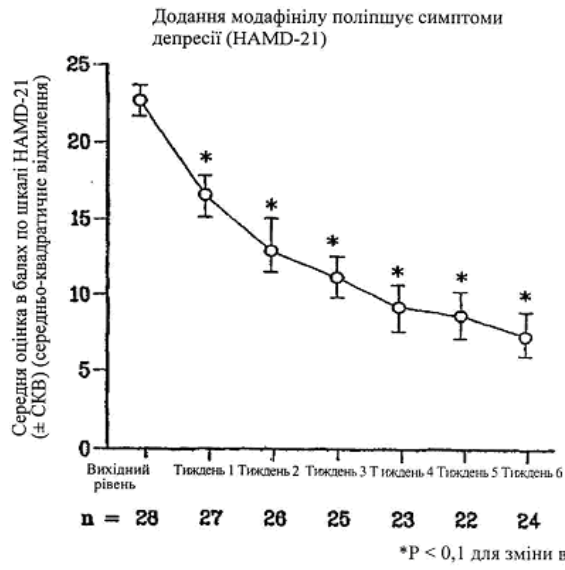
5. Безпека і переносимість

Модафініл як допоміжний засіб був добре переносимим. Серед п'ятдесяти дев'яти процентів (17/29) пацієнтів був виявлений щонайменше один несприятливий випадок. Несприятливими випадками, що найчастіше спостерігаються, були нудота (41%) і головний біль (24%).

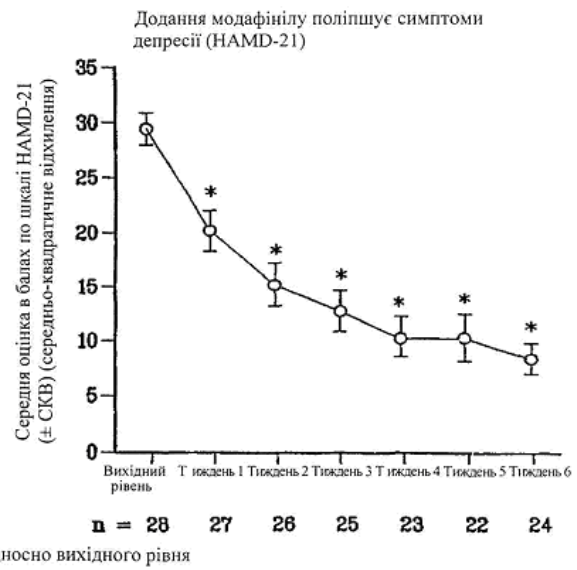
Несприятливі випадки були від слабих до помірних по тяжкості, під час вивчення не спостерігалися серйозні несприятливі випадки. У показниках життєво важливих функцій, змінах маси тіла, ЕКГ (ECG) або лабораторних параметрах не було виявлено клінічно значущих змін. Двадцять три з 29 (79%) пацієнтів завершили участь в дослідженні. Три пацієнти в групі, що приймали модафініл і флуоксетин, припинили участь в дослідженні внаслідок пов'язаних з лікуванням несприятливих випадків: в одного була виявлена ажитація, анорексія і головний біль; в іншого був виявлений головний біль і аномальне мислення і у третього була виявлена інсомнія, блювання і нервозність. Один пацієнт був виключений через недотримання протоколу. Два пацієнти були втрачені для подальшого лікарського спостереження.

На основі вказаного вище виявлено, що модафініл є швидко діючим і ефективним допоміжним лікарським засобом при лікуванні залишкових симптомів у пацієнтів з депресією і значною стомлюваністю, модафініл може забезпечити більш сильну допоміжну дію при застосуванні в комбінації з терапією SSRI на початку, і така терапевтична стратегія може привести до більш швидкого зменшення множинних параметрів симптомів загального депресивного розладу (MDD).

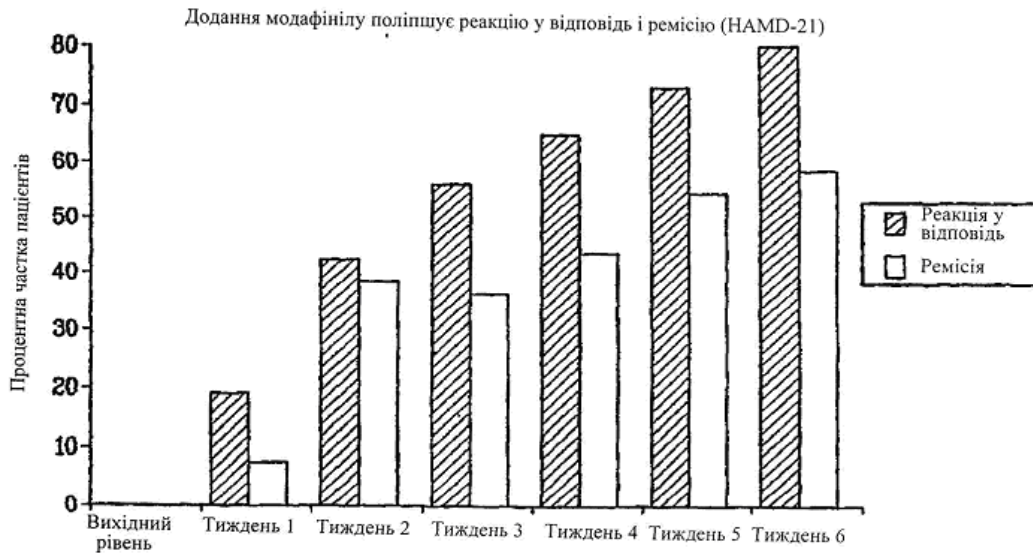
Хоча даний винахід описаний з посиланням на певні варіанти здійснення, очевидно, що іншими фахівцями в даній галузі можуть бути розроблені інші варіанти здійснення і варіанти даного винаходу, що не виходять за межі даної суті і об'єму винаходу. Прикладена формула винаходу призначається для тлумачення, як така, що охоплює всі такі варіанти здійснення і еквівалентні варіанти. Крім того, всі посилання, цитовані тут, таким чином включені в даний опис як посилання.



Фіг. 1А



Фіг. 1В



Фіг. 2