

Цей винахід стосується галузей фармакології, медицини та медичної хімії і пропонує способи та композиції для лікування резистентної депресії або депресивних хворих, що тільки частково піддаються лікуванню.

Депресія в її різноманітних варіантах на сьогодні стала значно більш помітною для широкої громадськості, ніж раніше. Тепер її розглядають як надзвичайно тяжкий розлад, який вражає несподівано значну частку населення. Крайнім виявом депресії є самогубство, проте, мільйони людей, уражених не до такого крайнього ступеня, живуть у стражданнях та частковій або повній безпорадності і змушують свої родини також страждати від свого захворювання. Проривом у лікуванні депресії було запровадження флуоксетину - інгібітора повторного засвоєння серотоніну (serotonin reuptake inhibitor, SRI), і на сьогодні вірогідність діагностики та лікування депресивних станів набагато вище, ніж десять років тому.

Депресія часто пов'язана з іншими розладами та захворюваннями або може бути викликана іншими захворюваннями. Наприклад, вона пов'язана з хворобою Паркінсона, з ВІЛ-інфекцією, хворобою Альцгеймера та зі зловживанням анаболічними стероїдами. Депресія може бути пов'язана зі зловживанням будь-якою речовиною або з порушеннями поведінки, які виникають внаслідок черепно-мозкових травм, розумової відсталості чи інсульту або супроводжують такі хворобливі стани.

Незважаючи на прорив, досягнутий в галузі лікування депресії завдяки впровадженню селективних інгібіторів повторного засвоєння серотоніну (ІПС), значна кількість пацієнтів, які страждають на глибоку депресію, не піддаються або лише частково піддаються лікуванню ІПС або іншим традиційним способам лікування депресії, в тому числі застосуванню відомих раніше трициклічних сполук. Цей винахід спрямований на усунення цього недоліку і пропонує способи лікування пацієнтів, що страждають на резистентну депресію або лише частково піддаються лікуванню. Крім того, оскільки терапевтичний ефект при лікуванні ІПС часто досягається лише через значний період часу, цей винахід забезпечує терапевтичний вииграш у лікуванні депресії внаслідок більш швидкого початку проявлення ефекту лікування при одночасному послабленні негативних явищ, які часто пов'язані з лікуванням звичайними антидепресантами.

Цей винахід пропонує спосіб лікування пацієнта, що страждає на резистентну депресію або схильний до неї, який включає введення в організм згаданого пацієнта ефективної кількості першого компонента, який є атипичним антипсихотичним агентом, у поєднанні з ефективною кількістю другого компонента, який є інгібітором повторного засвоєння серотоніну.

Крім того, цей винахід пропонує спосіб лікування пацієнта, що лише частково піддається лікуванню депресії, який включає введення в організм згаданого пацієнта ефективної кількості першого компонента, який є атипичним антипсихотичним агентом, у поєднанні з ефективною кількістю другого компонента, який є інгібітором повторного засвоєння серотоніну.

Цей винахід пропонує, крім того, спосіб послаблення негативних явищ, пов'язаних з лікуванням пацієнта, що страждає на резистентну депресію або схильний до неї, який включає введення в організм згаданого пацієнта ефективної кількості першого компонента, який є атипичним антипсихотичним агентом, у поєднанні з ефективною кількістю другого компонента, який є інгібітором повторного засвоєння серотоніну.

Цей винахід пропонує також спосіб забезпечення прискореного початку терапевтичного ефекту лікування депресії у пацієнта, який включає введення в організм згаданого пацієнта ефективної кількості першого компонента, який є атипичним антипсихотичним агентом, у поєднанні з ефективною кількістю другого компонента, який є інгібітором повторного засвоєння серотоніну.

Цей винахід пропонує також фармацевтичну композицію, яка містить перший компонент, що є атипичним антипсихотичним агентом, і другий компонент, який є інгібітором повторного засвоєння серотоніну, при цьому обидва компоненти присутні в композиції в кількості, ефективній для лікування депресії, резистентної проти традиційного фармацевтичного втручання.

Термін "частково піддається лікуванню" означає, що покращення стану пацієнта складає менше 50% по шкалі HAM-D-21 або шкалі оцінки депресії за Монтгомері-Асберг (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), переважно від приблизно 1% до приблизно 49%, більш переважно від приблизно 10% до приблизно 49%, найбільш переважно від приблизно 15% до приблизно 49%.

Термін "послаблення" означає зменшення числа, тяжкості або частоти побічних ефектів або негативних подій, пов'язаних з лікуванням депресії з використанням звичайних антидепресантів, в тому числі трициклічних сполук та селективних інгібіторів повторного засвоєння серотоніну, при використанні цих продуктів у дозах, які дають сприятливий ефект відносно симптомів захворювання.

Термін "активація" означає збудження.

Термін "сексуальна дисфункція" означає порушення або зміну картини сексуальної реакції людини (фази збудження, фази плато, фази оргазму та завершальної фази), [дивись монографії Мастерса та інших (Masters et al.) "Сексуальна реакція людини" (Human Sexual Response, Little Brown and Company, Boston 1966) та "Сексуальна неадекватність людини" (Human Sexual Inadequacy, Little Brown and Company, Boston 1970)]. Термін охоплює розлади, які стосуються ерекційної реакції у самців ссавців та сексуального бажання та сексуальних рефлексів (як збудження, так і оргазму) у самців та самиць ссавців, наприклад, зниження лібідо, ерекційну дисфункцію, запізнення еякуляції та аноргазмію.

У цьому документі всі значення температури подано у градусах Цельсія, а всі кількості, відношення кількостей та концентрації подано в одиницях маси, за винятком спеціально вказаних випадків.

Сполуки

У загальному описі здійснення цього винаходу першим компонентом є сполука, що діє як атипичний антипсихотичний агент (атипичний антипсихотик). Суттєвою відзнакою атипичного антипсихотика є зменшена інтенсивність пов'язаних з терапією екстрапірамідних симптомів, зокрема, дистонічних, у порівнянні з типовими антипсихотиками, наприклад, з галоперидолом. Клозапін, що є прототипом атипичних антипсихотиків, відрізняється від типових антипсихотиків такими характеристиками: (1) підвищеною ефективністю лікування загальної психопатології у шизофренії, які не реагують на типові антипсихотики; (2) підвищеною ефективністю лікування негативних симптомів шизофренії; і (3) меншою частотою та зменшеним ступенем зростання концентрації пролактину в сироватці крові, пов'язаного з терапією [дивись Бейслі та інші - Beasley et

al., Neuropsychopharmacology 14 (2), 111-123 (1996)]. До атипичних антипсихотиків належать нижчеперелічені сполуки (але не тільки вони):

Оланзапін (Olanzapine) - 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепін - є відомою сполукою і [описаний у патенті США №5,229,382] як речовина, придатна для лікування шизофренії, розладів шизофренічного типу, гострих маній, помірних станів занепокоєння та психозів. [Патент США №5,229,382] цим посиланням включено до даного опису в повному обсязі;

Клозапін (Clozapine) - 8-хлор-11-(4-метил-1-піперазиніл)-5Н-дibenзо[*b,e*]-[1,4]діазепін - [описаний у патенті США №3,539,573], який цим посиланням включено до даного опису в повному обсязі. Описана клінічна ефективність сполуки при лікуванні шизофренії [Хейнс та інші - Hanes et al., Psychopharmacol. Bull. 24, 62 (1988)];

Рисперидон (Risperidone) - 3-[2-(4-(6-фтор-1,2-бензоксазол-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 розладів [описано в патенті США №4,804,663], який цим посиланням включено до даного опису в повному обсязі;

Сертиндол (Sertindole) - 1-[2-(4-[5-хлор-1-(4-фторфеніл)-1Н-індол-3-іл]-1-піперидиніл)етил]імідазолідин-2-он - є [описаний у патенті США №4,710,500]. Його застосування при лікуванні шизофренії [описано в патентах США №№5,112,838 та 5,238,945]. [Патенти США №№4,710,500; 5,112,838; і 5,238,945] цим посиланням включено до даного опису в повному обсязі;

Кветіапін (Quetiapine) - 5-[2-(4-дibenзо[*b,f*][1,4]тіазепін-11-іл-1-піперазиніл)етокси]етанол - та його активність у випробуваннях, що демонструють його придатність для лікування шизофренії, [описані в патенті США №4,879,288], який цим посиланням включено до даного опису в повному обсязі. Кветіапін звичайно вживають у вигляді його солі (Е)-2-бутендіоату (2:1); і

Зипрасидон (Ziprasidone) - 5-[2-(4-(1,2-бензоізотіазол-3-іл)-1-піперазиніл)-етил]-6-хлор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он - звичайно вживають у вигляді моногідрату гідрохлориду. Ця сполука [описана в патентах США №№4,831,031 та 5,312,925]. Його активність у випробуваннях, які демонструють його корисність для лікування шизофренії, [описано в патенті США №4,831,031]. [Патенти США №№4,831,031 та 5,312,925] цим посиланням включено до даного опису в повному обсязі.

Аналогічно, якщо розглядати винахід у найширшому його значенні, другим компонентом є сполука, яка діє як інгібітор повторного засвоєння серотоніну. Спосіб вимірювання такої активності сполуки є зараз стандартним фармакологічним випробуванням [дивись Вонг та інші - Wong et al., Neuropsychopharmacology 8. 337-344 (1993)]. Таку активність мають багато сполук, в тому числі сполуки, згадані вище, і, безсумнівно, в майбутньому буде виявлена ще значна кількість таких сполук. У практиці здійснення цього винаходу передбачається використання інгібіторів повторного засвоєння серотоніну, для яких ефективна концентрація, що відповідає 50%-ному зниженню повторного засвоєння, у випробуваннях за методом Вонга та інших, поданим у вищезгаданій роботі, складає приблизно 1000нмоль або менше. До інгібіторів повторного засвоєння серотоніну належать нижчеперелічені сполуки (але не тільки вони):

Флуоксетин (Fluoxetine) - N-метил-3-(*p*-трифторметилфенокси)-3-феніл-пропіламін - надходить у продаж у вигляді гідрохлориду і у вигляді рацемічної суміші двох його енантіомерів.

Ця сполука вперше згадується [в патенті США №4,314,081]. Робертсон та інші [Robertson et al., J. Med. Chem. 31. 1412 (1988)] описали розділення R- та S-енантіомерів флуоксетину і показали, що вони подібні один до одного з точки зору активності інгібування повторного засвоєння серотоніну. В цьому документі термін "флуоксетин" вживається для позначення будь-якої кислотної солі флуоксетину або ж його вільної основи, а також охоплює як рацемічну суміш, так і будь-який з R- та S-енантіомерів;

Дулоксетин (Duloxetine) - N-метил-3-(1-нафталінілокси)-3-(2-тієніл)-пропанамін - звичайно вживають у вигляді гідрохлориду та у вигляді (+)-енантіомеру. Сполуку вперше [описано в патенті США №4,956,388], де показано його високу ефективність. Термін "дулоксетин" в цьому документі означає будь-яку кислотну сіль цієї сполуки або вільну основу;

Венлафаксин (Venlafaxine) описаний в літературі, спосіб його синтезу та активність сполуки як інгібітора засвоєння серотоніну та норепінефрину [описані в патенті США №4,761,501], де венлафаксин позначено як сполуку A;

Мільнаципран (Milnacipran) - N,N-діетил-2-амінометил-1-феніл-циклопропан-карбоксамід - [описаний в патенті США №4,478,836], де спосіб одержання сполуки подано в Прикладі 4. Цей патент описує його сполуки як антидепресанти. Море та інші [Moret et al., Neuropharmacology 24, 1211-19 (1985)], описують його фармакологічний ефект як інгібітора засвоєння серотоніну та норепінефрину;

Циталопрам (Citalopram) - 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрил - описаний як інгібітор повторного засвоєння серотоніну [в патенті США №4,136,193]. Його фармакологічні характеристики описані Крістенсеном та іншими [Christensen et al., Eur. J. Pharmacol. 41. 153 (1977)], а відомості про його клінічну ефективність при лікуванні депресії можна знайти в роботі Дюфура та інших [Dufour et al., Int. Clin. Psychopharmacol. 2. 225 (1987)] та Тіммермана та інших [Timmerman et al., ibid. 239];

Флувоксамін (Fluvoxamine) - 5-метокси-1-[4-(трифторметил)феніл]-1-пентанон О-(2-аміноетил)оксим - [описаний в патенті США №4,085,225]. Наукові роботи про цей лікарський засіб опублікували Клаассен та інші [Claassen et al., Brit. J. Pharmacol. 60. 505 (1977)], Де-Вільде та інші [De Wilde et al., J. Affective Disord. 4. 249 (1982)] і Бенфілд та інші [Benfield et al., Drugs 32. 313 (1986)];

Пароксетин (Paroxetine) - транс-(-)-3-[(1,3-бензодіоксол-5-ілокси)метил]-4-(4-фторфеніл)піперидин - можна знайти [в патентах США №3,912,743 і №4,007,196]. Відомості про активність цього лікарського засобу містяться в роботах Лассена [Lassen, Eur. J. Pharmacol. 47. 351 (1978)], Хассана та інших [Hassan et al., Brit. J. Clin. Pharmacol. 19. 705 (1985)], Лаурсена та інших [Laursen et al., Acta Psychiatr. Scand. 71. 249 (1985)] і Баттегей та інших [Battegay et al., Neuropsychobiology 13. 31 (1985)]; і

Сертралін (Sertraline) - (1S-цис)-4-(3,4-дихлорфеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-N-метил-1-нафтиламін гідрохлорид - є інгібітором повторного засвоєння серотоніну, який надходить у продаж як антидепресант. Сполуку описано

[в патенті США №4,536,518].

Усі патенти США, згадані вище у зв'язку зі сполуками, які використовуються в цьому винаході, включені до даного опису за посиланнями.

Мається на увазі, що, хоча перевага віддається використанню одного атипсового антипсихотика як першого компонента, в разі потреби або за бажанням можна використовувати як перший компонент комбінацію двох або більшої кількості атипсових антипсихотиків. Аналогічно, хоча перевага віддається використанню одного інгібітора повторного засвоєння серотоніну як другого компонента, в разі потреби або за бажанням можна використовувати як другий компонент комбінацію двох або більшої кількості інгібіторів повторного засвоєння серотоніну.

Хоча корисними та цінними є всі комбінації першого й другого компонентів, особливу цінність мають певні комбінації, яким віддається перевага, а саме, комбінації, перелічені нижче:

- оланзапін/флуоксетин
- оланзапін/венлафаксин
- оланзапін/цитралопрам
- оланзапін/флувоксамін
- оланзапін/пароксетин
- оланзапін/сертралін
- оланзапін/мільнаципран
- оланзапін/дулоксетин
- клозапін/флуоксетин
- рисперидон/флуоксетин
- сертиндол/флуоксетин
- кветіапін/флуоксетин
- зипрасидон/флуоксетин

Як правило, перевага віддається комбінаціям та способам лікування, в яких як перший компонент використовується оланзапін. Крім того, перевага віддається комбінаціям та способам лікування, в яких як другий компонент використовується флуоксетин. Особлива перевага віддається комбінаціям та способам лікування, в яких як перший компонент використовується оланзапін, а як другий компонент - флуоксетин.

В разі використання оланзапіну як першого компонента особлива перевага віддається використанню поліморфної модифікації оланзапіну, відомої як Форма II, яка має типову картину дифракції рентгенівського випромінювання у порошок, що характеризується такими значеннями міжплощинних відстаней:

d
10,2689
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

У типовому прикладі картини дифракції рентгенівського випромінювання для Форми II, поданому нижче, d означає міжплощинну відстань, а I/I_1 - типову відносну інтенсивність:

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

Картини дифракції рентгенівського випромінювання, подані в цьому описі, одержано з використанням порошкового рентгенівського дифрактометра D5000 фірми "Сіменс", обладнаного мідним джерелом випромінювання (Cu K_α) з довжиною хвилі $\lambda = 1,541 \text{ \AA}$.

Крім того, перевага віддається вживанню поліморфної Форми II оланзапіну у вигляді практично чистої Форми II.

Термін "практично чистий" стосовно до Форми II означає Форму II із вмістом Форми I менш ніж приблизно 5%, перевага віддається вмісту Форми I менш ніж приблизно 2%, а більша перевага - вмісту Форми I менш ніж приблизно 1%. Крім того, "практично чиста" Форма II містить менш ніж приблизно 0,5% супутніх речовин, де термін "супутні речовини" стосується небажаних хімічних домішок або залишкового розчинника чи води. Зокрема, "практично чиста" Форма II має містити менш ніж приблизно 0,05% ацетонітрилу, перевага віддається вмісту ацетонітрилу менш ніж приблизно 0,005%. Крім того, поліморфна форма згідно з цим винаходом має містити менш ніж 0,5% зв'язаної води.

Поліморфна форма оланзапіну, одержана за способом, описаним у патенті '382, позначена як Форма I і має типову картину дифракції рентгенівського випромінювання в порошку, подану нижче (одержану з використанням порошкового рентгенівського дифрактометра D5000 фірми "Сіменс"), 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

У типовому прикладі картини дифракції рентгенівського випромінювання для Форми І, поданому нижче, d означає міжплощинну відстань, а I/I_1 - типову відносну інтенсивність:

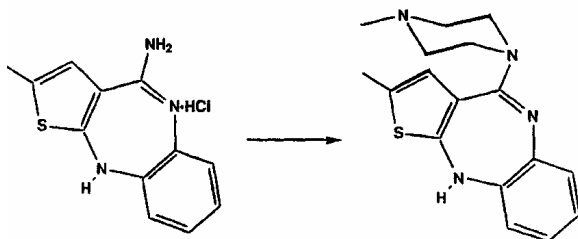
d	I/I ₁
9,9463	100,00
8,5579	15,18
8,2445	1,96
6,8862	14,73
6,3787	4,25
6,2439	5,21
5,5895	1,10
5,3055	0,95
4,9815	6,14
4,8333	68,37
4,7255	21,88
4,6286	3,82
4,533	17,83
4,4624	5,02
4,2915	9,19
4,2346	18,88
4,0855	17,29
3,8254	6,49
3,7489	10,64
3,6983	14,65
3,5817	3,04
3,5064	9,23
3,3392	4,67
3,2806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

Картини дифракції рентгенівського випромінювання, подані в цьому описі, одержано з використанням мідного джерела випромінювання (Cu K_α) з довжиною хвилі 1=1,541 Å. Міжплощинні відстані в колонці "d" дано в ангстремах. Типові значення відносних інтенсивностей подано в колонці "I/I₁".

Хоча перевага віддається Формі II оланзапіну, мається на увазі, що термін "оланзапін" у цьому описі в разі відсутності спеціальних вказівок охоплює всі сольвати та поліморфні форми.

Препаративний приклад 1

Технічний оланзапін



Проміжний продукт 1

У тригорлу колбу відповідної місткості завантажували:

Диметилсульфоксид (для аналізу) 6 об'ємів

Проміжний продукт 1 75г

N-метилпіперазин (реактив) 6 екв.

Проміжний продукт 1 можна одержати за способом, відомим обізнаному фахівцю. Методику одержання проміжного продукту 1 подано, наприклад, у вищезгаданому [патенті '382].

Реакційну масу продували азотом через барботер для видалення аміаку, що утворюється при реакції. Нагрівали реакційну масу до 120°C і витримували при цій температурі до завершення реакції. Хід реакції контролювали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії і вважали її завершеною, коли в масі залишалося приблизно 5% початкового вмісту проміжного продукту 1, який не вступив у реакцію. Після завершення реакції масі давали повільно (на протязі приблизно 2 годин) охолонути до 20°C. Потім реакційну суміш переносили у відповідну тригорлу круглодонну колбу, встановлену на водяній бані. До маси додавали при перемішуванні 10 об'ємів метанолу реактивної кваліфікації і перемішували при 20°C протягом 30 хвилин. Повільно додавали 3 об'єми води протягом приблизно 30 хвилин. Охолоджували одержану суспензію до 5°C і перемішували протягом 30 хвилин. Відділяли продукт фільтруванням і промивали осад на фільтрі охолодженим метанолом. Осад сушили при 45°C протягом ночі. Продукт був ідентифікований як технічний оланзапін.

Вихід 76,7%. Ефективність 98,1%.

Препаративний приклад 2

Поліморфна Форма II оланзапіну

270г технічного 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]бензодіазепіну суспендували у зневодненому етилацетаті (2,7л). Суміш нагрівали до 76°C і витримували при цій температурі протягом 30 хвилин. Давали суміші охолонути до 25°C. Одержаний продукт відділяли вакуум-фільтруванням. Продукт був ідентифікований як Форма II способом дифракції рентгенівського випромінювання в порошку.

Вихід: 197г.

Описаний вище спосіб одержання Форми II дає фармацевтично повноцінний продукт з ефективністю не менше 97%, загальний вміст супутніх речовин складає менше 0,5% і вихід виділеного продукту понад 73%.

Для обізнаного читача ясно, що більшість сполук, які використовуються в цьому винаході, або всі такі сполуки здатні утворювати солі і що звичайно використовуються сольові форми фармацевтичних сполук, часто тому, що вони краще кристалізуються та легше піддаються очищенню, ніж вільні основи. Використання вищезазначених фармацевтичних сполук у формі солей мається на увазі в цьому описі у всіх випадках, і часто таким солям віддається перевага, і всі назви сполук охоплюють також їхні фармацевтично прийнятні солі.

Багато сполук, які використовуються в цьому винаході, являють собою аміни і, відповідно, здатні реагувати з багатьма неорганічними та органічними кислотами з утворенням фармацевтично прийнятних кислотних солей. Оскільки деякі сполуки згідно з цим винаходом у формі вільних амінів при температурі приміщення є маслами, то перевага віддається перетворенню їх у фармацевтично прийнятні кислотні солі для спрощення перероблення та вживання, оскільки ці солі при температурі приміщення звичайно є твердими речовинами. До кислот, що звичайно використовують для одержання таких солей, належать неорганічні кислоти, наприклад, хлористоводнева, бромистоводнева, йодистоводнева, сірчана, фосфорна кислоти тощо, і органічні кислоти, наприклад, р-толуолсульфокислота, метансульфокислота, щавлева кислота, р-бромфенілсульфокислота, вугільна кислота, бурштинова кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, оцтова кислота тощо. Таким чином, прикладами таких фармацевтично прийнятних солей є сульфат, піросульфат, бісульфат, сульфат, бісульфат, фосфат, моногідрофосфат, дигідрофосфат, метафосфат, пірофосфат, хлорид, бромід, йодид, ацетат, пропіонат, деканоат, каприлат, акрилат, форміат, ізобутират, капроат, гептаноат, пропілат, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себацат, фумарат, малеат, бутин-1,4-діоат, гексин-1,6-діоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динітробензоат, гідроксибензоат, метоксибензоат, фталат, сульфонат, ксилосульфонат, фенілацетат, фенілпропіонат, фенілбутират, цитрат, лактат, β-гідроксибутират, гліколят, тарtrat, метансульфонат, пропансульфонат, нафталін-1-сульфонат, нафталін-2-сульфонат, манделат тощо. Перевага віддається фармацевтично прийнятним солям хлористоводневої, щавлевої або фумарової кислот.

Вживання

Дозування лікарських засобів, які використовуються у цьому винаході, має остаточно визначати лікар-куратор, враховуючи відомості про лікарські засоби, властивості лікарських засобів у комбінації, визначені шляхом клінічних випробувань, і характеристики пацієнта, в тому числі інші захворювання, окрім того, від якого лікар має лікувати пацієнта. Можна сформулювати загальні рекомендації щодо дозування та деякі варіанти дозування, яким віддається перевага; такі рекомендації та варіанти будуть вказані нижче. Рекомендації по дозуванню деяких засобів будуть спочатку дані окремо; для розроблення рекомендацій по вживанню ліків у будь-яких бажаних комбінаціях слід врахувати рекомендації по кожному з препаратів, які є компонентами лікарського засобу.

Оланзапін: від приблизно 0,25мг до 100мг один раз на добу; перевага віддається дозам від 1мг до 30мг один раз на добу; найбільша перевага - дозам від 1мг до 25мг один раз на добу;

Клозапін: від приблизно 12,5мг до 900мг на добу; перевага віддається дозам від приблизно 150мг до 450мг на добу;

Рisperидон: від приблизно 0,25мг до 16мг на добу; перевага віддається дозам приблизно 2-8мг на добу;

Сертиндол: від приблизно 0,0001мг/кг до 1,0мг/кг маси тіла на добу;

Кветіапін: від приблизно 1,0мг/кг до 40мг/кг маси тіла, один раз на добу або у вигляді кількох часткових доз;

Зипрасидон: від приблизно 5мг до 500мг на добу; перевага віддається дозам від приблизно 50мг до 100мг на добу;

Флуоксетин: від приблизно 1мг до приблизно 80мг один раз на добу;

перевага віддається дозам від приблизно 10мг до приблизно 40мг один раз на добу; у випадках булімії та нав'язливих потягів перевага віддається дозам від приблизно 20мг до приблизно 80мг один раз на добу;

Дулоксетин: від приблизно 1мг до приблизно 160мг один раз на добу (або до 80мг двічі на добу); перевага віддається дозам від приблизно 5мг до приблизно 20мг один раз на добу;

Венлафаксин: від приблизно 10мг до приблизно 150мг один-три рази на добу; перевага віддається дозам від приблизно 25мг до приблизно 125мг тричі на добу;

Мільнаципран: від приблизно 10мг до приблизно 100мг один-два рази на добу; перевага віддається дозам від приблизно 25мг до приблизно 50мг двічі на добу;

Циталопрам: від приблизно 5мг до приблизно 50мг один раз на добу; перевага віддається дозам від приблизно 10мг до приблизно 30мг один раз на добу;

Флувоксамін: від приблизно 20мг до приблизно 500мг один раз на добу; перевага віддається дозам від приблизно 50мг до приблизно 300мг один раз на добу;

Пароксетин: від приблизно 20мг до приблизно 50мг один раз на добу; перевага віддається дозам від приблизно 20мг до приблизно 30мг один раз на добу;

Сертралін: від приблизно 20мг до приблизно 500мг один раз на добу; перевага віддається дозам від приблизно 50мг до приблизно 200мг один раз на добу.

Взагалі кажучи, можна створювати комбінації згідно з цим винаходом шляхом добору дозування першого та другого компонентів відповідно до загального змісту вищенаведених рекомендацій.

Перевага віддається таким значенням масового співвідношення оланзапін/флуоксетин:

1/5

6/25

12,5/25

25/50

17,5/50

25/75

Комбіновану терапію згідно з цим винаходом можна проводити шляхом вживання першого компоненту разом з другим компонентом будь-яким способом, що забезпечує ефективні рівні концентрацій одночасно обох компонентів в організмі. Усі сполуки, яких стосується винахід, можуть вживатися перорально, і їх звичайно призначають перорально; таким чином, перевага віддається пероральному вживанню комбінації лікарських засобів. Ці засоби можна вживати спільно, у вигляді дозованих одиничних форм, або нарізно.

Проте, пероральне вживання не є єдиним способом вживання і навіть не єдиним способом вживання, якому віддається перевага. Наприклад, для пацієнтів, які схильні забувати приймати ліки або відмовляються від їх перорального вживання, може бути бажаним черезшкірне введення препаратів. Один з лікарських засобів може вживатися одним способом, наприклад, перорально, а інші можна вводити черезшкірним способом, підшкірно, внутрішньовенно, внутрішньом'язово, назальним або ректальним шляхами, залежно від конкретних обставин. Спосіб введення можна варіювати будь-яким чином з урахуванням фізичних властивостей лікарських засобів і питань зручності для пацієнта й медика.

Комбінацію препаратів можна вживати у вигляді єдиної фармацевтичної композиції, отже, фармацевтичні композиції, що містять обидва компоненти, складають важливий аспект цього винаходу. Такі композиції можуть мати будь-яку фізичну форму, прийнятну з фармацевтичної точки зору, але особлива перевага віддається фармацевтичним композиціям, придатним для перорального вживання. Такі комбіновані фармацевтичні композиції містять ефективну кількість кожного з компонентів, при цьому така ефективна кількість співвідноситься з добовою дозою сполук, що їх слід вживати. Кожна з одиниць дозування комбінованої композиції може містити добові дози всіх сполук або ж може містити певну частку добових доз, наприклад, третину їх. В альтернативних варіантах одиниця дозування може містити всю добову дозу одної зі сполук і певну частку дози інших сполук. В таких випадках пацієнт має вживати щоденно одну таку комбіновану одиницю дозування і одну або кілька одиниць, що містять тільки інші сполуки. Кількості кожного з лікарських засобів, які мають міститися в кожній одиниці дозування, залежить від характеристик засобів, вибраних для терапії, та інших факторів, наприклад, від показань для застосування комбінованої терапії.

Інертні інгредієнти та спосіб виготовлення комбінованих фармацевтичних композицій відомі в практиці, за винятком того, що в них мають бути присутні комбінації згідно з цим винаходом. Можна застосовувати звичайні способи виготовлення, широко використовувані в фармацевтичній практиці. Можна використовувати всі відомі типи лікарських форм, в тому числі таблетки, таблетки для розжовування, капсули, розчини, розчини для парентерального введення, назальні аерозолі або порошки, пастилки, свічки, пластирі для черезшкірного введення та суспензії. Як правило, загальний вміст активних сполук у композиції складає від приблизно 0,5% до приблизно 50%, залежно від бажаної дози та типу композиції. Найкраще, проте, визначати кількість активних сполук як ефективну кількість, тобто кількість кожної сполуки, яка забезпечує введення бажаної дози і організм пацієнта, який потребує такого лікування. Активність комбінацій не залежить від природи композиції, таким чином, добір та виготовлення лікарських форм диктуються тільки міркуваннями зручності та економічності. Будь-яка з комбінацій може бути виготовлена у вигляді будь-якої бажаної лікарської форми. Нижче розглянуто деякі композиції та деякі типові способи виготовлення.

Капсули виготовляють шляхом змішування сполуки з відповідним розріджувачем та дозування відповідної кількості суміші у капсули. До звичайних розріджувачів належать інертні порошкові речовини, наприклад, численні різновиди крохмалю, порошкова целюлоза, зокрема, кристалічна та мікрокристалічна целюлоза, цукри, наприклад, фруктоза, маніт і сахароза, борошно та інші їстівні порошкові речовини.

Таблетки виготовляють способом прямого пресування, гранулювання у вологому стані або сухого гранулювання. До їхнього складу звичайно входять розріджувачі, в'язучі агенти, змашувальні агенти та агенти, що сприяють розпаданню таблеток (дезінтегратори), а також активна сполука. До типових розріджувачів належать, наприклад, різні види крохмалю, лактоза, маніт, каолін, фосфат або сульфат кальцію, неорганічні солі, наприклад, хлорид натрію, і порошковий цукор. Корисними є також порошкові похідні целюлози. До типових в'язучих компонентів таблеток належать такі речовини, як крохмаль, желатин і цукри, наприклад, лактоза, фруктоза, глюкоза тощо. Придатні також природні та синтетичні смоли, в тому числі гуміарабік, альгінати, метилцелюлоза, полівінілпіролідін тощо. В'язучими можуть бути також поліетиленгліколь, етилцелюлоза та воски.

Змашувальний агент необхідно вводити в таблетки для запобігання приставання таблетки та пуансону до стінки прес-форми. Змашувальний агент вибирають з-поміж твердих речовин з низьким коефіцієнтом тертя, як, наприклад, тальк, стеарати магнію та кальцію, стеаринова кислота і гідрогенізовані рослинні олії.

Дезінтеграторами таблеток є речовини, які при зволоженні набухають, спричиняючи розпадання таблеток та вивільнення активної сполуки. До них належать різні види крохмалю, глини, целюлози, альгіни та смоли. Більш конкретно, для цієї мети можна використовувати, наприклад, кукурудзяний та картопляний крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, деревинну целюлозу, порошкову природну губку, катіонообмінні смоли, альгінову кислоту, гуарову камедь, лимонну пульпу та карбоксиметилцелюлозу, а також лаурилсульфат натрію.

Для захисту активного інгредієнта від впливу сильноокислого середовища шлунку часто використовують ентеричні лікарські форми. Такі форми виготовляють шляхом покриття твердої дозованої форми плівкою полімеру, нерозчинного в кислотних середовищах, але розчинного в основних середовищах. Прикладами матеріалів таких плівок є ацетат-фталат целюлози, полівінілацетат-фталат, фталат гідроксипропіл-метилцелюлози та ацетат-сукцинат гідроксипропіл-метилцелюлози. Перевага віддається виготовленню

препаратів дулоксетину та комбінацій, що містять дулоксетин, у вигляді ентеричних лікарських форм, а більша перевага - їх виготовленню у вигляді ентеричних пілюль.

Ентеричною лікарською формою дулоксетину, якій віддається перевага, є пілюля, що містить а) ядро, яке складається з дулоксетину та фармацевтично прийнятного наповнювача; b) необов'язкового розділювального шару; c) ентеричного шару, що містить ацетат-сукцинат гідроксипропіл-метилцелюлози та фармацевтично прийнятний наповнювач; d) необов'язковий покривний шар. Така ентерична лікарська форма [описана в патенті США №5,508,276], який включено до цього опису в повному обсязі за посиланням.

Таблетки часто покривають шаром цукру як смакової домішки та ущільнювача. Активні сполуки можуть бути також введені у таблетки для розжовування з використанням у композиції великої кількості приємної на смак речовини, наприклад, маніту, згідно з сучасною широко розповсюдженою практикою. В сучасній практиці часто застосовуються також швидкорозчинні таблетовані лікарські форми, які забезпечують вживання пацієнтом дозованої форми і усувають труднощі, пов'язані з ковтанням твердих предметів, що непокоїть деяких пацієнтів.

В разі потреби вживання комбінації у формі свічок для виготовлення останніх можна використати відомі основи. Традиційною основою для свічок є масло какао, яке може бути модифіковане шляхом добавлення воску з метою незначного підвищення температури плавлення. Широко застосовуються також основи свічок, що змішуються з водою, зокрема, поліетиленгліколі різної молекулярної маси.

Останнім часом велику популярність здобули пластирі для черезшкірного введення лікарських засобів. Як правило, вони містять смолоподібну композицію, в якій розчиняється повністю або частково лікарський засіб і яку приводять у контакт зі шкірою за допомогою плівки, що захищає композицію. За останні роки в цій області з'явилися численні патенти. Використовують також інші, більш складні форми пластирів, зокрема, пластирі, які мають мембрану з численними наскрізними порами, через які лікарський засіб проходить під впливом осмотичного тиску.

Нижче наведено типові рецептури лікарських форм для інформування фармацевта.

Лікарська форма 1

Тверді желатинові капсули виготовляють з використанням таких інгредієнтів:

	Кількість, мг/капсулу
Оланзапін	25мг
Флуоксетин гідрохлорид, рацемат	20
Крохмаль, висушений	150
Стеарат магнію	10
Разом	210мг

Лікарська форма 2

Таблетки виготовляють з використанням таких інгредієнтів:

	Кількість, мг/таблетку
Оланзапін	10
Флуоксетин гідрохлорид, рацемат	10
Целюлоза мікрокристалічна	275
Діоксид кремнію, високодисперсний	10
Стеаринова кислота	5
Разом	310мг

Компоненти змішують і пресують у таблетки масою по 465мг кожна.

Лікарська форма 3

Готують аерозольний розчин, що містить такі компоненти:

	Маса
Рисперидон	5мг
(+)-Дулоксетин, гідрохлорид	10
Етанол	25,75
Фреон 22 (хлордифторметан)	60,00
Разом	100,75мг

Активну сполуку змішують з етанолом і суміш додають до частини фреону 22, охолоджують до -30°C і переносять у пристрій для заповнення. Потім необхідну кількість подають у контейнер з неіржавіючої сталі і розбавляють залишком фреону, після чого на контейнері монтують клапан.

Лікарська форма 4

Таблетки зі вмістом активного інгредієнта 80мг у кожній виготовляють, як описано нижче:

Сертиндол	60мг
(+)-Дулоксетин, гідрохлорид	20мг
Крохмаль	30мг
Мікрокристалічна целюлоза	20мг
Полівінілпіролідон (10%-ний водний розчин)	4мг
Карбоксиметилований крохмаль, натрієвий	4,5мг
Стеарат магнію	0,5мг
Тальк	1мг
Разом	140мг

Активний інгредієнт, крохмаль і целюлозу пропускають через сито 45 меш за стандартом США (розмір отворів 0,35мм) і ретельно змішують. З одержаним порошком змішують водний розчин полівінілпіролідону і пропускають одержану суміш через сито 14 меш за стандартом США (розмір отворів 1,41мм). Одержані таким чином гранули сушать при 50°C і пропускають через сито 18 меш за стандартом США (розмір отворів 1,00мм). Потім до гранул додають натрієвий карбоксиметилований крохмаль, стеарат магнію й тальк, попередньо пропущені через сито 60 меш за стандартом США (розмір отворів 0,25мм), і після змішування пресують масу на таблет-пресі, одержуючи таблетки масою по 170мг кожна.

Лікарська форма 5

Капсули зі вмістом 130мг активного інгредієнту в кожній виготовляють, як описано нижче:

Кветіапін	70мг
Флуоксетин гідрохлорид, рацемат	30мг
Крохмаль	39мг
Мікрокристалічна целюлоза	39мг
Стеарат магнію	2мг
Разом	180мг

Активний інгредієнт, целюлозу, крохмаль і стеарат магнію змішують, пропускають через сито 45 меш за стандартом США (розмір отворів 0,35мм) і фасують суміш у тверді желатинові капсули по 250мг у кожну.

Лікарська форма 6

Свічки зі вмістом 45мг активного інгредієнту в кожній виготовляють, як описано нижче:

Зипрасидон	75мг
(+)-Дулоксетин, гідрохлорид	5мг
Гліцерида насичених жирних кислот	2000мг
Разом	2080мг

Активний інгредієнт пропускають через сито 60 меш за стандартом США (розмір отворів 0,25мм) і суспендують у гліцеридах насичених жирних кислот, попередньо розплавлених з використанням мінімальної необхідної кількості тепла. Потім суміш розливають у форми для свічок номінальною місткістю 2г і дають охолонути.

Лікарська форма 7

Суспензію зі вмістом активного інгредієнта 70мг у дозі 5мл виготовляють, як описано нижче:

Оланзапін	20мг
Сертралін	100мг
Натрієва карбоксиметилцелюлоза	50мг
Сироп	1,25мл
Розчин бензойної кислоти	0,10мл
Смакова домішка	за потребою
Барвник	за потребою
Вода очищена до загального об'єму	5мл

Активний інгредієнт пропускають через сито 45 меш за стандартом США (розмір отворів 0,35 мм) і змішують з натрієвою карбоксиметилцелюлозою та сиропом до одержання однорідної пасти. Додають при перемішуванні розчин бензойної кислоти, смакову домішку та барвник, розбавлені частиною води. Потім додають воду у кількості, необхідній для забезпечення потрібного об'єму.

Лікарська форма 8

Лікарську форму для внутрішньовенного введення виготовляють, як описано нижче:

Оланзапін	20мг
Пароксетин	25мг
Ізотонічний сольовий розчин	1000мл
Переваги винаходу	

Цей винахід забезпечує перевагу, яка полягає в лікуванні резистентної депресії або депресії, що лише частково піддається лікуванню, атиповими антипсихотиками без супроводжуючого збільшення маси тіла, яке, як правило, спостерігається при такому лікуванні, що є значним та несподіваним позитивним ефектом для пацієнта. Крім того, цей винахід забезпечує підсилення ефекту підвищення концентрації допаміну та/або норепінефрину, що спостерігається внаслідок вживання першого компонента, в результаті вживання другого компонента.

Крім того, можна очікувати, що вивільнення допаміну в префронтальній корі мозку у сполученні з антагонізмом рецепторів 5-HT₂ та/або 5-HT₃, послаблює порушення в сексуальній функції, яке звичайно пов'язане з вживанням антидепресантів, наприклад, селективних інгібіторів повторного засвоєння серотоніну. Крім того, виходячи з фармакологічних характеристик нової комбінації препаратів, можна сподіватися на зменшення частоти та інтенсивності побічних ефектів, звичайно пов'язаних із вживанням селективних інгібіторів повторного засвоєння серотоніну, наприклад, нудоти, блювання, проносу, безсоння, зміни маси тіла, головного болю та/або збудження.

Випробування мікродіалізу моноамінів

Пацюкам лінії Спраг-Довлі (Sprague-Dawley), одержаним від фірм "Гарлан"(Harlan) або "Чарльз Рівер"(Charles River), з масою тіла 270-300г після анестезії хлоралгідратом і пентобарбіталом (170мг/кг і 36мг/кг внутрішньочеревинно в 30%-ному пропіленгліколі, 14%-ному етанолі) хірургічно імплантували зонди для випробування мікродіалізу [дивись Перрі та Фуллер, "Вплив флуоксетину на концентрацію серотоніну та допаміну в гіпоталамусі пацюків після введення флуоксетину в комбінації з L-5-гідрокситриптофаном" - Perry and Fuller, Life Sci. 50, 1683-90 (1992)]. Для одностороннього введення зонда в точку гіпоталамуса з координатами: ростральною 1,5мм, латеральною 1,3мм, вентральною 9,0мм [Паксинос і Уотсон - Paxinos and Watson, 1986] використовували стереотаксичний прилад Давіда Корфа (David Kopf). Після 48-годинного відновлювального періоду пацюків поміщали у пластикову посудину великої місткості, обладнану шарнірною системою для введення рідини (система CMA/120 для тварин, що вільно рухаються, фірма "Байоаналітикл Системз" - Bioanalytical Systems, West Lafayette, IN). Через зонд пропускали зі швидкістю 1,0мл/хв. профільтровану штучну спинномозкову рідину (CMP) (150мМ NaCl, 3,0мМ KCl, 1,7мМ CaCl₂, 0,9мМ MgCl₂). Вихідна лінія діалізату була приєднана до 10-ходового крана рідинного хроматографа з дозувальною петлею місткістю 20мл. В кінці кожного 30-хвилинного періоду відбирання проби діалізат із дозувальної петлі вводили в аналітичну колонку (сорбент Spherisorb 3м ODS2, 2×150мм, фірма Keystone Scientific).

Кількість моноамінів визначали за способом, описаним Перрі та Фуллером (1992). Діалізат, зібраний у дозувальній петлі місткістю 20мл, аналізували на присутність 5-гідрокситриптофану (5-HT), норепінефрину (NE) і допаміну (DA). Пробу об'ємом 20мл вводили в колонку з рухомою фазою, яка забезпечувала розділення

NE, DA і 5-HT: 75мМ ацетату калію, 0,5мМ етилендіамінтетраоцтової кислоти, 1,4мМ октансульфонату натрію і 8% метанолу, рН4,9. Рухому фазу подавали в колонку для розділення амінів насосом з програмуванням швидкості потоку при початковій швидкості 0,2мл/хв., яку через 5 хвилин збільшували до 0,3мл/хв. з подальшим зменшенням до 0,2мл/хв. через 26 хвилин; загальна тривалість розділення 30 хвилин. Програмування швидкості потоку використовували з метою елюювання 5-HT за 25 хвилин. Електрохімічний детектор (фірма EG&G, модель 400) працював при потенціалі 400мВ і чутливості 0,2нА/В. Фоновий рівень вимірювали щонайменше за 90 хвилин до введення випробовуваних сполук. Лікарські засоби для введення в бажаних дозах готували у вигляді розчинів у деіонізованій воді (об'єм 0,25-0,3мл).

Клінічні випробування

Ефективність способів згідно з цим винаходом при лікуванні резистентної депресії або прискорення початку лікування депресії було продемонстровано в клінічних випробуваннях. В одному такому дослідженні 28 пацієнтів з діагнозом глибокої резистентної депресії (при двох контрольних групах) випадковим способом були поділені на три групи, які на протязі 8 тижнів лікували одним з трьох способів: (1) флуоксетин (20-60мг/добу) і плацебо; (2) оланзапін (5-20мг/добу) і плацебо; і (3) флуоксетин плюс оланзапін (відповідно 20-60мг/добу і 5-20мг/добу). Ефективність лікування оцінювали за показниками по шкалі HAMD-21 [дивись Гамільтон - M. Hamilton, Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 1960. 23:56-62; M. Hamilton, "Розроблення шкали оцінки для первинної депресії", British Journal of Social and Clinical Psychology, 1967; 6:278-296]; за шкалою Монгомері-Асберга для оцінки депресії (MADRS) [S.A. Montgomery, M. Asberg, "Нова шкала депресії, чутлива до змін", British Journal of Psychiatry 1979; 134:382-389]; і за глобальним клінічним враженням (CGI) - шкалою оцінки тяжкості депресії [дивись W. Guy, ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised Ed., US Dept. Of Health, Education and Welfare, Bethesda, MD, 1976]. Група хворих, яка одержувала комбінацію оланзапіну з флуоксетином, показала вищий ступінь покращення стану за сумою балів як по шкалі HAMD-21, так і по MADRS у порівнянні з групами, які одержували монотерапію. Використання цієї комбінації дало також збільшення ступеню реакції (тобто покращення на 50% або вище порівняно з базовим рівнем). Аналогічні результати було отримано також за шкалою CGI.

Антидепресивний ефект комбінації оланзапіну з флуоксетином спостерігався максимум через сім діб після початку лікування. Цей проміжок значно коротше, ніж при монотерапії з застосуванням тільки інгібітора повторного засвоєння серотоніну. Суттєвих негативних наслідків взаємодії між антипсихотиком і інгібітором повторного засвоєння серотоніну не виявлено.