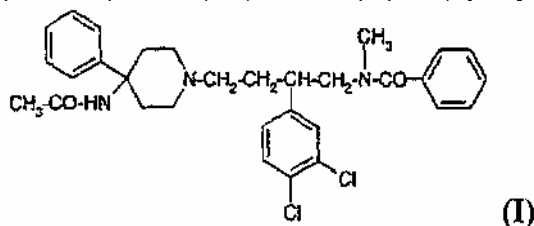


Представлений винахід стосується нового використання саредутанту.

Саредутант є міжнародною непатентованою назвою (I.N.N.) (S)-(-)-N-метил-N-[4-(4-ацетиламіно-4-фенілпіперид-1-ил)-2-(3,4-дихлор-феніл)бутил]бензамідом, формули:



Цю сполуку та її фармацевтично прийнятні солі описано у патенті EP 0 474 561 B1 та у патенті US 5 236 921.

Ці сполуки описані як антагоністи рецепторів нейрокініну A і можуть бути корисними при будь-яких залежних від нейрокініну патологіях, а точніше при нейрогенних запаленнях респіраторних шляхів. Ці сполуки також описані як потужні та селективні непептидні антагоністи рецепторів NK₂ рецепторів нейрокініну A (Life Sciences, 1992, 50.(15), PL101-PL106).

Зараз виявлено, що саредутант та його фармацевтично прийнятні солі є корисними при лікуванні або попередженні значних депресивних розладів.

Отже, згідно з одним з його аспектів, метою представленого винаходу є використання саредутанту та його фармацевтично прийнятних солей для виготовлення медичних продуктів, що є корисними при лікуванні або попередженні значних депресивних розладів.

Саредутант та його фармацевтично прийнятні солі-виготовляють згідно зі способом, описаним у патенті EP 0 474 561 B1 або у патенті EP 0 698 601 B1.

Солі сполуки формули (I) є солями із звичайними фармацевтично прийнятними неорганічними чи органічними кислотами, так як гідрохлоридом, гідробромідом, сульфатом, гідросульфатом, дигідрофосфатом, метансульфонатом, метилсульфатом, ацетатом, оксалатом, малеатом, фумаратом, сукцинатом, 2-нафталін-сульфонатом, глюконатом, цитратом, ізетіонатом, бензолсульфонатом або пара-толуолсульфонатом.

Для їх використання як медичних продуктів, сполуку формули (I) та її фармацевтично прийнятні солі звичайно застосовують як разові дози. Вказані разові дози переважно сформовані у фармацевтичні композиції, в яких активний інгредієнт змішаний з фармацевтичним ексципієнтом. У фармацевтичних композиціях представленого винаходу для перорального, сублінгвального, інгаляційного, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, трансдермального, локального або ректального застосування, активний інгредієнт, поодиноці або у комбінації з іншим активним інгредієнтом, можна застосовувати у разовій формі застосування, змішаним зі звичайними фармацевтичними носіями, до тварин та людини. Прийнятні разові форми застосування включають такі пероральні форми, як таблетки, жевальні капсули, порошки, гранули та пероральні розчини або суспензії, форми для сублінгвального та букального застосування, аерозолі, форми для локального застосування, імпланти, форми для підшкірного, трансдермального, внутрішньом'язового, внутрішньовенного або інтраназального застосування та форми для ректального застосування.

Добова доза сполуки формули (I) складає 0,05-5мг/кг, переважно 1-2,5мг/кг, краще 2-2,5мг/кг, при застосуванні одним або більше прийомами. Сполука формули (I) та її солі звичайно сформовані у дозовану одиницю, що містить 2,5-500мг, переважно 50-250мг, а краще 100-250мг, активного інгредієнту на дозовану одиницю при застосуванні одним або більше прийомами при тому ж часі, згідно з необхідністю. Хоча ці дози є прикладами середніх, можуть бути особливі випадки, в яких прийнятними є вищі чи нижчі дози, такі дози також формують частину винаходу. Згідно зі звичайною практикою, дозу, що є прийнятною для кожного пацієнта визначає доктор згідно зі способом застосування, віком, масою та сприйнятливостю вказаного пацієнта.

Коли тверду композицію виготовляють у формі таблеток, до мікронізованого або немікронізованого активного інгредієнту додають фармацевтичний носій, який може бути містити такі розріджувачі, як, наприклад, лактоза, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль та такі формуючі добавки, як зв'язуючі (полівінілпіролідон, гідроксипропілметилцелюлоза, тощо.), ковзні засоби, як-то оксид силіцію, мастила, як-то стеарат магнію, стеаринова кислота, трибегенат гліцерину або стеарилфумарат натрію. Змочувальні засоби або ПАР, як-то лаурилсульфат натрію можна додавати для формування.

Таблетки можна виготовити різними способами: безпосереднє таблетування, суха грануляція, волога грануляція, плавлення нагріванням.

Таблетки можуть бути простими або покритими цукром (наприклад сахарозою) або покритими різними полімерами або іншими придатними матеріалами.

Таблетки можуть виявляти негайне, затримане або безперервне вивільнення за рахунок виготовлення полімерних матриць або використання певних полімерів у плівкових покриттях.

Препарат як жевальну капсулу отримують простим змішуванням активного інгредієнту з сухим фармацевтичним носієм (просте змішуванням, суха грануляція, волога грануляція або плавлення нагріванням), рідкими чи напівтвердими фармацевтичними носіями.

Жевальні капсули можуть бути м'якими чи твердими, та покритими плівкою чи інакше, для того щоб мати негайну, безперервну або затриману активність (наприклад за допомогою ентросоліюбильної форми).

Препарати у формі сиропу або еліксиру можуть містити активний інгредієнт разом з заміником цукру, краще малокалорійним, метилпарабеном та пропілпарабеном як антисептиками, а також посилювачем смаку та придатним барвником.

Вододиспергуємі порошки або гранули можуть містити активний інгредієнт як суміш з диспергаторами, змочувальними засобами або суспендувальними засобами, як-то полівінілпіролідон, а також з заміниками цукру або посилювачами смаку.

Для ректального застосування використовують супозиторії, які виготовляють зі зв'язуючими, що плавляться при ректальній температурі, наприклад масло какао або поліетиленгліколі.

Для парентерального або інтраназального застосування використовують водні суспензії, ізотонічні розчини солі або стерильні розчини для ін'єкцій, які містять фармакологічно сумісні диспергатори та/або солюбілізатори, наприклад пропіленгліколь або бутіленгліколь.

Отже, для виготовлення водного розчину для внутрішньовенних ін'єкцій, можливо використовувати такий співрозчинник як, наприклад, спирт, як-то етанол або гліколь, як-то поліетиленгліколь або пропіленгліколь, та гідрофільну ПАВ, як-то Tween® 80. Для виготовлення олійних розчинів для внутрішньом'язових ін'єкцій, активний інгредієнт можна розчинити тригліцеридом або гліцериновим естером.

Для локального застосування можна використовувати креми, мазі, гелі або краплі для очей.

Для трансдермального застосування, можна використовувати пластири у багат шаровій або резервуарній формі, в якій активний інгредієнт може бути у спиртовому розчині.

Для застосування інгаляцією використовують аерозолі, що містять, наприклад, триолеат сорбіту, олеїнову кислоту, а також трихлорфлуорметан, дихлорфлуорметан, дихлортетрафлуоретани або будь-який інший біологічно сумісний газуватий пропелент; можна використовувати також систему, що містить активний інгредієнт поодинокі або комбінований з ексципієнтом, у формі порошку.

Активний інгредієнт може також бути у формі комплексу з циклодекстрином, наприклад, α -, β - або γ -циклодекстрином, 2-гідроксипропіл- β -циклодекстрином або метил- β -циклодекстрином.

Активний інгредієнт можна також сформувати у формі мікрокапсул або мікрокульок, як варіант, з одним чи більше носіями або добавками.

Серед форм для безперервного вивільнення, які є корисними у випадку хронічного лікування, можна використовувати імпланти, які можна виготовити у формі суспензії в олії або у формі суспензії мікрокульок у ізотонічному середовищі.

Згідно з представленим винаходом, переважним є форми для перорального застосування.

Вплив саредутанту на значні депресивні розлади досліджували на пацієнтах віком 18-65 років. Пацієнти отримували саредутант перорально (300мг/добу) протягом приблизно шести тижнів.

Поліпшення при депресивному синдромі вимірювали за помітним зменшенням при підрахунку на шкалі Гамільтона, яка визначена M. Hamilton у J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr., 1960, 23, 56-62) та реєструванням вражень лікаря та пацієнта загалом.

У нижченаведених прикладах саредутант використано як моносукцинат.

ПРИКЛАД 1:

Желева капсула, що містить 25мг саредутанту,

саредутант (як основа)	25,0мг
------------------------	--------

лактоза моногідрат (200меш)	170мг
-----------------------------	-------

натрій-кроскармелоза	3,4мг
----------------------	-------

стеарат магнію	1,7мг
----------------	-------

очищена вода*	за потребою
---------------	-------------

для непрозорої білої желевої капсули розміру 3 заповненої до 170мг

* випарюють на сушарці після вологої грануляції.

ПРИКЛАД 2:

Желева капсула, що містить 100мг саредутанту.

саредутант (як основа)	25,0мг
------------------------	--------

лактоза моногідрат (200меш)	170мг
-----------------------------	-------

натрій-кроскармелоза	3,4мг
----------------------	-------

стеарат магнію	1,7мг
----------------	-------

очищена вода*	за потребою
---------------	-------------

для непрозорої білої желевої капсули розміру 3 заповненої до 170мг

* випарюють на сушарці після вологої грануляції.