



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92453 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/4704

A61K 31/496

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/357

A61K 31/423

A61K 31/53

A61K 31/55

A61K 33/00

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ КАРБОСТИРИЛУ ТА СТАБІЛІЗАТОРИ НАСТРОЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РОЗЛАДІВ НАСТРОЮ

1

2

(21) a200512389

(22) 19.05.2004

(24) 10.11.2010

(86) PCT/US2004/013308, 19.05.2004

(31) 60/473,378

(32) 23.05.2003

(33) US

(46) 10.11.2010, Бюл.№ 21, 2010 р.

(72) КІКУКІ ТЕЦУРО, JP, ІВАМОТО ТАРО, JP, ХІ-РОСЕ ЦУЙОШІ, JP

(73) ОЦУКА ФАРМАС'ЮТИКЕЛ КО., ЛТД., JP

(56) WO 02087590 A1, 07.11.2002

US 2003/0109546 A1, 12.06.2003

WO 0059489 A1, 09.12.1999

WO 03066039 A2, 14.08.2003

WO 9962522 A1, 09.12.1999

GORDON A. et al. / Mood stabilization and weight loss with topiramate // AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY. - June 1999- vol. 156, no. 6. - P.968 - 969

WO 9735584 A1, 02.10.1997

BALDESSARINI et al. / Hospital use of antipsychotic agents in 1989 and 1993: Stable dosing with decreased length of stay // AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY. - June 1995. - vol. 152, no. 7. - P.1038 - 1044

WO 03026659 A1, 03.04.2003

WO 02060423 A2, 08.08.2002

DELBELLO MELISSA P. et al. / A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania // JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY. - October 2002 (2002-10). - vol.41, no.10. - P.1216-1223

TOHEN MAURICIO ET AL. / Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment

of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy // ARCHIVES OF GENERAL PSYCHIATRY. - January 2002 (2002-01). - vol.59, no.1. - P.62-69

TARAZI FRANK I. et al. / Long-term effects of olanzapine, risperidone, and quetiapine on serotonin 1A, 2A and 2C receptors in rat forebrain regions // PSYCHOPHARMACOLOGY. - vol.161, no.3. - May 2002 (2002-05). - P.263-270

(57) 1. Фармацевтична композиція для лікування розладів настрою, яка містить принаймні одну сполуку, вибрану з групи, яка містить арипіпразол, дегідроаріпіпразол, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 або DCPD, у сполученні з принаймні одним стабілізатором настрою, вибраним з групи, яка містить карбамазепін, окскарбамазепін, зонісамід, ламотрагін, топірамат, габапентин, леветирacetам чи клоназепам або їх солі.

2. Композиція за п. 1, у якій принаймні одна сполука являє собою арипіпразол.

3. Композиція за п. 1, у якій принаймні одна сполука являє собою дегідроаріпіпразол, DM- 1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 або DCPD.

4. Композиція за п. 2, де арипіпразол являє собою безводні кристали арипіпразолу В.

5. Композиція за будь-яким з пунктів 1-4, яка додатково містить принаймні один фармацевтично прийнятний носій.

6. Композиція за будь-яким з пунктів 1-5 для застосування у лікуванні біполярного розладу. 7. Композиція за будь-яким з пунктів 1-5 для застосування у лікуванні манії.

8. Фармацевтична композиція для лікування розладів настрою, яка містить принаймні одну сполуку, вибрану з групи, яка містить арипіпразол, дегідроаріпіпразол, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-

(13) C2

(11) 92453

(19) UA

1454 або DCPD, у сполученні з принаймні одним стабілізатором настрою, вибраним з групи, яка містить літій, вальпроєву кислоту, дивальпроєкс натрію, або їх солі.

9. Композиція за п. 8, у якій принаймні одна сполука являє собою арипіразол, а принаймні один стабілізатор настрою являє собою літій.

10. Композиція за п. 8, у якій принаймні одна сполука являє собою дегідроаріпіразол, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 або DCPD, а принаймні один стабілізатор настрою являє собою літій.

11. Композиція за п. 9, у якій арипіразол являє собою безводні кристали арипіразолу В.

12. Композиція за п. 8, у якій принаймні одна сполука являє собою арипіразол, а принаймні один стабілізатор настрою являє собою вальпроєву кислоту або дивальпроєкс натрію.

13. Композиція за п. 8, у якій принаймні одна сполука являє собою дегідроаріпіразол, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 або DCPD, а принаймні один стабілізатор настрою являє собою вальпроєву кислоту або дивальпроєкс натрію.

14. Композиція за п. 12, у якій арипіразол являє собою безводні кристали арипіразолу В.

15. Композиція за будь-яким з пунктів 8-14, яка додатково містить принаймні один фармацевтично прийнятний носій.

16. Композиція за будь-яким з пунктів 8-15 для застосування у лікуванні біполярного розладу.

17. Композиція за будь-яким з пунктів 8-15 для застосування у лікуванні манії.

18. Застосування комбінації принаймні одної сполуки, вибраної з групи, що містить арипіразол, дегідроаріпіразол, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 або DCPD, з принаймні одним стабілізатором настрою, який вибраний з групи, що містить карбамазапін, окскарбамазапін, зонісамід, ламотригін, топірамат, габапентин, леветирацетам чи клоназепам, та їх солі для виготовлення лікарського засобу для застосування у способі лікування розладів настрою у пацієнтів, який включає в себе введення лікарського засобу у кількості, яка є ефективною для лікування розладів настрою у пацієнтів.

19. Застосування за пунктом 18, де принаймні одна сполука являє собою арипіразол.

20. Застосування за пунктом 18, де принаймні одна сполука являє собою дегідроаріпіразол, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 або DCPD.

21. Застосування за пунктом 19, де арипіразол являє собою безводні кристали арипіразолу В.

22. Застосування за будь-яким з пунктів 18-21, де введення є ефективним для лікування біполярних розладів.

23. Застосування за будь-яким з пунктів 18-21, де введення є ефективним для лікування манії.

24. Застосування за будь-яким з пунктів 18-21, де лікарський засіб додатково містить принаймні один фармацевтично прийнятний носій.

25. Застосування принаймні двох сполук для виготовлення двох лікарських засобів для застосування у способі лікування розладів настрою у пацієнтів, який включає в себе роздільне введення двох лікарських засобів, один з яких містить сполуку, вибрану з групи, що містить арипіразол, дегідро-

аріпіразол, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 або DCPD, а інший містить принаймні один стабілізатор настрою, вибраний з групи, що містить карбамазапін, окскарбамазапін, зонісамід, ламотригін, топірамат, габапентин, леветирацетам чи клоназепам або їх солі, де введення є ефективним для лікування розладів настрою у пацієнтів.

26. Застосування за пунктом 25, де принаймні одна сполука являє собою арипіразол.

27. Застосування за пунктом 25, де принаймні одна сполука являє собою дегідроаріпіразол, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 або DCPD.

28. Застосування за пунктом 26, де арипіразол являє собою безводні кристали арипіразолу В.

29. Застосування за будь-яким з пунктів 25-28, де введення є ефективним для лікування біполярних розладів.

30. Застосування за будь-яким з пунктів 25-28, де введення є ефективним для лікування манії.

31. Застосування за будь-яким з пунктів 25-28, де лікарський засіб додатково містить принаймні один фармацевтично прийнятний носій.

32. Застосування комбінації принаймні одної сполуки, вибраної з групи, що містить арипіразол, дегідроаріпіразол, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 або DCPD, та принаймні одного стабілізатора настрою, який вибраний з групи, що містить літій, вальпроєву кислоту, дивальпроєкс натрію та їх солі, для виготовлення лікарського засобу для застосування у способі лікування розладів настрою у пацієнтів, який включає в себе введення лікарського засобу у кількості, яка є ефективною для лікування розладів настрою у пацієнтів.

33. Застосування за пунктом 32, де принаймні одна сполука являє собою арипіразол, а принаймні один стабілізатор настрою являє собою літій.

34. Застосування за пунктом 32, де принаймні одна сполука являє собою дегідроаріпіразол, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 або DCPD, а принаймні один стабілізатор настрою являє собою літій.

35. Застосування за п. 33, де арипіразол являє собою безводні кристали арипіразолу В.

36. Застосування за пунктом 32, де принаймні одна сполука являє собою арипіразол, а принаймні один стабілізатор настрою являє собою вальпроєву кислоту, дивальпроєкс натрію або їх солі.

37. Застосування за пунктом 32, де принаймні одна сполука являє собою дегідроаріпіразол, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 або DCPD, а принаймні один стабілізатор настрою являє собою вальпроєву кислоту, дивальпроєкс натрію або їх солі.

38. Застосування за п. 36, де арипіразол являє собою безводні кристали арипіразолу В.

39. Застосування за будь-яким з пунктів 25-38, де введення є ефективним для лікування біполярних розладів.

40. Застосування за будь-яким з пунктів 25-38, де введення є ефективним для лікування манії.

41. Застосування за будь-яким з пунктів 25-38, де лікарський засіб додатково містить принаймні один фармацевтично прийнятний носій.

42. Застосування принаймні двох сполук для виготовлення двох лікарських засобів для застосування

ня у способі лікування розладів настрою у пацієнтів, який включає в себе роздільне введення двох лікарських засобів, один з яких містить сполуку, вибрану з групи, що містить арипіпразол, дегідроарипіпразол, DM-145 8, DM-1451, DM-1452, DM-1454 або DCPD, а інший містить принаймні один стабілізатор настрою, який вибраний з групи, що містить літій, вальпроєву кислоту, дивальпроєкс натрію та їх солі, де введення є ефективним для лікування розладів настрою у пацієнтів.

43. Застосування за пунктом 42, де принаймні одна сполука являє собою арипіпразол, а принаймні один стабілізатор настрою являє собою літій.

44. Застосування за пунктом 42, де принаймні одна сполука являє собою дегідроарипіпразол, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 або DCPD, а принаймні один стабілізатор настрою являє собою літій.

45. Застосування за п. 43, де арипіпразол являє собою безводні кристали арипіпразолу В.

46. Застосування за пунктом 42, де принаймні одна сполука являє собою арипіпразол, а принаймні один стабілізатор настрою являє собою вальпроєву кислоту, дивальпроєкс натрію або їх солі.

47. Застосування за пунктом 42, де принаймні одна сполука являє собою дегідроарипіпразол, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 або DCPD, а принаймні один стабілізатор настрою являє собою вальпроєву кислоту, дивальпроєкс натрію або їх солі.

48. Застосування за п. 46, де арипіпразол являє собою безводні кристали арипіпразолу В.

49. Застосування за будь-яким з пунктів 42-48, де введення є ефективним для лікування біполярних розладів.

50. Застосування за будь-яким з пунктів 42-48, де введення є ефективним для лікування манії.

51. Застосування за будь-яким з пунктів 42-48, де лікарський засіб додатково містить принаймні один фармацевтично прийнятний носій.

Цей винахід пропонує фармацевтичні композиції, які містять похідні карбостирілу, що діють як стабілізатори допамін-серотонінової системи у комбінації зі стабілізаторами настрою у фармацевтично прийнятному носії. Винахід пропонує способи лікування розладів настрою, наприклад, біполярного розладу з елементами психозу або без, манії або змішаних епізодів, з застосуванням композицій за винаходом або шляхом роздільного введення цих похідних карбостирілу та стабілізаторів настрою. До похідних карбостирілу в даному винаході належать, хоча винахід не обмежується ними, арипіпразол та його метаболіти, наприклад, дегідроарипіпразол. До стабілізаторів настрою даному винаході належать, хоча винахід не обмежується ними, літій, вальпроєва кислота, дивальпроєкс натрій, карбамазепін, окскарбамазепін, зонісамід, ламотрагін, топірамат, габапентин, леветирацетам та клоназепам.

Кількість людей, які страждають розладами настрою, наприклад, біполярним розладом з елементами психозу або без, маніями або змішаними епізодами, кожного року зростає з численних причин. З 50-х років розроблялися трициклічні антидепресанти (наприклад, іміпрамін, дезіпрамін, амітриптилін тощо), які інгібують повторне засвоєння моноаміну. Вони часто використовуються для лікування хворих, які страждають від розладів настрою. Однак ці ліки дають побічні ефекти, а саме сухість у роті, затуманення зору, дизурію, запор, невпевність при розпізнанні та інші внаслідок антихолінергічної активності; серцево-судинні побічні ефекти, наприклад, ортостатичну гіпотензію, тахікардію та подібні внаслідок антагоністичної активності щодо α 1-адренорецептора, а також побічні ефекти на зразок загальмованості, набуття зайвої ваги та подібних унаслідок антагоністичної активності щодо рецептора гістаміну-H1.

Хоча розлади настрою, наприклад, біполярний розлад з елементами психозу або без, манії або змішані епізоди, є різними хворобами, причини

яких досі не з'ясовані, цілком можливо, що аномалії моноамінергічної центральної нервової системи, спричинені серотоніном, норепінефрином, допаміном тощо, та аномалії різних гормонів та пептидів, а також різні стресори, є причинами депресій та всіляких розладів настрою (Кубота Ма-сахару та ін., Тінсьо сейсін іакурі" том 29, с. 891-899, (2000)). Тому застосовані стабілізатори настрою, як літій, вальпроєва кислота, дивальпроєкс натрій, карбамазепін, окскарбамазепін, зонісамід, ламотрагін, топірамат, габапентин, леветирацетам та клоназепам, не завжди виявляються ефективними для всіх хворих.

Пропонуються нові комбіновані терапії із застосуванням нетипових антипсихотичних ліків, як оланзапін або кветіапін, які є ліками від шизофренії, поряд із стабілізаторами настрою, як вальпроат, літій або дивальпроєкс ((Arch. Gen. Psychiatry, 2002 Jan. 59(1):62-69; J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002 Oct;41(10):1216-23.)).

Існують певні сумніви щодо безпечності наявних нетипових антипсихотичних ліків. Наприклад, клонзапін, оланзапін та кветіапін збільшують вагу тіла та підвищують ризик цукрового діабету (Newcomer, J. W. (Переклад під редакцією Аоба Анрі): Рінсьо сейсін якурі" т. 5, с. 911-925, (2002), Haupt, D. W. and Newcomer, J. W. (Переклад Фудзі Ясуо та Місава Фумінарі): Рінсьо сейсін якурі" т. 5, с. 1063-1082, (2002)). У Японії видано термінові попередження відносно випадків гіперглікемії, діабетичного кетоацидозу та діабетичної коми, спричинених оланзапіном та кветіапіном, де стверджується, що призначення цих ліків протипоказано хворим на цукровий діабет або тим, що мають цукровий діабет в анамнезі. Рісперидон підвищує рівні пролактину у сироватці, а у великих дозах дає екстрапірамідальні побічні ефекти. Зіспрасидон підвищує ризик гострої аритмії внаслідок подовженої дії кардіо-QTс. Клонзапін викликає агранулоцитоз, а тому його клінічне застосування суворо обмежене (van Kammen, D. P. (Переклад під

редакцією Мурасаку Міцуро) «Рінсьо сейсін якурі» т. 4, с. 483-492, (2001)).

Відповідно існує потреба у нових композиціях, корисних при лікуванні розладів настрою, зокрема, біполярного розладу з елементами психозу або без, маній або змішаних епізодів, які були б ефективними і водночас не малих побічних ефектів, пов'язаних з відомими сполуками.

Цей винахід вирішує зазначене завдання шляхом нових композицій та способів застосування цих композицій для лікування розладів настрою, зокрема, біполярного розладу, включаючи, але не обмежуючись цими, біполярного розладу I, біполярного розладу II, біполярного розладу з елементами психозу або без, маній, гострих маній, біполярної депресії та змішаних епізодів.

Цей винахід дає вирішення зазначених проблем та показує, що розлади настрою, як біполярний розлад та манію, можна ефективно лікувати шляхом введення хворим на такий розлад композиції, яка містить принаймні одне похідне карбостирілу, що є стабілізатором допамін-серотонінової системи, у сполученні з принаймні одним стабілізатором настрою, у фармацевтично прийнятному носії. Переважним похідним карбостирілу за цим винаходом у ролі стабілізатора допамін-серотонінової системи є аріпіпразол або його метаболіт. Іншим переважним похідним карбостирілу за цим винаходом у ролі стабілізатора допамін-серотонінової системи є метаболіт аріпіпразолу, відомий як дегідроаріпіпразол, або OPC-14857. Інші такі метаболіти аріпіпразолу, що охоплюються обсягом винаходу, наведені на фіг.8. Переважні метаболіти аріпіпразолу, наведені на фіг.8, мають такі позначення: OPC-14857, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 та DCPD.

Аріпіпразол, також відомий як 7-{4-[4-(2,3-діхлорфеніл)-1-піперазиніл]бутоксі}-3,4-дігідро-2(1H)-хінолінон, є карбостирілом і застосовується для лікування шизофренії (заявка JP-A-2-191256, патент США 5,006,528). Аріпіпразол також має назви 7-{4-[4-(2,3-діхлорфеніл)-1-піперазиніл]бутоксі}-3,4-дігідрокарбостиріл, Abilify, OPC-14597, OPC-31 та BMS-337039. Аріпіпразол має агоністичну активність щодо рецептора 5-HT_{1A} і є корисним при лікуванні всіляких депресій та стійких депресій, наприклад, ендогенної депресії, важкої депресії, меланхолії тощо (WO 02/060423A2; Jordan et al., Заявка США. 2002/0173513A1)). Аріпіпразол є активним агоністом рецепторів серотоніну та допаміну, діє як агоніст або частковий агоніст 5HT_{1A} серотоніну та агоніст або частковий агоніст рецептора D2 допаміну. Аріпіпразол стабілізує допамін-серотонінову систему. Метаболіти аріпіпразолу включені до обсягу цього винаходу. Один із таких метаболітів називається дегідроаріпіпразол. Інші метаболіти аріпіпразолу, що охоплюються цим винаходом, наведені на фіг.8. Переважні метаболіти на фіг.8 мають такі позначення: OPC-14857, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 та DCPD.

Принаймні одним стабілізатором настрою, що застосовується у цьому винаході, хоча перелік ними не вичерпується, є: літій, вальпроєва кислота, дівальпроєкс натрій, карбам азапін, окскарба-

мазапін, зонісамід, ламотригін, топірамат, габапентин, леветирацетам та клоназепам.

Нові композиції згідно з винаходом, що містять похідне карбостирілу як стабілізатор допамін-серотонінової системи та принаймні один стабілізатор настрою у фармацевтично прийнятному носії, можуть мати єдину випускную форму, наприклад, таблетку. Або ж похідне карбостирілу як стабілізатор допамін-серотонінової системи та принаймні один стабілізатор настрою можуть кожне мати окрему випускную форму, кожна у фармацевтично прийнятному носії. Ці композиції надаються хворим на розлад настрою, наприклад, біполярний розлад або манію, у дозах та за режимом, потрібними для ефективного лікування розладів настрою.

Відповідно завданням винаходу є створення композиції, придатної для лікування розладів настрою.

Завданням винаходу є створення композиції, придатної для лікування розладів настрою, зокрема, біполярного розладу.

Завданням винаходу є створення композиції, придатної для лікування розладів настрою, зокрема, манії.

Далі, завданням винаходу є створення композиції, яка містить похідне карбостирілу в якості стабілізатора допамін-серотонінової системи та принаймні один стабілізатор настрою у фармацевтично прийнятному носії.

Ще одним завданням винаходу є створення композиції, яка містить похідне карбостирілу в якості стабілізатора допамін-серотонінової системи та принаймні один стабілізатор настрою у фармацевтично прийнятному носії, де похідним карбостирілу є аріпіпразол або його метаболіт.

Ще одним завданням винаходу є створення композиції, яка містить похідне карбостирілу в якості стабілізатора допамін-серотонінової системи та принаймні один стабілізатор настрою, де похідним карбостирілу в якості стабілізатора допамін-серотонінової системи є метаболіт аріпіпразолу OPC-14857, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 або DCPD.

Ще одним завданням винаходу є створення композиції, яка містить похідне карбостирілу в якості стабілізатора допамін-серотонінової системи та принаймні один стабілізатор настрою у фармацевтично прийнятному носії, де похідним карбостирілу є дегідроаріпіпразол.

Завданням винаходу є створення способу лікування розладу настрою.

Завданням винаходу є створення способу лікування розладу настрою, де розладом настрою є біполярний розлад.

Завданням винаходу є створення способу лікування розладу настрою, де розладом настрою є манія.

Ще одним завданням винаходу є створення способу лікування розладу настрою шляхом введення хворому на розлад настрою композиції, яка містить похідне карбостирілу в якості стабілізатора допамін-серотонінової системи та принаймні один стабілізатор настрою у фармацевтично прийнятному носії.

Ще одним завданням винаходу є створення

способу лікування розладу настрою шляхом введення хворому на розлад настрою композиції, яка містить похідне карбостирілу в якості стабілізатора допамін-серотонінової системи у фармацевційно прийнятному носії, та композиції, яка містить принаймні один стабілізатор настрою у фармацевційно прийнятному носії.

Ще одним завданням винаходу є створення способу лікування розладу настрою шляхом введення хворому на розлад настрою композиції, яка містить разом похідне карбостирілу в якості стабілізатора допамін-серотонінової системи та принаймні один стабілізатор настрою у фармацевційно прийнятному носії, де похідним карбостирілу є аріпіпразол або його метаболіт.

Ще одним завданням винаходу є створення способу лікування розладу настрою шляхом введення хворому на розлад настрою композиції, яка містить похідне карбостирілу в якості стабілізатора допамін-серотонінової системи у фармацевційно прийнятному носії, причому похідним карбостирілу є аріпіпразол або його метаболіт, та композиції, яка містить принаймні один стабілізатор настрою у фармацевційно прийнятному носії.

Ще одним завданням винаходу є створення способу лікування розладу настрою шляхом введення хворому на розлад настрою композиції, яка містить разом похідне карбостирілу в якості стабілізатора допамін-серотонінової системи та принаймні один стабілізатор настрою у фармацевційно прийнятному носії, де похідним карбостирілу є метаболіт аріпіпразолу, а саме дегідроаріпіпразол (OPC-14857), DM-1458, DM-145I, DM-1452, DM-1454a6o DCPD.

Ще одним завданням винаходу є створення способу лікування розладу настрою шляхом введення хворому на розлад настрою композиції, яка містить похідне карбостирілу в якості стабілізатора допамін-серотонінової системи у фармацевційно прийнятному носії, причому похідним карбостирілу є метаболіт аріпіпразолу, а саме дегідроаріпіпразол (OPC-14857), DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 або DCPD, та композиції, яка містить принаймні один стабілізатор настрою у фармацевційно прийнятному носії.

Ще одним завданням винаходу є створення способу лікування розладу настрою шляхом введення хворому на розлад настрою композиції, яка містить похідне карбостирілу в якості стабілізатора допамін-серотонінової системи та принаймні один стабілізатор настрою у фармацевційно прийнятному носії, де розладом настрою є біполярний розлад.

Ще одним завданням винаходу є створення способу лікування розладу настрою шляхом введення хворому на розлад настрою композиції, яка містить похідне карбостирілу в якості стабілізатора допамін-серотонінової системи та композицію, яка містить принаймні один стабілізатор настрою у фармацевційно прийнятному носії, де розладом настрою є біполярний розлад.

Ще одним завданням винаходу є створення способу лікування розладу настрою шляхом введення хворому на розлад настрою композиції, яка містить похідне карбостирілу в якості стабілізатора допамін-серотонінової системи та принаймні один

стабілізатор настрою у фармацевційно прийнятному носії, де розладом настрою є манія.

Ще одним завданням винаходу є створення способу лікування розладу настрою шляхом введення хворому на розлад настрою композиції, яка містить похідне карбостирілу в якості стабілізатора допамін-серотонінової системи та композицію у фармацевційно прийнятному носії, яка містить принаймні один стабілізатор настрою у фармацевційно прийнятному носії, де розладом настрою є манія.

Наступним завданням винаходу є створення способу лікування розладу настрою шляхом введення хворому на розлад настрою композиції, яка містить похідне карбостирілу в якості стабілізатора допамін-серотонінової системи та принаймні один стабілізатор настрою у фармацевційно прийнятному носії.

Далі, завданням винаходу є створення способу лікування розладу настрою шляхом окремого введення хворому на розлад настрою композиції, яка містить похідне карбостирілу в якості стабілізатора допамін-серотонінової системи у фармацевційно прийнятному носії, та композиції, яка містить принаймні один стабілізатор настрою у фармацевційно прийнятному носії.

Ще одне завдання винаходу полягає у створенні способу лікування розладу настрою шляхом введення хворому на розлад настрою композиції, яка містить похідне карбостирілу в якості стабілізатора допамін-серотонінової системи та принаймні один стабілізатор настрою разом із фармацевційно прийнятним носієм, у якому похідне карбостирілу являє собою аріпіпразол або його метаболіт.

Також завдання винаходу полягає у створенні способу лікування розладу настрою шляхом введення хворому на розлад настрою композиції, яка містить похідне карбостирілу в якості стабілізатора допамін-серотонінової системи та принаймні один стабілізатор настрою у фармацевційно прийнятному носії, у якому похідним карбостирілу є метаболіт аріпіпразолу, а саме OPC-14857, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 або DCPD.

Ці та інші завдання, переваги та шляхи застосування винаходу стануть зрозумілими для фахівця після ознайомлення з наступним докладним описом переважних варіантів здійснення та форми винаходу, що додається.

Короткий опис креслень

Фіг. 1 - термограма термогравіметричного / диференційного термічного аналізу гідрату А аріпіпразолу, одержаного за посилальним прикладом 4.

Фіг. 2 - ^1H -ЯМР спектр (DMSO- d_6 , TMS) гідрату А аріпіпразолу, одержаного за посилальним прикладом 4.

Фіг. 3 - діаграма порошкової рентгено дифракційної картини гідрату А аріпіпразолу, одержаного за посилальним прикладом 4.

Фіг. 4 - ^1H -ЯМР спектр (DMSO- d_6 , TMS) безводних кристалів В аріпіпразолу, одержаних за прикладом 1.

Фіг. 5 - діаграма порошкової рентгенодифракційної картини безводних кристалів В аріпіпразолу, одержаних за прикладом 1.

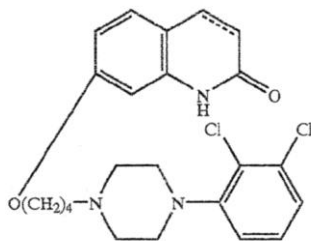
Фіг. 6 - термограма термогравіметричного / диференційного термічного аналізу гідрату аріпіпразолу, одержаного за посилальним прикладом 3.

Фіг.7 - діаграма порошкової рентгенодифракційної картини гідрату аріпіпразолу, одержаного за посилальним прикладом 3.

Фіг.8 схематично представляє хімічні структури аріпіпразолу та його метаболітів. Деякі метаболіти можна одержати іншими можливими шляхами: наприклад, DM-1431 можна створити N-деалкілюванням DM-1451 та DM-1459.

Фармаційна композиція згідно з винаходом містить перший компонент, що являє собою похідне карбостирілу в якості стабілізатора допамін-серотонінової системи, та другий компонент, яким є стабілізатор настрою, у фармаційно прийнятному носії. Фармаційні композиції за винаходом придатні до лікування розладів настрою, включаючи біполярні розлади та манії.

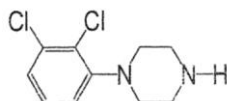
Фармаційна композиція: перший компонент Перший компонент являє собою похідне карбостирілу в якості стабілізатора допамін-серотонінової системи. Таке похідне карбостирілу діє як агоніст або частковий агоніст на деякі рецептори серотоніну та деякі рецептори допаміну, переважно як агоніст або частковий агоніст рецептора серотоніну 5HT_{1A} та агоніст або частковий агоніст рецептора допаміну D₂. Похідні карбостирілу описані у патенті США 5,006,528 та опублікованій заявці США 2002/0173513A1. В одному з варіантів цього винаходу використовуються похідні карбостирілу, представлені наступною формулою (1):



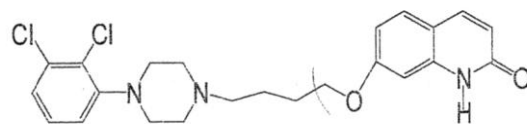
де вуглець-вуглецевий зв'язок між 3 та 4 позиціями у карбостирільному каркасі являє собою простий або подвійний зв'язок.

У переважному варіанті здійснення винаходу це похідне карбостирілу діє як агоніст або частковий агоніст на рецептор 5HT_{1A} серотоніну і як агоніст або частковий агоніст на рецептор D₂ допаміну. В іншому переважному варіанті похідне карбостирілу, що має використовуватися як перший компонент за винаходом, являє собою аріпіпразол або його метаболічне похідне. Метаболічним похідним аріпіпразолу є, у невичерпному переліку, дегідроаріпіпразол, званий також OPC-14857. Іншими метаболічними похідними аріпіпразолу є, у невичерпному переліку, хімічні структури, наведені на фіг.8, а саме OPC-14857, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 та DCPD.

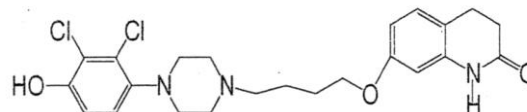
Нижче наводяться структури та назви метаболітів аріпіпразолу, зазначених на фіг.8.



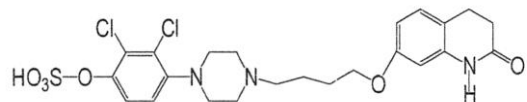
DCPD: 1-(2,3-діхлорфеніл)піперазин та N-2,3-діхлорфенілпіперазин



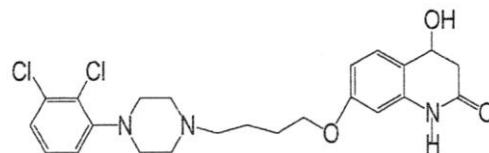
DM-14S57, OPC-14857: 7-(4-(2,3-діхлорфеніл)-1-піперазиніл)бутоксі-2-(1H)-хінолінон, інакше званий дегідроаріпіпразол



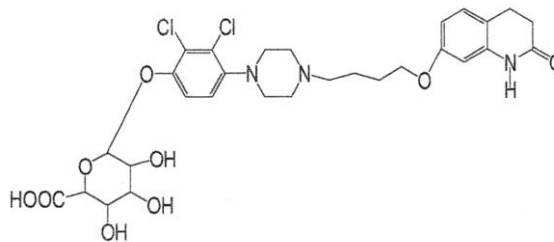
DM-1451: 7-(4-(2,3-діхлор-4-гідроксифеніл)-1-піперазиніл)бутоксі-3,4-дігідро-2-(1H)-хінолінон та гідроксіаріпіпразол



DM-1458: 2,3-діхлор-4-(4-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілоксі)-бутил)-піперазин-1-іл-феніл сульфат та сульфатований гідроксіаріпіпразол



DM-1452: 7-(4-[4-(2,3-діхлорфеніл)-1-піперазиніл]бутоксі)-3,4-дігідро-4-гідроксі-2-(1H)-хінолінон та бензилгідроксіаріпіпразол



DM-1454: DM-1454 - це глюкуронид DM-1451. Ця структура відома також під назвами:

1β-(2,3-діхлор-4-(4-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілоксі)-бутил)-піперазин-1-іл)-фенокси)-0-глюкопірануринова кислота,

1β-(2,3-діхлор-4-(4-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілоксі)-бутил)-піперазин-1-іл)феніл-бета)-D-глюкопіранозидуронова кислота,

1β-(2,3-діхлор-4-(4-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілоксі)-бутил)-піперазин-1-іл) - феніл)-бета)-D-глюкуронид,

1β-(2,3-діхлор-4-(4-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-ілоксі)-бутил)-піперазин-1-іл)-

феніл-бета)-D-глюкуронова кислота та аріпіпразол глюкуронид.

Усі зазначені похідні карбостирілу можуть використовуватися як перший компонент при здійсненні цього винаходу.

Аріпіпразол, званий також 7-{4-[4-(2,3-діхлорфеніл)-1-піперазиніл]бутоксі}-3,4-дігідро-2(1H)-хінолінон, - це сполука карбостирілу, що являє собою ефективний інгредієнт засобів для лікування шизофренії (JP-A-2-191256, патент США 5,006,528). Аріпіпразол має також назви 7-[4-[4-(2,3-діхлорфеніл)-1-піперазиніл]бутоксі]-3,4-дігідрокарбостиріл, Abiiifu, OPC-14597, OPC-31 та BMS-337039. Аріпіпразол має агоністичну активність щодо рецептора 5-HT_{1A} і є відомий як корисна сполука для лікування депресій та стійких депресій, наприклад, ендогенної депресії, гострої депресії, меланхолії тощо (WO 02/060423A2; Jordan et al., заявка США 2002/0173513A1). Аріпіпразол є агоністом рецепторів серотоніну та рецепторів допаміну, діє як агоніст або частковий агоніст на рецептор 5HT_{1A} серотоніну і як агоніст або частковий агоніст на рецептор D₂ допаміну.

Аріпіпразол є антипсихотичним засобом, механізм дії якого відрізняється від інших атипичних антипсихотичних ліків. Відомі типові та атипичні антипсихотичні засоби діють як антагоністи на рецептори B₂ допаміну. Аріпіпразол, навпаки, є частковим агоністом рецептора D₂ допаміну (Cisгоока Дзюнья та Інада Кен: "Рінсьо сейсін якурі", т.4, с. 1653-1664, (2001); Burris, K. D. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 302, pp 381-389, (2002)). Поряд із частково агоністичною дією на рецептори D₂ допаміну аріпіпразол є частковим агоністом рецепторів 5-HT_{1A} серотоніну і водночас антагоністом рецепторів 5-HT_{2A} серотоніну. Відповідно аріпіпразол належить до нової категорії ліків, які називаються стабілізаторами допамін-серотонінової системи (стабілізаторами допамін-серотонінової нервової системи) (Burris, K. D. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 302, pp 381-389, 2002; Jordan, S. et al., Eur. J. Pharmacol 441, pp 137-140, 2002).

Способи одержання аріпіпразолу

Аріпіпразол та метаболіти аріпіпразолу, що застосовуються згідно з винаходом, можуть мати будь-яку форму, наприклад, вільної основи, поліморфізмів будь-яких типів кристддів, гідратів, солей (кислих адуктних солей тощо) та подібні. Переважною є форма "безводних кристалів В аріпіпразолу.

Щодо способів одержання безводних кристалів В аріпіпразолу, їх можна одержати, наприклад, нагріванням кристалів А гідрату аріпіпразолу, наступним чином.

Гідрат А аріпіпразолу

Гідрат А аріпіпразолу має фізико-хімічні властивості, наведені нижче у пп.(1)-(5):

(1) Його ендотермічна крива по суті збігається з ендотермічною кривою термогравіметричного / диференційного термічного аналізу (швидкість нагрівання 5°C/хв), наведеною на фіг. 1. Конкретно вона відрізняється наявністю невеликого піку біля 71°C та гладкого ендотермічного піку в межах від 60°C до 120°C.

(2) Його спектр ¹H-ЯМР по суті співпадає зі

спектром ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, TMS), наведеним на фіг.2. Конкретно він має характеристичні піки при 1.55-1.63 ч. на млн. (m, 2H), 1.68-1.78 ч. на млн. (m, 2H), 2.35-2.46 ч. на млн. (m, 4H), 2.48-2.56 ч. на млн. (m, 4H + DMSO), 2.78 ч. на млн. (t, J = 7.4 Гц, 2H), 2.97 ч. на млн. (brt, J = 4.6 Гц, 4H), 3.92 ч. на млн. (t, J = 6.3 Гц, 2H), 6.43 ч. на млн. (d, J = 2.4 Гц, 1H), 6.49 ч. на млн. (dd, J = 8.4 Гц, J = 2.4 Гц, 1H), 7.04 ч. на млн. (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.11-7.17 ч. на млн. (m, 1H), 7.28-7.32 ч. на млн. (m, 2H) та 10.00 ч. на млн. (s, 1H).

(3) Його порошковий рентгенодифракційний спектр по суті збігається з порошковим рентгенодифракційним спектром, наведеним на фіг.3. Конкретно він має характеристичні піки при 2θ - 12.6°, 15.4°, 17.3°, 18.0°, 18.6°, 22.5° та 24.8°.

(4) Він має чіткі смуги інфрачервоного поглинання при 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 та 784 см⁻¹ в ІЧ (KBr) спектрі.

(5) Він має середній розмір часток 50 мкм або менше.

Спосіб одержання гідрату А аріпіпразолу Гідрат А аріпіпразолу одержують помелом звичайного гідрату аріпіпразолу. Для цього можна застосовувати відомі способи помелу. Наприклад, звичайний гідрат аріпіпразолу можна подрібнювати у млині. Придатні такі відомі агрегати, як атомізатор, стержньовий, струминний або кульовий млин. Переважно застосовується атомізатор.

Умови помелу в атомізаторі: швидкість обертання головної осі 5000-15000 об/хв при швидкості подачі 10-30 об/хв та розмірі чарунок сита 1-5мм.

Середній розмір часток гідрату А аріпіпразолу після помелу звичайно становить 50 мкм або менше, переважно 30 мкм або менше. Середній розмір часток можна визначити методом вимірювання, який описано далі.

Безводні кристали В аріпіпразолу Безводні кристали В аріпіпразолу посідають фізико-хімічні властивості, які наведені нижче у пп. (6)-(10).

(6) Їх спектр ¹H-ЯМР по суті співпадає зі спектром ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, TMS), наведеним на фіг.4. Конкретно він має характеристичні піки при 1.55-1.63 ч. на млн. (m, 2H), 1.68-1.78 ч. на млн. (m, 2H), 2.35-2.46 ч. на млн. (m, 4H), 2.48-2.56 ч. на млн. (m, 4H + DMSO), 2.78 ч. на млн. (t, J = 7.4 Гц, 2H), 2.97 ч. на млн. (brt, J = 4.6 Гц, 4H), 3.92 ч. на млн. (t, J = 6.3 Гц, 2H), 6.43 ч. на млн. (d, J = 2.4 Гц, 1H), 6.49 ч. на млн. (dd, J = 8.4 Гц, J = 2.4 Гц, 1H), 7.04 ч. на млн. (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.11-7.17 ч. на млн. (m, 1H), 7.28-7.32 ч. на млн. (m, 2H) та 10.00 ч. на млн. (s, 1H).

(7) Їх порошковий рентгенодифракційний спектр по суті збігається з порошковим рентгенодифракційним спектром, наведеним на фіг.5. Конкретно вони мають характеристичні піки при 2θ = 11.0°, 16.6°, 19.3°, 20.3° та 22.1°.

(8) Вони мають чіткі смуги інфрачервоного поглинання при 2945, 2812, 1678, 1627, 1448, 1377, 1173, 960 та 779 см⁻¹ в ІЧ (KBr) спектрі.

(9) Вони виявляють ендотермічний пік біля 141.5 °C при термогравіметричному / диференційному термічному аналізі (швидкість нагрівання 5°C/хв).

(10) Вони демонструють ендотермічний пік бі-

ля 140.7⁰С при диференційній скануючій калориметрії (швидкість нагрівання 5⁰С/хв).

Коли для приготування твердих препаратів, зокрема, таблеток та інших твердих випускних форм, в тому числі швидкоплавних форм, потрібні дрібні частки, їх розмір переважно має не перевищувати 50 мкм.

Спосіб одержання безводних кристалів В аріпіпразолу

Безводні кристали В аріпіпразолу одержують, наприклад, нагріванням зазначеного гідрату А аріпіпразолу при 90-125⁰С. Час нагрівання становить від 3 до 50 годин, але не може бути однозначно визначений, бо залежить від температури нагрівання. Час та температура нагрівання знаходяться у зворотній залежності: чим довше нагрівання, тим нижча температура, і навпаки, чим вище температура нагрівання, тим нижче час нагрівання. Конкретно при температурі 100⁰С гідрат А аріпіпразолу нагрівають 18 годин або довше, переважно біля 24 годин. З іншого боку, якщо нагрівати гідрат А аріпіпразолу при 120⁰С, може вистачити 3 годин. Безводні кристали В аріпіпразолу згідно з винаходом можна гарантовано одержати, нагріваючи гідрат А аріпіпразолу 18 годин при 100⁰С, а потім 3 години при 120⁰С. Безводні кристали В аріпіпразолу можна також одержати, подовжуючи час нагрівання ще більше, але це може виявитися неекономічним.

Коли для композиції не потребуються дрібні частки, наприклад, при одержанні композиції для ін'єкцій або орального розчину, безводні кристали В аріпіпразолу можна також одержувати наступним чином.

Безводні кристали В аріпіпразолу згідно з винаходом готують, наприклад, нагріванням звичайних безводних кристалів аріпіпразолу при 90-125⁰С. Час нагрівання становить від 3 до 50 годин, але не може бути однозначно визначений, бо залежить від температури нагрівання. Час та температура нагрівання знаходяться у зворотній залежності: чим довше нагрівання, тим нижча температура, і навпаки. Конкретно при температурі 100⁰С гідрат А аріпіпразолу нагрівають біля 4 годин, тоді як при 120⁰С нагрівання займає біля 3 годин. Більш того, безводні кристали В аріпіпразолу згідно з винаходом готують, наприклад, нагріванням звичайного гідрату аріпіпразолу при 90-125⁰С. Час нагрівання становить від 3 до 50 годин, але не може бути однозначно визначений, бо залежить від температури нагрівання. Час та температура нагрівання знаходяться у зворотній залежності: чим довше нагрівання, тим нижча температура, і навпаки. Конкретно при температурі 100⁰С гідрат аріпіпразолу нагрівають біля 24 годин, тоді як при 120⁰С нагрівання займає біля 3 годин.

Безводні кристали аріпіпразолу, які слугують сировиною для одержання безводних кристалів В аріпіпразолу згідно з винаходом, готують, наприклад, за способом А або В, що наведені далі.

Спосіб А: Спосіб одержання сирих кристалів аріпіпразолу

Безводні кристали звичайного аріпіпразолу одержують відомими способами, як описано у прикладі 1 викладеної заявки Японії 191256/1990. 7-

(4-бромбутоксі)-3,4-дігідрокарбостиріл реагує з 1-(2,3-діхлорфеніл)піперазином, а одержані сири кристали аріпіпразолу перекристалізують з етанолу.

Спосіб В: Спосіб одержання звичайного безводного аріпіпразолу

Спосіб В описаний у працях 4-го спільного японо-корейського симпозиуму з технології розділення (6-8 жовтня 1996). Гідрат аріпіпразолу, який слугує сировиною для одержання безводних кристалів В аріпіпразолу, готують, наприклад, способом С, який описаний далі.

Спосіб С: Спосіб одержання звичайного гідрату аріпіпразолу

Гідрат аріпіпразолу легко одержують шляхом розчинення безводних кристалів аріпіпразолу, одержаних способом А, у водовмісному розчиннику, нагрівання та наступного охолодження одержаного розчину. Цим способом осаджують гідрат аріпіпразолу у вигляді кристалів у водовмісному розчиннику.

Водовмісним розчинником звичайно є органічний розчинник із вмістом води. Переважним є органічний розчинник, який змішується з водою, наприклад, спирт, як метанол, етанол, пропанол або ізопропанол, кетон (наприклад, ацетон), етер, як тетрагідрофуран, діметилформамід, або їх суміш. Найприйнятнішим розчинником є ацетон. Кількість води у водовмісному розчиннику становить 10-25% обсягу розчинника, переважно біля 20 об. %.

Аріпіпразол легко утворює кислу адуктну соль із фармаційно прийнятною кислотою. Такою кислотою може бути неорганічна кислота (сірчана, азотна, соляна, фосфорна, гідробромна тощо), органічна кислота (оцтова, р-толуолсульфонова, метансульфонова, щавлева, малеїнова, фумарова, яблучна, винна, цитринова, бензойна тощо). Подібно до аріпіпразолу у вільних формах, ці кислі адуктні солі також можуть бути діючими речовинами згідно з винаходом.

Цільову сполуку, одержану з використанням усіх наведених стадій, відокремлюють від реакційної системи звичайними прийомами розділення з можливістю подальшого очищення. Серед способів розділення та очищення можна зазначити, наприклад, дистиляцію, екстракцію розчинником, розбавлення, перекристалізацію, колонкову хроматографію, іонообмінну хроматографію, гелюву хроматографію, хроматографію за спорідненістю, препаративну тонкошарову хроматографію та інші.

Фармаційна композиція: другий компонент У композиції згідно з винаходом другим компонентом є стабілізатор настрою. Сполуки, які діють як стабілізатори настрою, широко застосовуються і добре відомі фахівцям.

Невичерпний перелік стабілізаторів настрою, які можуть знайти застосування за винаходом, включає літій, вальпроєву кислоту, дівальпроєкс натрій, карбамазапін, окскарбамазапін, зоністамід, ламотрагін, топірамат, габапентин, леветирacetам та клоназепам.

Стабілізатор настрою може бути у формі вільної основи або кислоти (кислї адуктної солі або подібних). Це можуть бути рацемічні модифікації або R та S енантімери. Можна застосовувати

один стабілізатор настрою або, за потреби, комбінацію з двох або більше стабілізаторів. Переважно застосовують один стабілізатор настрою.

Стабілізатори настрою легко утворюють кислі адуктні солі з фармацевтично прийнятними кислотами. Такою кислотою може бути неорганічна кислота (сірчана, азотна, соляна, фосфорна, гідробромна тощо), органічна кислота (оцтова, р-толуолсульфонова, метансульфонова, щавлева, малеїнова, фумарова, яблучна, винна, цитринова, бензойна тощо). Подібно до інгібіторів повторного засвоєння у вільних формах, ці кислі адуктні солі можуть бути діючими речовинами згідно з винаходом.

Серед стабілізаторів настрою сполука, що має кислотну групу, може легко утворювати сіль шляхом реакції з фармацевтично прийнятною основною сполукою. До таких основних сполук належать гідроксиди металів, наприклад, гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид літію, гідроксид кальцію тощо; карбонат або бікарбонат лужного металу, наприклад, карбонат натрію, карбонат калію, бікарбонат натрію, бікарбонат калію тощо; алкоголят металу, наприклад, метилат натрію, етилах калію та подібні.

Одержаний стабілізатор настрою у вигляді солі відокремлюють від реакційної системи звичайними прийомами розділення з можливістю подальшого очищення. Серед способів розділення та очищення можна зазначити, наприклад, дистиляцію, екстракцію розчинником, розбавлення, перекристалізацію, колонкову хроматографію, іонообмінну хроматографію, гелеву хроматографію, хроматографію за спорідненістю, препаративну тонкошарову хроматографію та інші.

Комбінування першого та другого компонентів

Відносно фармацевтичних композицій, що являють собою комбінацію похідних карбостирілу в якості стабілізаторів допамін-серотонінової системи та стабілізаторів настрою, наводяться невиключні приклади аріпіпразолу та дегідроаріпіпразолу. Треба мати на увазі, що цей винахід також охоплює комбінацію похідних карбостирілу в якості стабілізаторів допамін-серотонінової системи та стабілізаторів настрою, де похідними карбостирілу є інші описані тут метаболіти аріпіпразолу.

Можна навести такі невиключні приклади комбінацій аріпіпразолу з принаймні одним стабілізатором настрою: аріпіпразол/літій, аріпіпразол/вальпроєва кислота, аріпіпразол/дівальпроєкс натрій, аріпіпразол/карбамазапин, аріпіпразол/окскарбамазапин, аріпіпразол/зонісамід, аріпіпразол/ламотригін, аріпіпразол/топірамат, аріпіпразол/габапентин, аріпіпразол/леветирацетам та аріпіпразол/клоназепам. Із цих комбінацій найбільш прийнятними є: аріпіпразол/карбамазапин, аріпіпразол/окскарбамазапин, аріпіпразол/зонісамід, аріпіпразол/ламотригін, аріпіпразол/топірамат, аріпіпразол/габапентин, аріпіпразол/леветирацетам та аріпіпразол/клоназепам. Фармаційна композиція, що містить одну із зазначених переважних комбінацій, посідає відмінну ефективність. Отже, такі композиції мають менше бічних ефектів і є напроцуд безпечні.

В іншому варіанті здійснення цього винаходу

можливі комбінації аріпіпразолу або його метаболіту з кількома стабілізаторами настрою. Метаболіти аріпіпразолу, які можуть використовуватися згідно з винаходом, включають, не обмежуючись цими, OPC-14857, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 та DCPD, як показано на фіг.8. Будь-який з цих метаболітів може бути використаний у цьому винаході. Далі описуються комбінації дегідроаріпіпразолу з окремими стабілізаторами настрою, хоча мається на увазі, що будь-який з DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 або DCPD, як показано на фіг.8, може замінити дегідроаріпіпразол у цих комбінаціях. Дегідроаріпіпразол (також OPC-14857 на фіг.8) є переважним метаболітом аріпіпразолу. Невичерпний перелік містить приклади комбінацій дегідроаріпіпразолу з одним або кількома стабілізаторами настрою: дегідроаріпіпразол/літій, дегідроаріпіпразол/вальпроєва кислота, дегідроаріпіпразол/дівальпроєкс натрій,

дегідроаріпіпразол/карбамазапин, дегідроаріпіпразол/окскарбамазапин, дегідроаріпіпразол/зонісамід, дегідроаріпіпразол/ламотригін, дегідроаріпіпразол/топірамат, дегідроаріпіпразол/габапентин, дегідроаріпіпразол/леветирацетам та дегідроаріпіпразол/клоназепам. Із цих комбінацій найбільш переважними є: дегідроаріпіпразол/карбамазапин, дегідроаріпіпразол/окскарбамазапин, дегідроаріпіпразол/зонісамід, дегідроаріпіпразол/ламотригін, дегідроаріпіпразол/топірамат, дегідроаріпіпразол/габапентин, дегідроаріпіпразол/леветирацетам та дегідроаріпіпразол/клоназепам. Фармаційна композиція, що містить перелічені переважні комбінації, є напроцуд ефективною. Отже, така композиція має менше побічних ефектів і є досить безпечна.

Спосіб лікування розладу настрою, зокрема біполярного розладу або манії

Хворих на розлад настрою можна лікувати композиціями згідно з винаходом. Невичерпний перелік таких розладів включає біполярний розлад I, біполярний розлад II, біполярний розлад з елементами психозу або без, манії, гострі манії, біполярну депресію та змішані епізоди. Переважно способом та композиціями згідно з винаходом лікують біполярний розлад та манію. Лікування полягає у введенні композицій за винаходом хворому на розлад настрою, наприклад, біполярний розлад або манію, з елементами психозу або без, у дозах та за режимом, які ефективно лікують розлад настрою. Згідно з винаходом при лікуванні розладів настрою похідне карбостирілу із вищезазначеною дією та стабілізатор настрою об'єднують у композиції разом з фармацевтично прийнятним носієм. Далі, згідно з винаходом при лікуванні розладів настрою похідне карбостирілу із вищезазначеною дією об'єднують в одну композицію разом з фармацевтично прийнятним носієм, а стабілізатор настрою об'єднують з фармацевтично прийнятним носієм у другу композицію, й обидві композиції вводять разом або нарізно, забезпечуючи належне лікування.

Дозування

Дозу лікарського засобу за винаходом визначають з урахуванням властивостей кожного ком-

понента, властивостей комбінації компонентів та симптоматики хворого. Як зазначалося вище, похідні карбостирілу та стабілізатори настрою можуть вводитися нарізно без об'єднання в одну композицію. Далі наведені загальні принципи дозування.

Аріпіпразол або його метаболіт, наприклад, дегідроаріпіпразол, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 або DCPР: як правило, від біля 0.1 до біля 100 мг одного разу на добу (або від біля 0.05 до біля 50 мг двічі на добу), переважно від біля 1 до біля 30 мг одного разу на добу (або від біля 0.5 до біля 15 мг двічі на добу).

Аріпіпразол або його метаболіт можна об'єднувати з принаймні одним з наступних стабілізаторів настрою у зазначених межах дозування або вводити нарізно:

Літій: як правило, від біля 300 до біля 2400 мг на добу, 300 - 1200 мг двічі на добу, переважно до досягнення концентрації літію в плазмі 0.8-1.2 ммолів/л.

Вальпроєва кислота: як правило, від 750 до 2000 мг на добу, або 10-20 мг/кг/добу.

Дівальпроєкс натрій: як правило, від 500 до 2500 мг/добу.

Карбамазепін: як правило, від 100 до 1000мг/добу, переважно до досягнення рівню в плазмі 6.0 - 9.0 мг/л.

Оскарбамазепін: як правило, від 600 до 2100 мг/добу.

Зонісамід: як правило, від 100 до 500 мг/добу.

Ламотрагін: як правило, від 50 до 500 мг/добу, переважно 100 - 400 мг/добу.

Топірамат: як правило, від 25 до біля 500 мг/добу.

Габапентик: як правило, від 600 до 2400 мг один раз на добу.

Леветирацетам: як правило, від 250 до біля 3000 мг/добу.

Клоназепам: як правило, від 0.1 до 60 мг/добу.

Як правило, масові співвідношення між першим та другим компонентами обирають згідно з цими принципами. Так, якщо перший компонент становить 1 масову частину композиції, то другого компоненту беруть від біля 0,01 до біля 500 масових частин, переважно від біля 0,1 до 100 масових частин.

Фармаційно прийнятні носії

Фармаційно прийнятними носіями є загально визнані розбавники та наповнювачі фармаційних препаратів, а саме наповнювачі, розбавники, зволожувачі, в'язучі, дезінтегранти, поверхньово активні речовини та мастила.

Фармаційна композиція згідно з винаходом може мати звичайну фармаційну випускную форму, наприклад, у вигляді таблеток, швидкоплавких таблеток, пилюль, порошоків, рідин, суспензій, емульсій, гранул, капсул, супозиторіїв або ін'єкційних рідин чи суспензій тощо, носових спреїв, нашкірних наліпок та подібних.

У разі формування таблеток можна використовувати величезну кількість відомих носіїв. Як приклади можна навести лактозу, цукрозу, хлорид натрію, глюкозу, сечовину, крохмаль, ксилітол, манітол, еритритол, сорбітол, карбонат кальцію,

каолін, кристалічну целюлозу, кремнекислоту та інші інертні носії; воду, етанол, пропанол, простий сироп, розчин глюкози, желатиновий розчин, карбоксиметилцелюлозу, шеллак, метилцелюлозу, фосфат калію, альгінат натрію, агаровий порошок, порошок ламінарії, бікарбонат натрію, карбонат кальцію, полівінілпіролідон та інші в'язучі; сухий крохмаль, ефіри поліоксіетиленсорбітанової жирної кислоти, лаурилсульфат натрію, моногліцерид стеаринової кислоти, крохмаль, лактозу та інші дезінтегранти; білий цукор, стеарин, олію какао, гідрогеновану олію ті інші інгібітори розкладу; четвертинну сіль амонію, лаурилсульфат натрію та інші прискорювачі поглинання; гліцерин, крохмаль та інші утримувачі вологи; крохмаль, лактозу, каолін, бентонит, колоїдний кремнезем та інші адсорбенти; очищений тальк, стеарат, порошок борної кислоти, поліетилєнглїколь та інші мастила. За потреби таблетки можна виготовляти зі звичайними покриттями, наприклад, цукровим, желатиновим, шлунковим або плівковим, а також подвійні та багат шарові таблетки.

При формуванні пілюль можна застосовувати велику кількість відомих носіїв. Як приклади можна навести глюкозу, лактозу, крохмаль, олію какао, верді рослинні олії, каолін, тальк та інші наповнювачі; порошок гуміарабіку, порошок гумітраганту, желатин, етанол та інші в'язучі; ламінаран, агар та інші розріджувачі тощо.

При формуванні супозиторіїв можна застосовувати велику кількість відомих носіїв, наприклад, поліетилєнглїколь, олію какао, вищий спирт, ефіри вищих спиртів, напівсинтетичний желатиновий гліцерид тощо.

Капсули готують відомим способом змішування безводних кристалів аріпіпразолу в якості першого компоненту, другого компоненту та вищенаведених носіїв і поміщення їх до твердих желатинових капсул, м'яких капсул з гідроксіпропілметилцелюлози (ГПМЦ) та ін.

Крім того, фармаційна композиція може містити барвники, консерванти, запашники, смакові добавки, підсолоджувачі тощо.

Кількість першого компоненту та другого компоненту в фармаційній композиції за винаходом обирають у широкому діапазоні залежно від характеру хвороби. Як правило, у повному обсязі фармаційної композиції міститься від 1 до 70 мас.частин, переважно від 1 до 30 мас.частин, першого компоненту, який з'єднують з другим компонентом.

Способи введення фармаційної композиції за винаходом не мають обмежень. Вони залежать від випускної форми препарату, віку, статі та загального стану хворого (важкості та характеру протікання хвороби й т.ін.). Наприклад, таблетки, пілюлі, рідини, суспензії, емульсії, гранули та капсули вводять орально. Ін'єкції вводять внутрішньовенно поодиночі або разом з відомою допоміжною рідиною, наприклад, розчином глюкози або амінокислоти. За необхідності ін'єкції вводять без допоміжного розчину внутрішньошкірно, підшкірно або внутрішньочеревно. Супозиторії вводять внутрішньоректально.

Фармаційну композицію за винаходом можна

вводити у будь-якій формі, яка дозволяє одночасно доставити до організму ефективні кількості як аріпіпразолу, так і стабілізатора настрою. В одному варіанті здійснення аріпіпразол разом із стабілізатором настрою знаходяться у єдиній фармацевтичній композиції, яку вводять до організму. З іншого боку, як аріпіпразол, так і стабілізатор настрою можуть міститися у різних фармацевтичних композиціях, кожну з яких можна вводити одночасно або у різний час.

Фармаційну композицію для лікування та полегшення розладів настрою можна вводити у відносно малих дозах, бо вона має неабияку ефективність. Через те вона дає менше побічних ефектів і є напроцуд безпечною.

Фармаційна композиція згідно з винаходом проявляє себе у найрізноманітніших механізмах нейротрансмісійної акомодатії. Внаслідок того композиція за винаходом забезпечує псевдогемостатичну допамінергійну та серотонінергійну нейротрансмісію (завдяки частковому агонізму), якщо та через кейропатологічні процеси припинила функціонувати нормально. Розлади настрою, які можна лікувати фармаційною композицією за винаходом, зазначені у "Діагностичному та статистичному довіднику розумових розладів", видання 4 (DSM-IV), що його випускає Американська психіатрична асоціація. До таких розладів належать, наприклад, біполярні розлади I або II, біполярний розлад з елементами психозу або без, манія, гостра манія, біполярна депресія та змішані епізоди.

Крім того, фармаційна композиція за винаходом ефективна при лікуванні шизофренії та інших психічних розладів, до яких належать, наприклад, депресивні розлади, як важкий депресивний стан, ендогенна депресія, меланхолія, депресія у сполученні з епізодами психозу, стійка депресія, хвороба Альцгеймера із симптомами депресії, хвороба Паркінсона із симптомами депресії, старече недоумство, розлади настрою, пов'язані з мозковими кровоносними судинами, розлади настрою після травми голови та подібні; розлади бентежності, як панічний розлад, настирливо-примусовий розлад, генералізований бентежний розлад, посттравматичний стрес, соціальна фобія, специфічна фобія та подібні; розлади харчування; розлади сну; розлади пристосування; розлади особистості; розумова відсталість; розлади навчання; всеосяжні розлади розвитку; розлади дефіциту уваги та руйнівної поведінки; тик; біла гарячка; недоумство; амнезія; інші розлади пізнання; розлади алкогольного походження; розлади, спричинені амфетаминами; розлади, спричинені кокаїном; розлади, спричинені нікотинном; розлади, спричинені седативними, снотворними або анксиолітичними засобами; розлади сексуальності та статевої приналежності. Усі ці розлади зазначені у "Діагностичному та статистичному довіднику розумових розладів", видання 4 (DSM-IV), що його випускає Американська психіатрична асоціація.

Далі винахід докладніше пояснюється посилальними прикладами, прикладами та прикладами складання композиції, Спочатку роз'яснюються методи аналізу.

Методи аналізу

(1) ^1H -ЯМР спектр вимірюють у DMSO-сіб з TMS у ролі еталона.

(2) Рентгенівська порошкова дифракція

На дифрактометрі RAD-2B фірми Рігаку денкі вимірюють картину рентгенівської порошкової дифракції за допомогою трубки, заповненої Cu Ka (35 kV, 20mA), як джерела випромінювання, ширококутного гоніометра, розсіювальної щілини 1° , світлоперехоплювальної щілини 0.15 мм, графітового вторинного монохроматора та лічильника сцинтиляцій. Дані збирають у режимі безперервної розгортки 2 θ зі швидкістю сканування $5^\circ/\text{хв}$ стрибками розгортки по 0.02° у діапазоні $3^\circ - 40^\circ$.

(3) ІЧ спектр вимірюють методом KBr.

(4) Термогравіметричний /діференційний термальний аналіз

Термогравіметричний /діференційний термальний аналіз виконують на блоці управління SSC 5200 та вимірювальному блоці TG/DTA 220 для одночасного термогравіметричного та діференційного термального аналізу фірми Сейко кори. Зразки (5-10 мг) вміщують у відкриту алюмінієву чашку та нагрівають від 20°C до 200°C в атмосфері сухого азоту зі швидкістю $5^\circ\text{C}/\text{хв}$. Еталонною речовиною слугує α -оксид алюмінію.

(5) Діференційна скануюча калориметрія Термогравіметричний /діференційний термальний аналіз виконують на блоці управління SSC 5200 та діференційному скануючому калориметрі DSC 220C фірми Сейко корп. Зразки (5-10 мг) вміщують у відкриту алюмінієву чашку та нагрівають від 20°C до 200°C в атмосфері сухого азоту зі швидкістю $5^\circ\text{C}/\text{хв}$. Еталонною речовиною слугує α -оксид алюмінію.

(6) Вимірювання розміру часток

Частки (0.1 г) перед вимірюванням суспендують у розчині 0,5 г соєвого лецитину в 20 мл п-гексану та вимірюють на приладі для визначення розподілу розмірів Microtrack HRA фірми Майкротрек ко.

Посилальний приклад 1

7-(4-хлорбутоксі)-3,4-дігідрокарбостиріл (19.4г) та моногідрохлорид 16.2 г 1-(2,3-діхлорфеніл) піперадин-1-гідрохлориду додають до розчину 8.39 г карбонату калію у 140 мл води та нагрівають зі зворотним холодильником 3 години при перемішуванні. Після закінчення реакції суміш охолоджують та відфільтровують осад кристалів. Кристали розчиняють у 350 мл етилацетату та відганяють зі зворотним холодильником біля 210 мл азеотропної суміші вода-етилацетат. Решту розчину охолоджують та відфільтровують осад кристалів. Одержані кристали сушать при 60°C 14 годин, одержуючи 20.4 г (74.2%) сирого аріпіпразолу.

Одержаний сирий аріпіпразол (30 г) перекристалізують з 450 мл етанолу за методикою, описаною у викладеній заявці Японії 191256/1990, а одержані кристали сушать при 80°C 40 годин, одержуючи безводні кристали аріпіпразолу. Вихід становить 29.4 г (98.0%).

Точка топлення (ТТ) цих безводних кристалів аріпіпразолу - 140°C , що збігається з точкою топлення безводних кристалів аріпіпразолу, описаних у викладеній заявці Японії 191256/1990

Посилальний приклад 2

Сирий аріпіпразол (6930 г), одержаний у посилальному прикладі 1, піддають термічному розчиненню шляхом нагрівання у 138 л розбавленого етанолу (вміст води 20 об.%) за способом, наведеним у працях 4-го японо-корейського симпозиуму з технології розділення, а саме розчин поступово (2-3 год.) охолоджують до кімнатної температури, а потім заморожують до близько 0°C. Відфільтровують біля 7200 г кристалів гідрату аріпіпразолу (у вологому стані).

Одержані вологі кристали гідрату аріпіпразолу сушать при 80°C 30 годин, одержуючи 6480 г (93.5%) кристалів гідрату аріпіпразолу. Точка топлення (ТТ) цих кристалів - 139.5°C.

За методом Карла Фішера вміст води у цих кристалах становить 0.03%, отже, вони є безводні.

Посилальний приклад 3

Вологий гідрат аріпіпразолу (820 г), одержаний за посилальним прикладом 2, сушать при 50°C 2 години, одержуючи 780 г гідрату аріпіпразолу. Вміст води у цих кристалах за методом Карла Фішера становить 3.82%. Як показано на фіг.6, термогравіметричний/диференційний термальний аналіз показує ендотермічні піки при 75.0, 123.5 та 140.5°C. Оскільки зневоджування почалося біля 70°C, точка топлення (ТТ) точно не визначається.

Як видно з фіг.7, порошковий рентгенодифракційний спектр гідрату аріпіпразолу, одержаного цим способом, показує характеристичні піки при 26 = 12.6°, 15.1°, 17.4°, 18.2°, 18.7°, 24.8° та 27.5°.

Порошковий рентгенодифракційний спектр цього гідрату аріпіпразолу збігається з порошковим рентгенодифракційним спектром гідрату аріпіпразолу, представленим на 4-му японо-корейському симпозиумі з технології розділення.

Посилальний приклад 4

Кристали гідрату аріпіпразолу (500.3 г), одержані у посилальному прикладі 3, подрібнюють у млині для зразків (малому атомізаторі). Швидкість обертання головної осі 12000 об/хв, швидкість подачі 17 об/хв, дрібне сито 1,0 мм. За 3 хв помелу одержують 474.6 г (94.9%) гідрату А аріпіпразолу.

Одержаний таким чином порошок гідрату А аріпіпразолу має середній розмір часток 20-25 мкм. Точка топлення (ТТ) не визначається, бо зневоджування почалося біля 70°C.

Одержаний таким чином порошок гідрату А аріпіпразолу має ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, TMS) спектр, що по суті збігається з ¹H-NMR спектром, наведеним на фіг.2. Зокрема, він має характеристичні піки при 1.55-1.63 ч. на млн. (m, 2H), 1.68-1.78 ч. на млн. (m, 2H), 2.35-2.46 ч. на млн. (m, 4H), 2.48-2.56 ч. на млн. (m, 4H + DMSO), 2.78 ч. на млн. (t, J = 7.4 Гц, 2H), 2.97 ч. на млн. (brt, J = 4.6 Гц, 4H), 3.92 ч. на млн. (t, J = 6.3 Гц, 2H), 6.43 ч. на млн. (d, J = 2.4 Гц, 1H), 6.49 ч. на млн. (dd, J = 8.4 Гц, J = 2.4 Гц, Ш), 7.04 ч. на млн. (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.11-7.17 ч. на млн. (m, 1H), 7.28-7.32 ч. на млн. (t, 2H) та 10.00 ч. на млн. (s, 1H).

Одержаний таким чином порошок гідрату А аріпіпразолу має порошковий рентгенодифракційний спектр, який по суті збігається з порошковим рентгенодифракційним спектром, наведеним на фіг.3. Зокрема, він має характеристичні піки при 2θ

= 12.6°, 15.4°, 17.3°, 18.0°, 18.6°, 22.5° та 24.8°. Ця картина відрізняється від порошкового рентгенодифракційного спектру немеленого гідрату аріпіпразолу, наведеного на фіг.7.

Одержаний таким чином порошок гідрату А аріпіпразолу має інфрачервоні смуги поглинання при 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 та 784 см⁻¹ в 14 (KBr) спектрі.

Як видно з фіг.1, одержаний таким чином порошок гідрату А аріпіпразолу має слабкий пік при 71.3°C при термогравіметричному/диференційному термальному аналізі та широкий ендотермічний пік (втрата маси, що спостерігається, відповідає одній молекулі води) між 60-120°C, що чітко відрізняється від ендотермічної кривої немеленого гідрату аріпіпразолу (див. фіг.6).

Фахівцям очевидні також інші варіанти здійснення та сфери застосування винаходу, обсяг якого не обмежується наведеними ілюстративними прикладами.

Приклад 1

Порошок гідрату А аріпіпразолу (44.29 kg), одержаний у посилальних прикладах, сушать при 100°C 24 години у сушарці з гарячим повітрям і нагрівають далі при 120°C 3 години, одержуючи 42.46 кг (вихід 99.3 %) безводних кристалів В аріпіпразолу. Вони мають точку топлення (ТТ) 139.7°C.

Одержані безводні кристали В аріпіпразолу мають ¹H-ЯМР спектр (DMSO-d₆, TMS), який по суті збігається з ¹H-ЯМР спектром, наведеним на фіг.4. Зокрема, вони мають характеристичні піки при 1.55-1.63 ч. на млн. (m, 2H), 1.68-1.78 ч. на млн. (m, 2H), 2.35-2.46 ч. на млн. (m, 4H), 2.48-2.56 ч. на млн. (m, 4H + DMSO), 2.78 ч. на млн. (t, J = 7.4 Гц, 2H), 2.97 ч. на млн. (brt, J = 4.6 Гц, 4H), 3.92 ч. на млн. (t, J = 6.3 Гц, 2H), 6.43 ч. на млн. (d, J = 2.4 Гц, 1H), 6.49 ч. на млн. (dd, J = 8.4 Гц, J = 2.4 Гц, Ш), 7.04 ч. на млн. (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.11-7.17 ч. на млн. (m, 1H), 7.28-7.32 ч. на млн. (m, 2H) та 10.00 ч. на млн. (s, 1H).

Одержані безводні кристали В аріпіпразолу мають порошковий рентгенодифракційний спектр, який по суті збігається з порошковим рентгенодифракційним спектром, наведеним на фіг.5. Зокрема, вони мають характеристичні піки при 26 = 11.0°, 16.6°, 19.3°, 20.3° and 22.1°.

Одержані безводні кристали В аріпіпразолу мають чіткі смуги інфрачервоного поглинання при 2945, 2812, 1678, 1627, 1448, 1377, 1173, 960 та 779 см⁻¹ в 14 (KBr) спектрі. Одержані безводні кристали В аріпіпразолу мають ендотермічний пік біля 141.5°C при термогравіметричному / диференційному термічному аналізі. Одержані безводні кристали В аріпіпразолу мають ендотермічний пік біля 140.7°C при диференційній скануючій калориметрії.

Приклад 2

Зв'язування рецептора 5HT_{1A}

1. Матеріали та методика

1.1 Досліджувана сполука

Досліджуваною сполукою є 7-[4-[4-(2,3-діхлорфеніл)-1-піперазиніл]-бутоксі]-3,4-дігідрокарбостиріл (аріпіпразол).

1.2 Еталонні сполуки

Еталонними сполуками є серотонін (5-HT) та

WAY-10063 5 (N-[2-[4-(2-метоксифеніл)-1-піперазиніл]етил]-N-(2-піридил)-циклогексанкарбоксамід, антагоніст рецептора 5-HT_{1A}, виробництва фірми RBI (Натік, штат Масачусетс).

1.3 Носій

Носієм є диметилсульфоксид (DMSO) виробництва фірми Sigma Chemical Co. (Сент-Луїс, штат Місурі).

1.4 Приготування дослідної та еталонної сполук Дослідну сполуку розчиняють у 100% диметилсульфоксиді (DMSO₅ одержуючи 100-мікромольні вихідні розчини (кінцева концентрація DMSO в усіх пробірках з дослідною сполукою 1 об.%). Усі інші еталонні сполуки готують таким само чином на двічі дистильованій воді замість DMSO. Процедура дослідів із зв'язування [³⁵S]GTPγS

Кількісний аналіз

1.5 Дослідну та еталонні сполуки аналізують по три рази у 10 різних концентраціях (0.01, 0.1, 1, 10, 50, 100, 1000, 10000 та 50000 нМ) на дію при базовому зв'язуванні [³⁵S]GTPγS з h5-HT_{1A} мембран клітин яєчників китайського хом'яка (CHO). Реакції проводять у 5-мл скляних пробірках з сумішшю 8 мкл дослідного/еталонного препарату та 792 мкл буферу (25 мМ трис-НСІ, 50 мМ NaCl, 5 мМ MgCl₂, 0.1 мМ етилендіамінтетраоцтової кислоти-ЕДТО, рН=7.4) з вмістом GDP (1 мкМ), [³⁵S]GTPS (0.1 нМ) та h5-HT_{1A} мембран клітин CHO (10 мкг протеїну на реакцію; фірми NEN Life Science Products, Бостон, штат Масачусетс; № за каталогом CRM035, № партії 501-60024, № у генному банку X13556). Реакції йдуть 60 хв при кімнатній температурі та припиняються раптовою фільтрацією крізь фільтрувальний папір Ватман GF/B з використанням харвестера Бранделя та 4 промивками по 3 мл крижаного буферу. S-радіоактивність, зв'язану на фільтровальному папері, вимірюють рідинним лічильником сцинтиляцій (1272 Clinigamma фірми LKB/Wallach).

1.6 Процедура дослідів з визначення зв'язувальної спорідненості дослідної сполуки аріпіпразолу до рецептора h5-HT_{1A}

Дослідну сполуку аналізують по три рази у 10 різних концентраціях (0.01, 0.1, 1, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 та 10000 нМ) для визначення заміщення нею [³H]8-ОН-DPAT (1 нМ; фірми NEN Life Sciences; № за каталогом NET 929, № партії 3406035, питома активність =124.9 Кі/ммоль) при зв'язуванні з рецепторами h5-HT_{1A} у мембранах клітин CHO (15-20 мкг протеїну; фірми NEN Life Science Products, № за каталогом CRMQ35, № партії 501-60024). Мембрани (396 мкл) інкубують у 5-мл скляних пробірках з вмістом [³H]S-ОН-DPAT (396 мкл), дослідної сполуки або носія (8 мкл) та буфера А (50 мМ трис-НСІ, 10 мМ MgSO₄, 0.5 мМ ЕДТО, 0.1 мас.% аскорбинової кислоти, рН=7.4). Усі реакції йдуть 60 хв при кімнатній температурі та припиняються раптовою фільтрацією крізь фільтрувальний папір Ватман GF/B (просякнутий буфером В; 50 мМ трис-НСІ, рН=7.4) з використанням харвестера Бранделя та 4 промивками по 1 мл крижаного буферу В. Неспецифічне зв'язування визначають у присутності 10 мкМ (+)8-ОН-DPAT.

1.7 Параметри, що визначаються

Серотонін (5-HT) є повним агоністом рецептора 5-HT_{1A}, стимулюючи посилення базового зв'язування [³⁵S]GTPγS з рецепторами h5-HT_{1A} у рекомбінантних мембранах клітин CHO. Дослідну сполуку вивчають у 10 концентраціях, щоб визначити вплив на базове зв'язування [³⁵S]GTPγS у порівнянні з тим, який чинить 10 мкМ 5-HT. Відносну потенцію (EC₅₀, довірчий інтервал 95%) та власну агоністичну активність (% від E_{max} для 10 мкМ 5-HT) для кожної сполуки розраховують машинним нелінійним регресійним аналізом повних даних про концентрацію-вплив. Зв'язувальна спорідненість дослідної сполуки до рецептора h5-HT_{1A} визначається її здатністю попереджувати прив'язування [³H]S-ОН-DPAT до мембран клітин CHO, які експресують цей рецептор. За допомогою нелінійного регресійного аналізу даних про зв'язування порівнюваних сполук розраховують сталу інгібування (IC₅₀, довірчий інтервал 95%), яка дорівнює концентрації, при якій дослідна речовина займає половину сайтів h5-HT_{1A}, що специфічно зв'язуються [³H]8-ОН-DPAT. Спорідненість рецепторів h5-HT_{1A} до дослідної сполуки (K_i, довірчий інтервал 95%) розраховують за рівнянням K_i=(IC₅₀)/(1+([³H]8-ОН-DPAT)/K_d), де K_d для [³H]8-ОН-DPAT при h5-HT_{1A}=0.69 нМ (фірми NEN Life Sciences). Усі оцінки зв'язувальної спорідненості препарату, потенції та власної ефективності на рецепторі h5-HT_{1A} розраховують за версією GraphPad Prism 3.00 для Windows (фірми GraphPad Software, Сан-Дієго, штат Каліфорнія).

2. Результати

Дослідна сполука та спричинене 5-HT зростання зв'язування у залежності від концентрації вище вихідного значення [³⁵S]GTPγS. Випробувана у 1% DMSO сполука сама по собі не впливає на базове або спричинене препаратом зв'язування [³⁵S]GTPγS.

Дослідна сполука (EC₅₀=2.12 нМ), 5-HT (EC₅₀=3.67 нМ) міцно стимулює базове зв'язування [³⁵S]GTPγS. Оцінки потенції та власної агоністичної ефективності виводяться нелінійним регресійним аналізом з коефіцієнтами кореляції (r²)>0.98 у кожному випадку (табл.1). Дослідна сполука виявляє часткову агоністичну ефективність у межах 65-70%. WAY-100635 не дає суттєвих змін (непарний t-тест Стьюдента) базового зв'язування [³⁵S]GTPγS у всіх досліджених концентраціях (табл.1). WAY-100635, однак, повністю інгібує вплив 5-HT та дослідної сполуки на зв'язування [³⁵S]GTPγS з рецепторами h5-HT_{1A} у мембранах клітин CHO (табл.2). Таблиці 1 та 2 наведені нижче.

Дослідна сполука виявляє високу зв'язувальну спорідненість до рецепторів h5-HT_{1A} у мембранах клітин CHO (IC₅₀4.03 нМ, 95% довірчий інтервал 2.67 - 6.08 нМ; K_i=1.65 нМ, 95% довірчий інтервал = 1.09 - 2.48.

Таблиця 1

Потенція (EC_{50}) та власна агоністична ефективність (E_{max}) дослідної сполуки та еталонних препаратів у пробі на зв'язування $h5-HT_{1A}[^{35}S]GTP\gamma S$ у мембранах клітин CHO			
Препарат	EC_{50} , нМ (95% довірчий інтервал)	E_{max} (% \pm СПВ)	Згідність (r^2)
Дослідна сполука	2.12 (0.87 - 5.16)	68.13 \pm 3.16	0.986
5-HT	3.67 (1.56 - 8.63)	98.35 \pm 4.47	0.986
WAY-100635	-----	-----	-----

Таблиця 2

Інгібувальна потенція (IC_{50}) WAY-100635 у порівнянні з концентраціями 1 мкМ 5-HT та дослідної сполуки у пробі на зв'язування $h5-HT_{1A}[^{35}S]GTP\gamma S$ мембран клітин CHO			
Сполучення препаратів	Інгібувальна потенція WAY-100635, IC_{50} , нМ (95% довірчий інтервал)	Згідність (r^2)	
5-HT + WAY-100635	217.1 (127.4 - 369.7)	0.988	
Дослідна сполука + WAY-100635	392.2 (224.1 - 686.2)	0.989	

Приклад 3

Приклади складання композиції

Далі наведено кілька необмежувальних прикладів складання композицій аріпіпразолу або дегідроаріпіпразолу зі стабілізаторами настрою.

Приклад складання композиції 1

Безводні кристали В аріпіпразолу 5 мг

Літій 600 мг

крохмаль 131 мг

стеарат магнію 4 мг

лактоза 60 мг

Разом 800 мг

За способом, добре відомим фахівцям, готують таблетку вищенаведеного складу.

Приклад складання композиції 2

Безводні кристали В аріпіпразолу 5 мг

Вальпроєва кислота 1000 мг

крохмаль 131 мг

стеарат магнію 4 мг

лактоза 60 мг

Разом 1200 мг

Відомим способом готують таблетку вищенаведеного складу.

Приклад складання композиції 3

Безводні кристали В аріпіпразолу 5 мг

Дівальпроєкс натрій 750 мг

крохмаль 131 мг

стеарат магнію 4 мг

лактоза 60 мг

Разом 950 мг

Відомим способом готують таблетку вищенаведеного складу.

Приклад складання композиції 4

Безводні кристали В аріпіпразолу 5 мг

Карбамазепин 500 мг

крохмаль 131 мг

стеарат магнію 4 мг

лактоза 60 мг

Разом 700 мг

Відомим способом готують таблетку вищенаведеного складу.

Приклад складання композиції 5

Безводні кристали В аріпіпразолу 5 мг

Окскарбамазепин 800 мг

крохмаль 131 мг

стеарат магнію 4 мг

лактоза 60 мг

Разом 1000 мг

Відомим способом готують таблетку вищенаведеного складу.

Приклад складання композиції 6

Безводні кристали В аріпіпразолу 5 мг

Зонісамід 300 мг

крохмаль 131 мг

стеарат магнію 4 мг

лактоза 60 мг

Разом 500 мг

Відомим способом готують таблетку вищенаведеного складу.

Приклад складання композиції 7

Безводні кристали В аріпіпразолу 5 мг

Ламотрагин 250 мг

крохмаль 131 мг

стеарат магнію 4 мг

лактоза 60 мг

Разом 450 мг

Відомим способом готують таблетку вищенаведеного складу.

Приклад складання композиції 8 Безводні кристали В аріпіпразолу 5 мг

Топірамат 250 мг

крохмаль 131 мг

стеарат магнію 4 мг

лактоза 60 мг

Разом 450 мг

Відомим способом готують таблетку вищенаведеного складу.

Приклад складання композиції 9

Безводні кристали В аріпіпразолу 5 мг

Габапентин 800 мг

крохмаль 131 мг

стеарат магнію 4 мг

лактоза 60 мг

Разом 1000 мг

Відомим способом готують таблетку вищенаведеного складу.

Приклад складання композиції 10

Безводні кристали В аріпіпразолу 5 мг

Леветирацетам 600 мг

крохмаль 131 мг

стеарат магнію 4 мг

лактоза 60 мг

Разом 800 мг

Далі наведено кілька необмежувальних прикладів з дагідроаріпіпразолом та стабілізаторами настрою. Зрозуміло, що замість дегідроаріпіпразолу в цих композиціях може використовуватися будь-який з DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 або DCPD, як показано на фіг.8.

Приклад складання композиції 11

Дегідроаріпіразол 5 мг
Літій 600 мг
крохмаль 131 мг
стеарат магнію 4 мг
лактоза 60 мг
Разом 800 мг
За способом, добре відомим фахівцям, готують таблетку вищенаведеного складу.
Приклад складання композиції 12
Дегідроаріпіразол 5 мг
Вальпроєва кислота 1000 мг
крохмаль 131 мг
стеарат магнію 4 мг
лактоза 60 мг
Разом 1200 мг
Відомим способом готують таблетку вищенаведеного складу.
Приклад складання композиції 13
Дегідроаріпіразол 5 мг
Дівальпроєкс натрій 750 мг
крохмаль 131 мг
стеарат магнію 4 мг
лактоза 60 мг
Разом 950 мг
Відомим способом готують таблетку вищенаведеного складу.
Приклад складання композиції 14
Дегідроаріпіразол 5 мг
Карбамазепин 500 мг
крохмаль 131 мг
стеарат магнію 4 мг
лактоза 60 мг
Разом 700 мг
Відомим способом готують таблетку вищенаведеного складу.
Приклад складання композиції 15
Дегідроаріпіразол 5 мг
Оскарбамазепин 800 мг
крохмаль 131 мг
стеарат магнію 4 мг
лактоза 60 мг
Разом 1000 мг
Відомим способом готують таблетку вищенаведеного складу.
Приклад складання композиції 16
Дегідроаріпіразол 5 мг
Зонісамід 300 мг
крохмаль 131 мг
стеарат магнію 4 мг
лактоза 60 мг
Разом 500 мг
Відомим способом готують таблетку вищенаведеного складу.
Приклад складання композиції 17
Дегідроаріпіразол 5 мг
Ламотрагін 250 мг
крохмаль 131 мг
стеарат магнію 4 мг
лактоза 60 мг
Разом 450 мг
Відомим способом готують таблетку вищенаведеного складу.
Приклад складання композиції 18
Дегідроаріпіразол 5 мг
Топірамат 250 мг

крохмаль 131 мг
стеарат магнію 4 мг
лактоза 60 мг
Разом 450 мг
Відомим способом готують таблетку вищенаведеного складу.
Приклад складання композиції 19
Дегідроаріпіразол 5 мг
Габапентин 800 мг
крохмаль 131 мг
стеарат магнію 4 мг
лактоза 60 мг
Разом 1000 мг
Відомим способом готують таблетку вищенаведеного складу.
Приклад складання композиції 20
Дегідроаріпіразол 5 мг
Леветирацетам 600 мг
крохмаль 131 мг
стеарат магнію 4 мг
лактоза 60 мг
Разом 800 мг
Відомим способом готують таблетку вищенаведеного складу.
Приклад складання композиції 21
Безводні кристали В аріпіразолу 5 мг
Клоназепам 600 мг
крохмаль 131 мг
стеарат магнію 4 мг
лактоза 60 мг
Разом 800 мг
Відомим способом готують таблетку вищенаведеного складу.
Приклад складання композиції 22
Дегідроаріпіразол 5 мг
Клоназепам 600 мг
крохмаль 131 мг
стеарат магнію 4 мг
лактоза 60 мг
Разом 800 мг
Відомим способом готують таблетку вищенаведеного складу.
Приклад 4
Спосіб лікування хворих на новодіагностовані повторні або стійкі епізоди біполярного розладу (I або II) з елементами психозу або без, манію або змішані епізоди за визначенням DSM -IV-R.
Сполучення аріпіразолу або його метаболіту з принаймні одним стабілізатором настрою вважається ліками для хворих на новодіагностовані повторні або стійкі епізоди біполярного розладу (I або II), гостру манію або біполярну депресію. Відбирають хворих на діагностований біполярний розлад (I або II), гостру манію або біполярну депресію у віці від 18 до 65 років, у яких показник за базовою шкалою недавньої манії (YMRS) становить більше 24. Лише хворі з таким значенням YMRS одержують лікування. Хворих опитують з метою складання повної медичної та психіатричної історії хвороби. Початкова доза аріпіразолу або його метаболіту становить 10 мг/добу; якщо лікар-психіатр вважає доцільним, дозу збільшують до 30 мг/добу. Такі хворі отримують від 10 до 30 мг/добу аріпіразолу або його метаболіту протягом принаймні 4 тижнів, а ті, хто добре сприймає ліки

за цей період, одержують його й надалі, аж до 8 тижнів. Аріпіпразол або його метаболіт вводять разом з принаймні одним стабілізатором настрою, яким може бути літій, вальпроєва кислота, дівальпроєкс натрій, карбамазапін, окскарбамазапін, зонісамід, ламотрагін, топірамат, габапентин, леветирацетам та клоназепам.

Аріпіпразол або його метаболіт можна вводити в одній випускній формі, наприклад, таблетці, а стабілізатор настрою можна в іншій випускній формі, наприклад, таблетці, одночасно або у різний час протягом доби. Дози аріпіпразолу, метаболіту аріпіпразолу та стабілізатору настрою можуть знаходитися у межах, відповідно наведених вище.

Або ж випускню форму з вмістом аріпіпразолу або його метаболіту можна вводити у сполученні з принаймні одним стабілізатором настрою та фармаційно прийнятним носієм. Необмежувальні приклади таких сполучень: аріпіпразол/літій, аріпіпразол/вальпроєва кислота, аріпіпразол/дівальпроєкс натрій, аріпіпразол/карбамазапін, аріпіпразол/окскарбамазапін, аріпіпразол/зонісамід, аріпіпразол/ламотрагін, аріпіпразол/топірамат, аріпіпразол/габапентин, аріпіпразол/леветирацетам та аріпіпразол/клоназепам. Після прийому аріпіпразолу, або метаболіту аріпіпразолу, або одного чи кількох стабілізаторів настрою у таких хворих спостерігається полегшення симптомів біполярного розладу (I або II), гострої манії або біполярної депресії, як показують дослідження протягом і після введення аріпіпразолу, його метаболіту та стабілізатору настрою. До хворих застосовуються такі методики дослідження, як YMRS та інші, CGI, AIMS, SAS, Сімпсон і Ангус та Барнс, добре відомі фахівцям. Результати демонструють нормалізацію настрою.

Приклад 5

Ефективність аріпіпразолу у сполученні з вальпроатом або літієм при лікуванні манії у хворих, які частково не реагують на терапію лише вальпроатом або літієм.

Проводять 6-тижневе подвійне сліпе, рандомізоване випробування з контрольним плацебо для визначення ефективності комбінованої терапії аріпіпразолом та вальпроатом або літієм у порівнянні з лише вальпроатом або літієм при лікуванні гострих маній або змішаних біполярних епізодів. Застосована методика в цілому описана у Tohen et al., (Arch. Gen. Psychiatry, 2002 Jan;59(1):62-9). Метою є визначення ефективності аріпіпразолу (1-30 мг/добу) у порівнянні з плацебо у ході вже розпочатої терапії стабілізатором настрою, яка вимірюється зменшенням балів за базовою шкалою недавньої манії (YMRS). Хворі на біполярний розлад, манію або змішані епізоди, які неадекватно реагують на прийом літію (600 мг/добу) або вальпроату (500 мг/добу) протягом більше ніж 2 тижнів, рандомізовано одержують спільну терапію (аріпіпразол + стабілізатор настрою) або монотерапію (плацебо + стабілізатор настрою). Результати показують, що спільна терапія з аріпіпразолом зменшує кількість балів за YMRS у хворих краще, ніж монотерапія. Рівні клінічного відгуку (> або = 50% поліпшення YMRS) при спільній терапії вищі. Спільна терапія з аріпіпразолом поліпшує показники

шкали депресії Гамільтона з 21 пункту (HAMD-21) краще, ніж монотерапія. У хворих на змішані епізоди з депресивними симптомами середньої або великої важкості (змішаний епізод за DSM-IV; показник за HAMD-21 > або = 20 як базовий), спільна терапія з аріпіпразолом поліпшує HAMD-21 краще, ніж монотерапія. Екстрапірамідальні симптоми (шкала Сімпсона-Ангуса, шкала Барнса Алсатісія, шкала аномальних мимовільних рухів) в обох групах суттєво не відрізняються від початку до кінцевої точки. У порівнянні з застосуванням лише вальпроату або літію додання аріпіпразолу підвищує ефективність лікування маній та змішаних біполярних епізодів.

Приклад 6

Ефективність дегідроаріпіпразолу у сполученні з вальпроатом або літієм при лікуванні хворих, які частково не реагують на монотерапію вальпроатом або літієм.

Проводять 6-тижневе подвійне сліпе, рандомізоване випробування з контрольним плацебо для визначення ефективності комбінованої терапії дегідроаріпіпразолом та вальпроатом або літієм у порівнянні з лише вальпроатом або літієм при лікуванні гострих маній або змішаних біполярних епізодів. Застосована методика в цілому описана у Tohen et al., (Arch. Gen. Psychiatry, 2002 Jan;59(1):62-9). Метою є визначення ефективності дегідроаріпіпразолу (1-30 мг/добу) у порівнянні з плацебо у ході вже розпочатої терапії стабілізатором настрою, яка вимірюється зменшенням балів за базовою шкалою недавньої манії (YMRS). Хворі на біполярний розлад, манію або змішані епізоди, які неадекватно реагують на прийом літію (600 мг/добу) або вальпроату (500 мг/добу) протягом більше ніж 2 тижнів, рандомізовано одержують спільну терапію (дегідроаріпіпразол + стабілізатор настрою) або монотерапію (плацебо + стабілізатор настрою). Результати показують, що спільна терапія з аріпіпразолом зменшує кількість балів за YMRS у хворих краще, ніж монотерапія. Рівні клінічного відгуку (> або = 50% поліпшення YMRS) при спільній терапії вищі. Спільна терапія з дегідроаріпіпразолом поліпшує показники шкали депресії Гамільтона з 21 пункту (HAMD-21) краще, ніж монотерапія. У хворих на змішані епізоди з депресивними симптомами середньої або великої важкості (змішаний епізод за DSM-IV; показник за HAMD-21 > або = 20 як базовий), спільна терапія з дегідроаріпіпразолом поліпшує HAMD-21 краще, ніж монотерапія. Екстрапірамідальні симптоми (шкала Сімпсона-Ангуса, шкала Барнса Акатісія, шкала аномальних мимовільних рухів) в обох групах суттєво не відрізняються від початку до кінцевої точки. У порівнянні з застосуванням лише вальпроату або літію додання дегідроаріпіпразолу підвищує ефективність лікування маній та змішаних біполярних епізодів.

Приклад 7

Подвійне сліпе, рандомізоване випробування з контрольним плацебо аріпіпразолу як додаткового лікування підліткової манії.

Це рандомізоване, подвійне сліпе дослідження з контрольним плацебо вивчає ефективність та переносність аріпіпразолу у сполученні з дівальпро-

роексом (DVP) при лікуванні гострої манії у підлітків з біполярним розладом. Застосована методика в основному описана у Delbello et al., (J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 2002 Oct;41(10): 1216-23). Висунуто гіпотезу, що DVP у сполученні з аріпіпразолом ефективніше, ніж сам по собі, виліковує манії, пов'язані з підлітковим біполярним розладом. 30 підлітків у віці 12-18 років, які страждають на змішаний біполярний розлад I, одержують початкову дозу DVP 20 мг/кг 2 тижнів, після чого 6 тижнів довільно поддаються комбінованій терапії з аріпіпразолом (біля 10 мг/добу) або плацебо. Основними мірами ефективності є зміна показника базової шкали недавньої манії (YMRS) та швидкість реакції YMRS. Безпечність та переносність оцінюють кожного тижня. У групі, яка отримує DVP + аріпіпразол, показники YMRS серйозніше змінюються від початкової до кінцевої точки, ніж у групі DVP + плацебо. Більш того, швидкість реакції YMRS суттєво більша у групі DVP + аріпіпразол, ніж у групі DVP + плацебо. Щодо безпечності жодних суттєвих відмінностей від початкової до кінцевої точки не помічено. Заспокоєння, оцінюване як м'яке або помірне, чіткіше виражено у групі DVP + аріпіпразол, ніж у групі DVP + плацебо. Ці результати показують, що аріпіпразол у сполученні з DVP ефективніше виліковує підліткову біполярну манію, ніж один DVP. На додаток, результати дають підстави припустити, що аріпіпразол легко переноситься, коли його застосовують разом з DVP для лікування манії.

Приклад 8

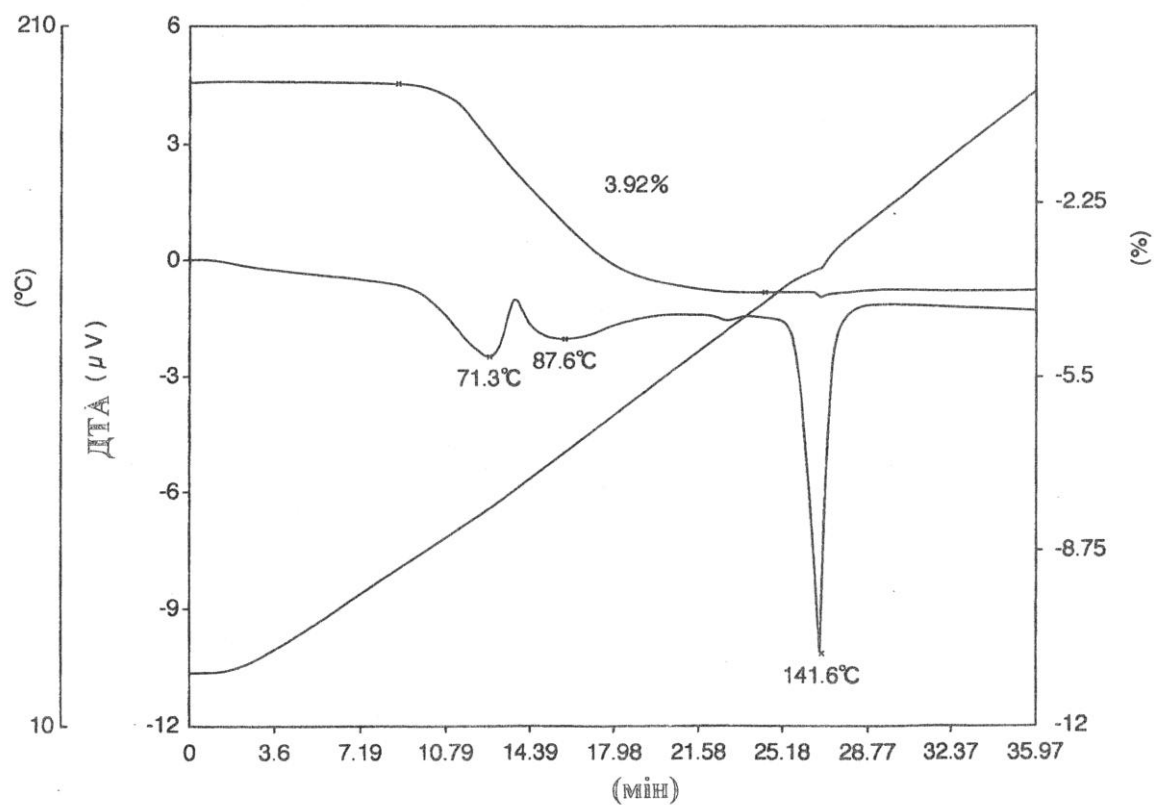
Подвійне сліпе, рандомізоване випробування з контрольним плацебо дегідроаріпіпразолу як додаткового лікування підліткової манії.

Це рандомізоване, подвійне сліпе дослідження з контрольним плацебо вивчає ефективність та переносність дегідроаріпіпразолу у сполученні з дівальпроексом (DVP) при лікуванні гострої манії у

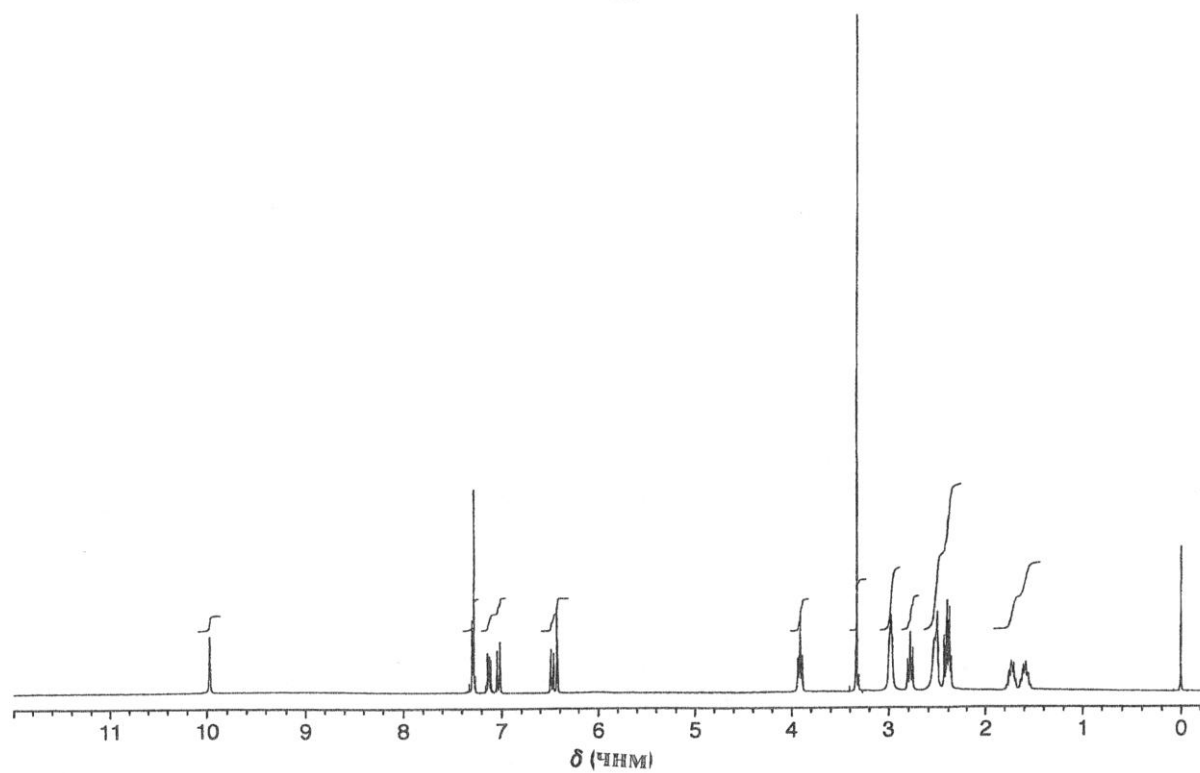
підлітків з біполярним розладом. Застосована методика в основному описана у Delbello et al., (J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 2002 Oct;41(10):1216-23). Висунуто гіпотезу, що DVP у сполученні з дегідроаріпіпразолом ефективніше, ніж сам по собі, виліковує манії, пов'язані з підлітковим біполярним розладом. 30 підлітків у віці 12-18 років, які страждають на змішаний біполярний розлад I, одержують початкову дозу DVP 20 мг/кг 2 тижнів, після чого 6 тижнів довільно поддаються комбінованій терапії з дегідроаріпіпразолом (біля 10 мг/добу) або плацебо. Основними мірами ефективності є зміна показника базової шкали недавньої манії (YMRS) та швидкість реакції YMRS. Безпечність та переносність оцінюють кожного тижня. У групі, яка отримує DVP + дегідроаріпіпразол, показники YMRS серйозніше змінюються від початкової до кінцевої точки, ніж у групі DVP + плацебо. Більш того, швидкість реакції YMRS суттєво більша у групі DVP + дегідроаріпіпразол, ніж у групі DVP + плацебо. Щодо безпечності жодних суттєвих відмінностей від початкової до кінцевої точки не помічено. Заспокоєння, оцінюване як м'яке або помірне, чіткіше виражено у групі DVP + дегідроаріпіпразол, ніж у групі DVP + плацебо. Ці результати показують, що дегідроаріпіпразол у сполученні з DVP ефективніше виліковує підліткову біполярну манію, ніж один DVP. На додаток, результати дають підстави припустити, що аріпіпразол! легко переноситься, коли його застосовують разом з DVP для лікування манії.

Усі патенти, патентні заявки, наукові та медичні публікації, зазначені тут, цілком включаються до цього опису. Звичайно, треба розуміти, що вищенаведений опис стосується лише переважних варіантів здійснення винаходу і що можуть бути зроблені численні модифікації або зміни при збереженні духу та обсягу винаходу, як вони викладені у формулі, що додається.

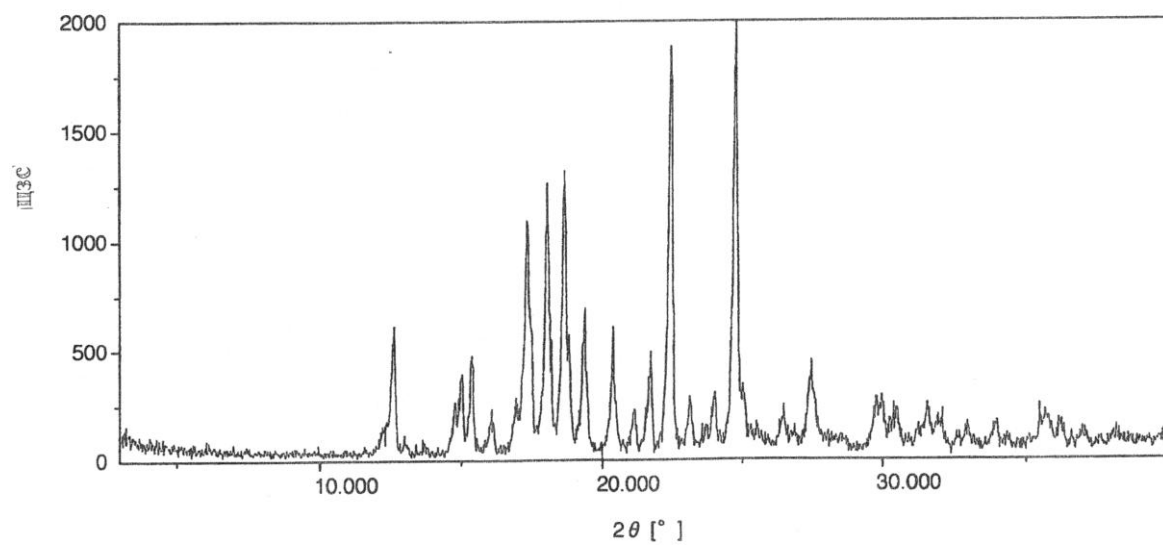
Фиг. 1



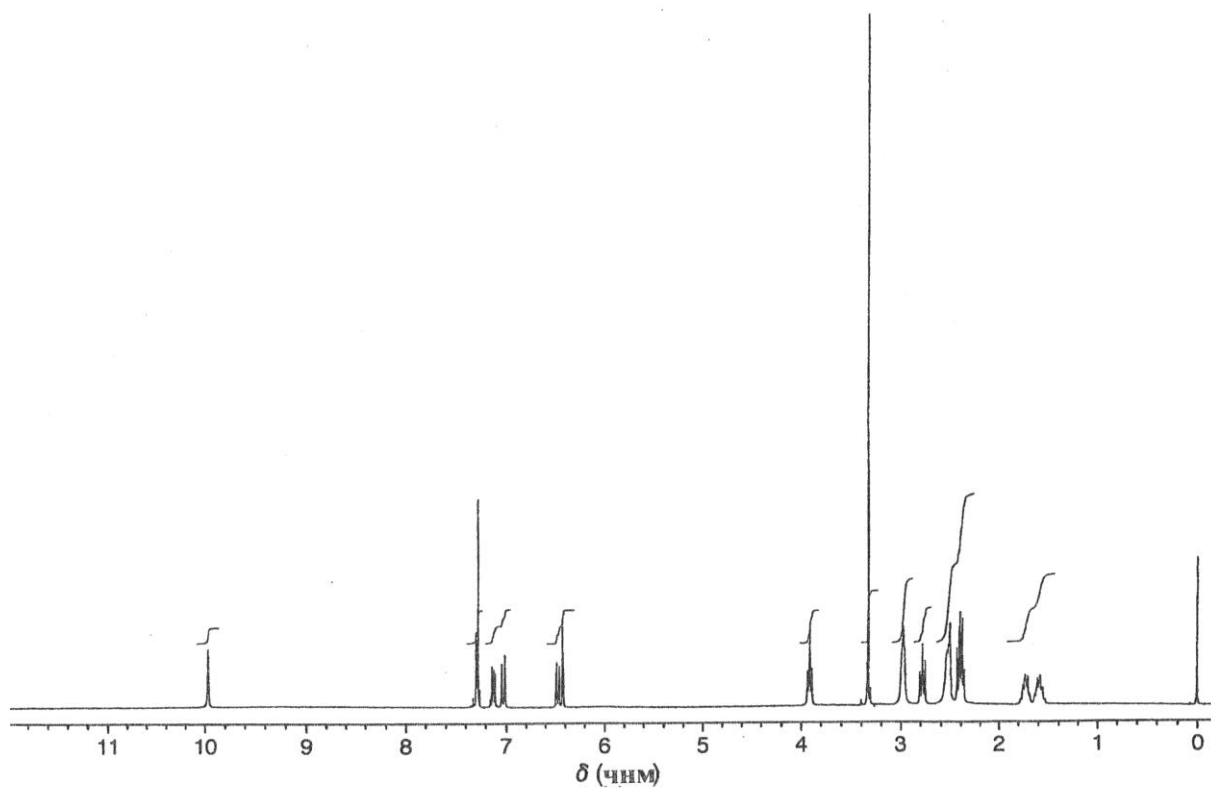
Фиг. 2



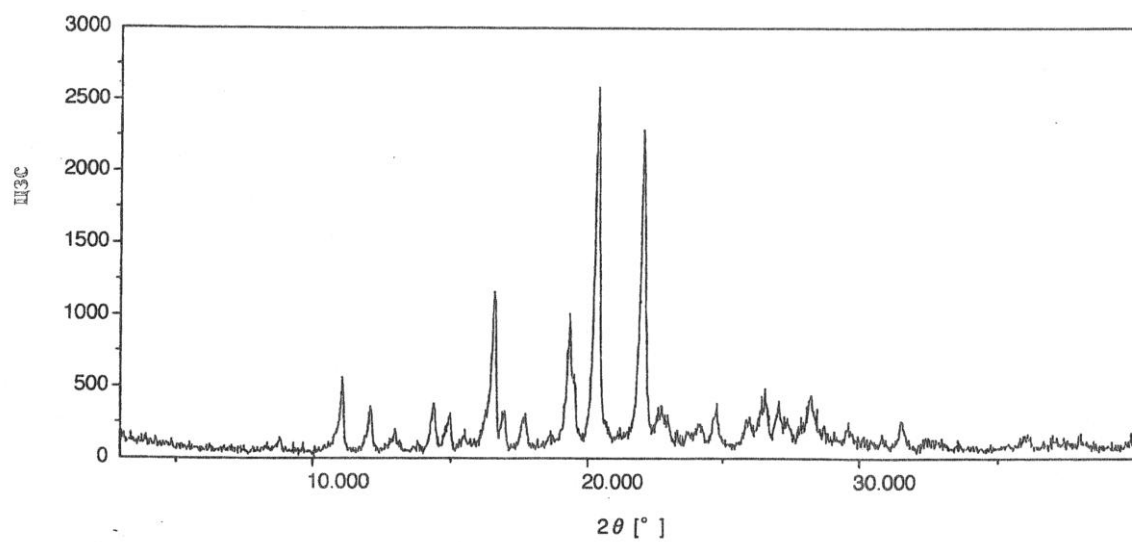
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

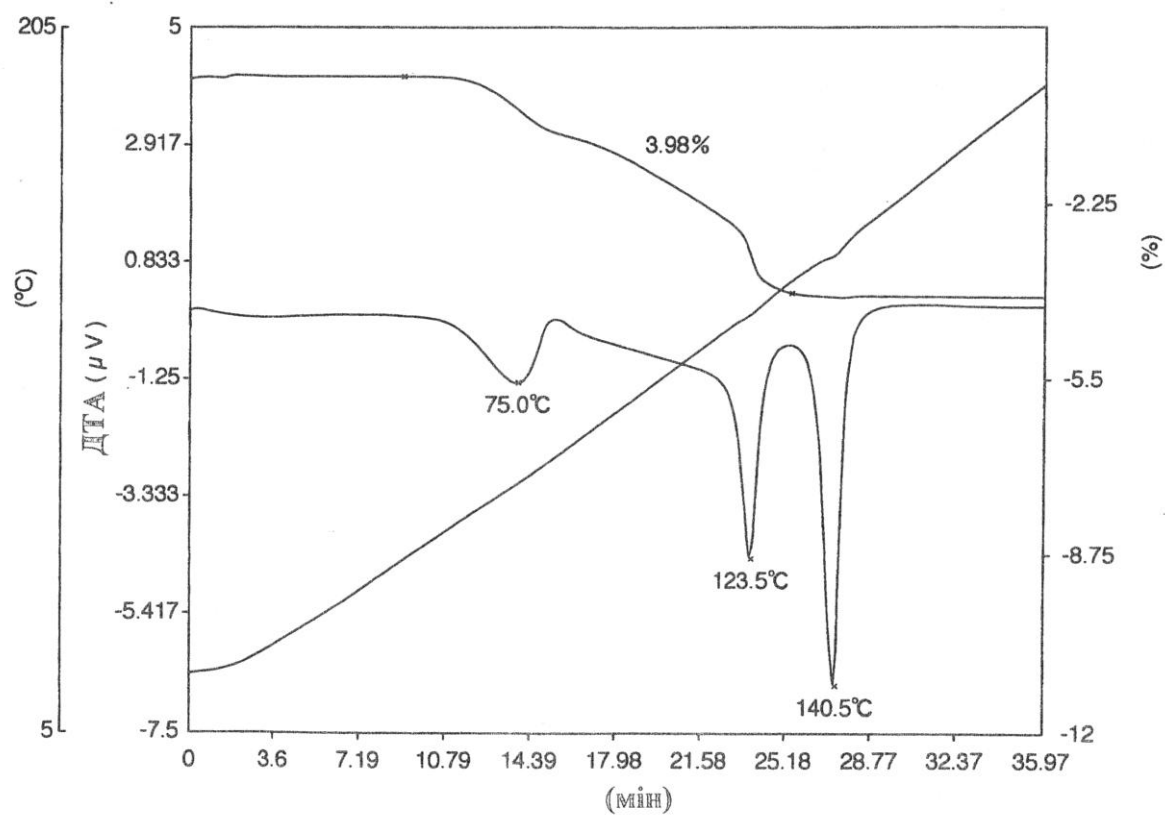


Fig. 7

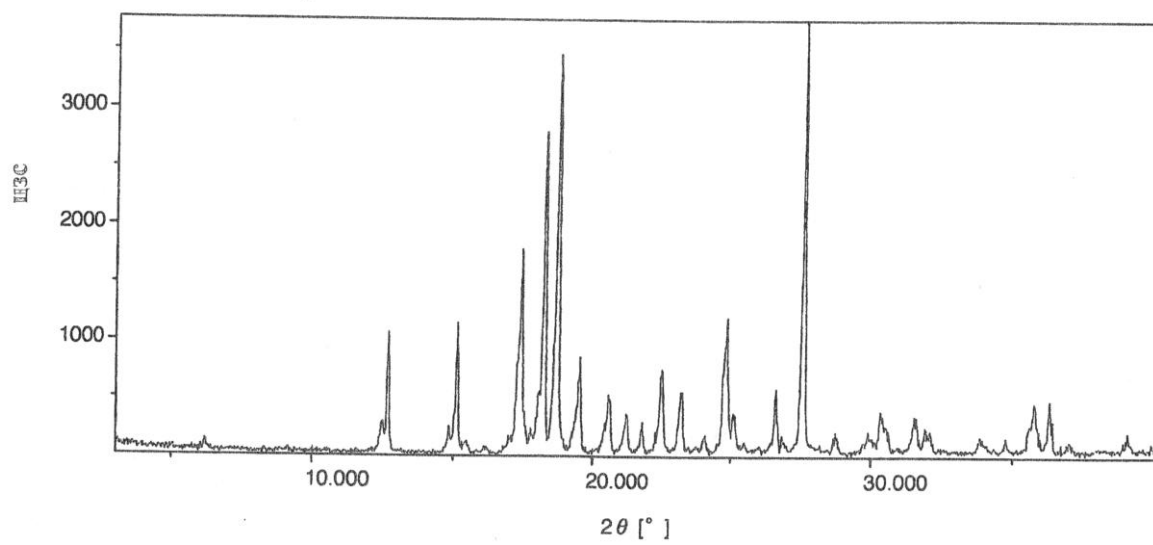


Fig. 8

