



УКРАЇНА

(19) UA (11) 83493 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 31/381
A61P 25/24 (2008.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ РОТИГОТИНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСІЇ

1

(21) а200600333
(22) 22.07.2004
(86) РСТ/EP2004/008168, 22.07.2004
(31) 103 34 188.9
(32) 26.07.2003
(33) DE
(46) 25.07.2008, Бюл.№ 14, 2008 р.
(72) ШЕЛЛЕР ДІТЕР, БРАЙДЕНБАХ АЛЕКСАН-
ДЕР, ЗЕЛЬФЕ НОРМА
(73) ШВАРЦ ФАРМА АГ
(56) VERHAGEN METMAN L ET AL: "CONTINUOUS
TRANSDERMAL DOPAMINERGIC STIMULATION
IN ADVANCED PARKINSON'S DISEASE" CLINICAL
NEUROPHARMACOLOGY, RAVEN PRESS, NEW
YORK, NY, US, Bd. 24, Nr. 3, Mai 2001 (2001-05),
Seiten 163-169, XP008020182
US 2003/026830 A1, 06.02.2003
(57) 1. Застосування ротиготину [(-)-5,6,7,8-
тетрагідро-6-[пропіл(2-(2-тієніл)етил)аміно]-1-
нафтолу] та його проліків та фізіологічно прийнят-
них солей для виробництва фармацевтичного за-
собу для лікування депресії, де проліками є естер,
карбамат, карбонат, кеталь, ацетат, фосфат, фо-
сфонат, сульфат або сульфонат.
2. Застосування за п. 1, де депресією є уніполярна
депресія [головна депресія] або депресивний на-
пад маніакально-депресивного розладу.

2

3. Застосування за п. 1, де депресією є органічна
депресія.
4. Застосування за п. 3, де депресією є органічна
депресія, котра є незалежною від хвороби Паркін-
сона.
5. Застосування за п. 3, де депресією є асоційова-
на з хворобою Паркінсона депресія.
6. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів,
де фармацевтичний засіб запропоновано для па-
рентерального, трансдермального або слизового
застосування.
7. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів,
де ротиготин застосовують у дозах 0,5-50 мг на
добу.
8. Комбінований препарат для лікування депресії,
що містить ротиготин та інший активний інгредієнт
з групи антидепресивних, антипсихотичних, седа-
тивних, анкісолітичних засобів або засобів проти
мігрені.
9. Спосіб лікування депресії у ссавця, що полягає
у застосуванні терапевтично ефективної кількості
ротиготину або проліків чи солі ротиготину до вка-
заного ссавця, де проліками є естер, карбамат,
карбонат, кеталь, ацетат, фосфат, фосфонат, су-
льфат або сульфонат.

Згідно з оцінками ВОЗ, депресія буде другою
найзагальнішою причиною непрацездатності, ви-
кликаної захворюваннями у 2020р. [Murray, Lancet
349 (1997) 1498]. Ефективність сучасних фарма-
кологічних лікувань є обмеженою з різних причин,
наприклад, внаслідок пізнього початку дії, побічної
дії або втрати ефективності фармацевтичних за-
собів. Є велика необхідність у нових прогресивних
антидепресантах внаслідок частоти та тривалості
цього захворювання та тенденції до рецидиву.

До цього інгібітори ресорбції амінів або інгібі-
тори моноамін-оксидаз первісно застосовані як
антидепресанти (Goodman & Gilman's, The phar-
macological basis of therapeutics, 9th Edition). Зо-
всім недавно, застосування активних інгредієнтів,
котрі впливають на серотонергічні (5HT1) та адре-

нергічні рецептори (α2) обговорено як дуже бага-
тообіцяючу концепцію у терапії [Westenberg, J.
Clin. Psychiatry 60, Suppl. 17, 1999, 4; Schatzberg,
Human Psychopharmacology 17, 2002, p.17]. Одним
прикладом активного інгредієнту зі складової з
двоїстою дією цього типу є міртазапін [Gorman, J.
Clin. Psychiatry 60, Suppl. 17, 1999, 9].

Швидкий початок дії та чудова ефективність у
порівнянні зі звичайними антидепресантами є очі-
куваною від активних інгредієнтів з двоїстою дією,
як-то висока селективність активних інгредієнтів та
сприятливий профіль побічної дії, зв'язаний з цим,
дає швидке пристосування пацієнта до індивідуа-
льної поточної дози (Deakin, Int. Clin. Psychophar-
macology 17, Suppl. 1, 2002, p. 13).

(13) C2

(11) 83493

(19) UA

Агоністам допаміну праміпексолу та ропініролу була нещодавно приписана антидепресивна ефективність, і ця дія була продемонстрована у клінічних дослідженнях [Ostow, M., *Am J Psychiatry*. 2002 Feb; 159(2): 320-1]. Однак, тут все ще неясно відносно якого внеску агонізму допаміну та який внесок можливої іншої дії досліджених агоністів допаміну робиться, і як це також конкретно впливає на інші речовини нейротрансмітерних систем.

Несподівано виявлено, що ротиготин, описаний як агоніст допаміну [Metman, *Clinical Neuropharmacol*. 24, 2001, 163], приєднується до рецепторів α_2 та до рецептору 5HT1A. Незважаючи на те, що ротиготин діє антагоністично на рецептори α_2 , він виявляє агоністичну активність на рецепторі 5HT1A.

За цим профілем, зокрема, стосовно несподіваної агоністичної активності 5HT1A, ротиготин [(-)-5,6,7,8-тетрагідро-6-[пропіл[2-(2-тісніл)етил]аміно]-1-нафтол] є кандидатом для застосування як антидепресанту.

Придатність ротиготину як антидепресанту була продемонстрована у трьох різних, затверджених тваринних моделях.

«Тест примусового купання» є тваринною моделлю, де депресивні приступи викликають гострим стресом. У цьому випадку щурів примушують плавати в обмеженому проміжку. Після початкових спроб врятуватися тварини впадають у безнадійність і у нерухомість. У повторному експерименті тварини залишаються нерухомими від початку експерименту. У випадку попередньої обробки антидепресантами період нерухомості у повторному експерименті є скороченим; тварини загалом починають пошуки та уникають рухатися безпосередньо після переносу у резервуар з водою (Porsolt, *Biomedicine* 30, 1979, 139). Ротиготин призводить до значного скорочення періоду нерухомості.

У «тесті набутої безнадійності», щурів повторно піддають неконтрольованому стресу. Це викликає порушення здатності до навчання у тварини в останній ситуації (наприклад, через 48 годин), де вони могли б уникати стресу знов. Після субхронічного, але не гострого застосування антидепресантів, здатність до навчання нормалізується знов та тварини навчаються уникати стресу (своєчасно), [Sherman, *Pharmacology Biochemistry & Behavior* 16, 1982, 449]. Через кілька діб застосування суспензії ротиготину (Втілення 2) тварини виявляли поліпшену навчальну поведінку при низьких концентраціях; однак вищі дози також збільшували активність тварин в умовах без тестування.

У наступній тваринній моделі (Втілення 3) досліджували, чи можна виявити антидепресивну дію ротиготину за загальним моторним стимулюванням. У цьому випадку ротиготин застосовували до щурів, в яких видалено нюхову цибулину з обох боків. Видалення нюхової цибулини призводить у необроблюваній контрольній групі до адаптивної гіперактивності. Відомо з літератури, що хронічно застосовувані антидепресанти призводять до зменшення рухової активності тварин у цій моделі, незважаючи на те, що стимулятори крім того збільшують моторну активність [van Riezen H et al, *Br J Pharmacol*. 60(4), 1977, 521; Kelly JP et al, *Pharmacol Ther*. 74(3), 1997, 299]. Тому можливо розрі-

зняти антидепресивну та неспецифічну стимуляторну дію активного інгредієнту з цієї моделі. Показано, що ротиготин виявляє конкретно антидепресивну дію у низьких дозах, що приблизно відповідає дії антидепресанту іміпраміну, котра призводить до фактично повного пригнічення індукованої видаленням цибулин локомоторної гіперактивності. При вищих концентраціях ротиготину, з іншого боку, стимуляторна допамін-агоністична дія превалює.

Можна було б відтак ясно показати, що підшкірно застосований ротиготин несподівано має значну антидепресивну дію в усіх трьох тестах.

Фіг.1 показує, що ротиготин призводить до чіткого зменшення періоду нерухомості у «тесті примусового купання».

Фіг.2 показує, що тварини, ліковані суспензією депо ротиготину (Втілення 2) у «тесті набутої безнадійності» виявляють нормалізовану навчальну поведінку (ННС), залежно від дози, у порівнянні з контрольною групою (НС), лікованою тільки ексципієнтом.

Фіг.3 показує, що ротиготин у низьких дозах у щурів, в яких видалено нюхову цибулину (Втілення 3) значно зменшує моторну гіперактивність та тому виявляє чітку антидепресивну дію. У вищих дозах, з іншого боку, неспецифічна активація локомоторної активності домінує та відбувається у тварин, в яких видалено нюхову цибулину, а також у контрольних тварин.

Ці попередні клінічні дані свідчать, що можуть бути доступними нові ефективні фармацевтичні засоби для лікування депресії ротиготином, його біологічно активними метаболітами та відповідними проліками та солями.

Об'єктом винаходу є тому застосування ротиготину, його проліків та солей для виробництва фармацевтичного засобу для лікування депресії. Термін «лікування» у цій патентній заявці охоплює лікування існуючої депресії та попереджувальне лікування (профілактику) депресії, наприклад, повторних депресивних фаз.

Депресивні розлади поділяють для кращого витлумачування та для досягнення оптимуму індивідуальної терапії на підтипи, часто з розпливчастими переходами різних підтипів. Депресію класифікують - традиційно - згідно з її передбачуваними причинами або - нещодавно - згідно з її симптомами [дивись ICD-10 "Інтернаціональна статистична класифікація хвороб та пов'язані проблеми здоров'я" ВОЗ].

У цій заявці, термін «депресія» означає різні традиційні підтипи депресії, згадані нижче, та розлади під терміном «афективні розлади» у ICD-10, котрі супроводжують депресивні приступи, зокрема, депресивні приступи, повторні депресивні розлади, депресивні фази у біполярних афективних розладах та розладах з тривожністю, адаптаційних розладах та органічних хворобах мозку, котрі супроводжують депресивні симптоми у кожному випадку. Відповідну розлади наведено, наприклад, у класифікації ICD-10 (Version 2.0, November 2000) F31, F32, F33, F41, F43, F45 та F06.

У звичайному поділенні депресії за причинами, загалом розрізняють 4 головні класи:

I. Ендогенна депресія

Жодні легко видимі зовнішні чинники не можна ідентифікувати як причини депресії в ендогенній депресії. Причинами є можливо розлади нейротрансмітерної системи мозку. Перебіг фазового типу, де депресивні приступи можуть відбуватися повторно, є типовим для ендогенної депресії. Ендогенну депресію загалом поділяють на:

- уніполярну депресію ("глибоку депресію"), де відбуваються тільки депресивні фази

- біполярну депресію ("маніакально-депресивні розлади"), де депресивні приступи чергуються з маніакальними фазами.

II. Соматогенна депресія

Фізико-органічні розлади є причиною цієї депресії. Загалом, соматогенну депресію поділяють на:

- органічну депресію, на основі захворювання або пошкодження мозку. Такі захворювання або пошкодження, котрі є часто супроводжуються зміненням метаболізму мозку, наприклад, пухлини мозку, хвороба Паркінсона, мігрень, епілепсія, параліч мозку, артеріосклероз мозку, травми мозку, менінгіт, інсульт та деменції, як-то, наприклад, хвороба Альцгеймера;

- симптоматичну депресію, котра часто відбувається як результат захворювання або супроводжує його симптом, котрий тільки безпосередньо впливає на функції мозку. Це може бути, наприклад, циркуляторне захворювання, гіпотирозидизм або ще один гормональний розлад, інфекційна хвороба, рак або хвороба печінки;

- фармакогенну депресію, наприклад, у випадку зловживання спиртом, медикаментами або ліками.

III. Психогенна депресія

Це є часто зверхреакцією на один або більше випадків травмування. Це часто поділяють на депресію від виснаження, невротичну депресію та реактивну депресію на основі конфліктів або подій.

IV. Депресія у конкретних випадках

Прикладами є післяпологова депресія, вікова депресія, дитяча депресія, сезонна депресія та пубертатна депресія.

Ротиготин та його проліки та солі є по суті придатними для отримання медикаменту для лікування різних, вищезгаданих форм депресії для лікування афективних розладів, зокрема, депресивні приступи, повторні депресивні розлади та депресивні фази у біполярних афективних розладах, згідно з ICD-10.

Згідно з винаходом ротиготин переважно застосовують для виробництва медикаменту для лікування депресивних приступи та повторних депресивних розладів, які відбуваються, наприклад, у ендогенній уніполярній депресії ("головній депресії").

Метаболічні розлади клітин мозку, тобто норадреналінові, або втрату серотоніну та/або генетичну схильність розглядають як причини ендогенної, уніполярної депресії.

Позначеним терміном "головна депресія" у цій заявці є, зокрема, розлад, як-то, описаний в [American diagnosis manual "The Diagnostic та Statistic Manual of Mental Disorders - 4th Edition" (American Psychiatric Association, 1994;"DSMIV")].

Ротиготин {(-)-5,6,7,8-тетрагідро-6-[пропіл[2-(2-тієніл)етил]аміно]-1-нафтол] та його проліки та солі є також головним чином придатними для виробництва антидепресантів для лікування депресивних приступів у маніакально-депресивних пацієнтів. Ці депресивні фази у біполярних розладах розглянуті у цій патентній заявці під терміном "депресія".

Ротиготин також переважно застосовують для виробництва фармацевтичного засобу для лікування "органічної" депресії, описаної вище. Органічна депресія відбувається часто, наприклад, у хворобі Паркінсона або у цереброваскулярній хворобі та у деменційних розладах.

У лікуванні депресії, котра відбувається як результат хвороби Паркінсона, із заявленого винаходу витікає, висновок, котрий є значущим для клінічної практики, що звичайне лікування антидепресантами та засобами проти хвороби Паркінсона не є потрібним, коли депресивних пацієнтів з хворобою Паркінсона переводять на ротиготин.

Об'єктом винаходу є тому застосування ротиготину, його метаболітів, проліків та солей для виробництва фармацевтичного засобу для лікування депресії, асоційованої з хворобою Паркінсона, при цьому можливо, як варіант, застосовувати його з іншими антидепресантами.

Ще одним об'єктом винаходу є застосування ротиготину, його метаболітів, проліків та солей у кожному випадку поодинокі або у комбінації з іншими антидепресантами для лікування органічної депресії, котра не асоційована з хворобою Паркінсона. Прикладами такої органічної депресії є депресія у сполученні з пухлинами мозку, мігрень, епілепсією, паралічем мозку, артеріосклерозом мозку, травмами мозку, менінгітом, інсультом, деменцією, хворобою Альцгеймера або синдромом Паркінсона плюс.

Наступним об'єктом винаходу є спосіб лікування депресії у ссавця, зокрема, ендогенної, уніполярної депресії ("головної депресії"), депресивної фази біполярного розладу, Паркінсон-асоційованої депресії або органічної депресії, котра є незалежною від хвороби Паркінсона, застосуванням терапевтично ефективної кількості ротиготину, метаболіту, проліків або солі до вказаного ссавця, зокрема, до людини.

"Проліками" ротиготину у цій патентній заявці позначено, зокрема, сполуки, котрі розщеплюються, перетворюються або метаболізують в організмі людини, зокрема, у плазмі або при пропусканні через шкіру або слизову мембрану в ефективній кількості для утворення ротиготину.

Прикладом проліків є естери, зокрема, алканол-естери та особливо переважно алканол-естери з числом атомів карбону до 6. Іншими прикладами проліків є карбамати, карбонати, кеталі, ацеталі, фосфати, фосфонати, сульфати та сульфонати.

Отримання проліків реакцією ротиготину з відповідно реакційними попередниками, як-то хлорангідриди, ангідриди кислот, карбамойлхлориди, сульфонілхлориди тощо, відомі фахівцям з медичної хімії та це можна знайти у відповідній технічній літературі.

Прикладами літературних довідок є [Bundgaard: Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam,

1985; Higuchi and Stella: Pro-drugs as novel drug delivery systems in American Chemical Society, Washington DC, 1975, Sloan: Prodrugs - Topical and Ocular Drug Delivery, Ed: M. Dekker, 1992: Roche: Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs, Washington, DC, 1977].

Основну придатність похідного ротиготину як проліків можна визначити тим, що відповідну сполуку інкубують у визначених умовах з ферментною сумішшю, препаратом клітин, гомогенатом клітин або ферментовмісною фракцією клітин та вимірюють утворення ротиготину. Придатна ферментна суміш, наприклад, міститься у препараті печінки S9 від Gentest, Woburn, MA, USA. Для оцінки проліків, котрі можуть розщеплюватися головним чином швидко, проліки для тестування можна також інкубувати у плазмі, наприклад, плазмі крові людини Оптимум швидкості гідролізу проліків залежить від мети. Проліки, котрі можуть розщеплюватися швидко, можуть бути придатними, наприклад, для швидкого виділення, наприклад, у випадку назального застосування. Проліки, котрі можуть розщеплюватися більш повільно, можуть бути придатними, наприклад, для затримки, наприклад, у випадку трансдермального, парентерального або перорального застосування.

Різні проліки рацемату ротиготину (N-0437) описані, наприклад, у [Den Haas et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 342, 1990, 655 та Den Haas et al, J. Pharm Pharmacol 43, 1991, 11].

In vivo, проліки могли б вивільняти стільки ротиготину, щоб отримати у плазмі терапевтично ефективну стійку концентрацію ротиготину. Загалом терапевтично ефективними тут є концентрації ротиготину між 0,05 та 20нг/мл, переважно між 0,1 та 10нг/мл, а особливо переважно між 0,2 та 5нг/мл плазми.

Для специфічного лікування депресії, однак, можуть, як варіант, бути адекватними нижчі рівні ротиготину у плазмі, наприклад, менше 2нг/мл, наприклад, між 0,05 та 1нг/мл плазми або між 0,1 та 0,5нг/мл плазми.

Ротиготин є S(-)-енантіомером 5,6,7,8-тетрагідро-6-[пропіл(2-(2-тієніл)етил)аміно]-1-нафтолу. Це означає, що згідно з винаходом вміст (R)-енантіомеру у фармацевтичному засобі є невеликим. Вміст (R)-енантіомеру переважно менше 10моль %, особливо переважно менше 2моль % та найкраще менше 1моль %, від загальної кількості ротиготину у антидепресанті.

Ротиготин та його проліки можуть бути у фармацевтичному засобі як вільні основи або у формі фізіологічно прийнятних солей, наприклад, у формі гідрохлориду.

"Фізіологічно прийнятні солі" охоплюють нетоксичні основно-адитивні солі, зокрема, сполуки формули (I) у формі вільної основи, з органічними або неорганічними кислотами, наприклад, HCl.

Є багато способів застосування ротиготину та його проліків, котрі можуть вибирати та адаптувати фахівці залежно від необхідності, стану та віку пацієнта, потрібного дозування та потрібного інтервалу застосування.

Кращим типом застосування ротиготину є трансдермальне застосування. Форму застосування можна, у принципі, вибрати з групи:, наприклад,

мазь, паста, спрей, плівка, пластир або пристрій для іонофорезу.

Ротиготин застосовують переважно, у цьому випадку у формі пластиру до шкіри пацієнта, активний інгредієнт переважно уведено у матрицю з адгезійного полімеру, наприклад, автоадгезійного полісилоксану (Втілення 1). Приклади придатних трансдермальних рецептурних композицій розкриті у [WO 99/49852, WO 02/89777 та WO 02/89778]. Препарат цього типу дає по суті постійний рівень у плазмі, який треба підібрати, а тому постійне допамінергічне стимулювання протягом інтервалу застосування [WO 02/89778; Metman, Clinical Neuropharmacol. 24, 2001, 163].

Якщо, з іншого боку, є потрібним антидепресант у формі підшкірного або внутрішньом'язового депо, ротиготин можна суспендувати, наприклад, як кристал солі, наприклад, як кристалічний гідрохлорид у гідрофобному безводному середовищі та ін'єктувати, як описано у [WO 02/15903] або застосовувати у формі мікрокапсул, мікрочастинок або імплантатів на основі біодеградуєчих полімерів, як-то описаних у [WO 02/38646].

Інші можливі форми застосування ротиготину та його проліків є трансслизовими композиціями, як-то, сублінгвальні спреї, назальні або ректальні рецептурні композиції або аерозолі для легеневого застосування.

Придатними дозами ротиготину є приблизно між 0,1 та 50мг/доб., з добовими дозами переважно між 0,2 та 40мг, а особливо між 0,4 та 20мг/доб. Особливо кращими дозами ротиготину є вище 0,5мг/доб., де застосування ротиготину не потребує одночасного лікування моторних розладів хвороби Паркінсона, такі форми дозування є особливо вибраними там, де відмічено антидепресивну дію ротиготину, але де неспецифічна стимуляторна дія ротиготину є такою малою, як можливо. Такі дози є взагалі нижче 10мг/добу, наприклад, нижче 7,5мг або нижче 5, 4, 3, 2 або нижче 1мг/добу та зокрема, між 0,5 та 5мг/добу.

У випадку хвороби Паркінсона, з іншого боку, іноді може бути потрібним дозування вище 5мг/добу для одночасної терапії моторних розладів. Відповідні дози є, наприклад, залежно від віку та стану пацієнта, ступеню суворості захворювання тощо, іноді значно вище 1мг/добу, наприклад, зверх 5, 6, 8, 9, 10 або навіть між 10 та 50мг/добу, наприклад, між 10 та 25мг/добу.

Залежно від вибраного типу застосування, потрібна добова доза може бути регульованою створенням композиції, наприклад, добову дозу трансдермально застосовуваного ротиготину можна підігнати за швидкістю потоку на одиницю площі та/або варіацією розміру пластиру. У цьому випадку дозування можна робити повільним підбором, іншими словами, лікування можна, як варіант, починати з низьких доз, котрі є тоді збільшують для підтримання дози.

Об'єктом винаходу є тому форма дозування, наприклад, пластир або придатна для ін'єкції рецептурна композиція, котра вивільняє відповідну потрібну кількість ротиготину для терапії депресії, наприклад, між 0,5 та 10мг/добу або між 0,5 та 5мг/добу, як описано вище.

Фахівцям ясно, що інтервал дозування може залежати від застосованої кількості, типу застосування та добової потреби пацієнта. Відтак форму трансдермального застосування можна пристосовувати, наприклад, для одного разу на добу, для одного разу на кожні три доби або одного разу на кожні сім діб застосування, незважаючи на те, що підшкірні або внутрішньом'язові депо можна створювати ін'єкціями, наприклад, у однотижневому, двотижневому або чотиритижневому ритмі.

Ротиготин та його проліки можна застосовувати як монотерапевтичні засоби для лікування депресії. В одному втіленні винаходу, однак, можуть бути представленими інші активні інгредієнти, окремо від ротиготину, у формі антидепресивного терапевтичного засобу.

Прикладами цього є інші антидепресанти, котрі безпосередньо або небезпосередньо впливають на метаболізм серотоніну або норадреналіну.

Прикладами цього є селективні інгібітори ресорбції серотоніну, як-то сертралін, циталопрам, пароксетин або флуоксетин;

змішані інгібітори ресорбції серотоніну та норадреналіну, як-то венлаксафін, мілнаципрам, міртазапін та трициклічні антидепресанти, як-то амітриптилін та іміпрамін;

селективні інгібітори ресорбції норадреналіну, як-то ребоксетин;

інгібітори моноаміноксидази, як-то траніцип-раміні або клоргілін;

Альфа2-рецептори та/або модулятори рецептору серотоніну, як-то міртазапін або нефазодон.

Іншими прикладами антидепресантів антагоністи аденозину, як-то, наприклад, ST 1535, ліганди сигма-опіоїдного рецептору, NK-антагоністи, як-то GW 597599, саредудант або апрепітант, агоністи мелатоніну або модулятори оці гіпоталамум-гіпофізнадницького залоза.

Залежно від причин та симптомів депресії, комбінація препарату може також містити додаткові антипсихотичні, седативні, анкіолітичні засоби або засіб проти мігрени або активний інгредієнт, котрий діє як антидепресивний, антипсихотичний, седативний, анкіолітичний засіб та/або засіб проти мігрени.

У процесі життєдіяльності сполука формули I або II та додатковий антидепресивний, антипсихотичний, седативний, анкіолітичний засіб або засіб проти мігрени можуть бути в одній фармацевтичній композиції, наприклад, таблетці або у різних одиницях застосування, наприклад, у формі двох окремих таблеток. Залежно від необхідності, два активні інгредієнти можна застосовувати одночасно або роздільно у часі.

У комбінованому препараті послідовного застосування можна досягти, наприклад, тим, що форма застосування, наприклад, пероральна таблетка, має два різні шари з різним профілем вивільнення для різних фармацевтично активних інгредієнтів. Фахівцям ясно, що у контексті заявленого винаходу є можливими різні форми

застосування та режими застосування, усі є об'єктом винаходу.

Прикладами антипсихотичних засобів є прометазин, флуфеназин, перфеназин, левомепромазин, тіоридазин, перазин, промазин, хлорпро-тисен, зуклопентиксол, протипендил, флупентиксол, зотепін, бенперидол, папамперон, мелперон, галоперидол, бромперидол, сульпірид, клозапін, пімозид, рисперидон, кветіапін, амисуль-прид, оланзапін.

Прикладами седативних засобів є дифенгід-раміні, доксиламін сукцинат, нітазепам, мідазо-лам, лорметазепам, флунітазепам, флуразепам, оксазепам, бромазепам, триаолоам, бротіолоам, темазепам, хлораль гідрат, зопіклон, золпідем, триптофан, залеплон

Прикладами анкіолітичних засобів є флузі-рилен, тіоридазин, оксазепам, алпрозолам, бро-мазепам, лоразепам, празепам, діазепам, клоба-зам, медазепам, хлор-діазепоксид, дикалій хлоразепат, нордазепам, мепробамат, буспірон, каваїн, гідроксизин.

Прикладами засобів проти мігрени є алмотрип-тан, золмітриптан, ацетилсаліцилова кислота, ер-готамін, дигідроерготамін, метилеприд, іпразох-ром, ібупрофен, суматрип-тан, ризатриптан, наратриптан, парацетамол.

Втілення:

Втілення 1: Пластир з ротиготином

1,8г ротиготину (вільну основу) розчиняли у 2,4г етанолу та додавали до 0,4г колдону 90F (розчиненого у 1г етанолу). Цю суміш додавали до 74% розчину силіконових полімерів (8,9г BioPSA 7-4201 +8,9г BIO-PSA 7-4301 [Dow Coming]) у гепта-ні. Після добавки 2,65г петролейного ефіру суміш перемішували протягом 1 години при 700об./хвил. для отримання гомогенної дисперсії. Після ламіну-вання на поліестері це сушать при 50°C. Маса пластиру була кінцево 50г/см².

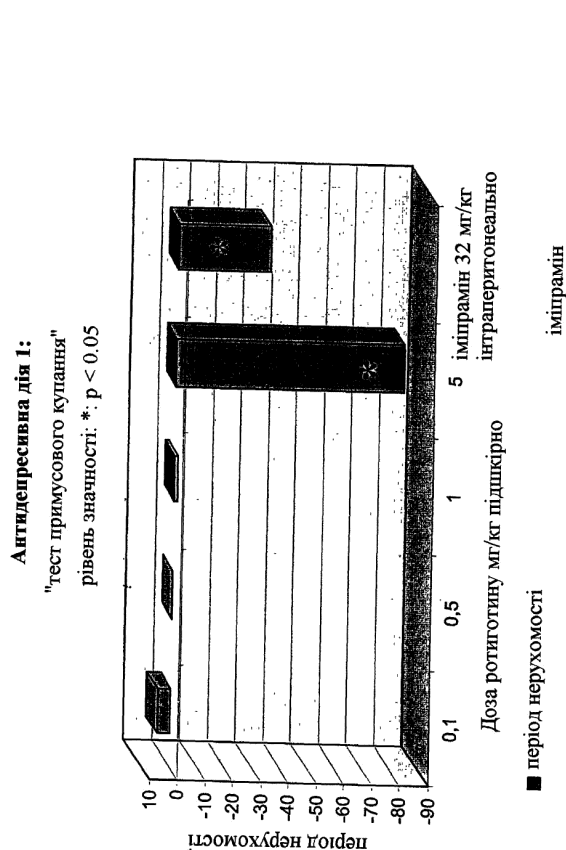
Втілення 2: Суспензії депо ротиготину

(а) 1411,2г Мігліолу 812 зважували у колбі Дю-рана. 14,4г імвітору 312 додавали до мігліолу та тоді нагрівали протягом 30 хвилин до 80°C при перемішуванні. Прозорий розчин охолоджували до кімнатної температури та фільтрували.

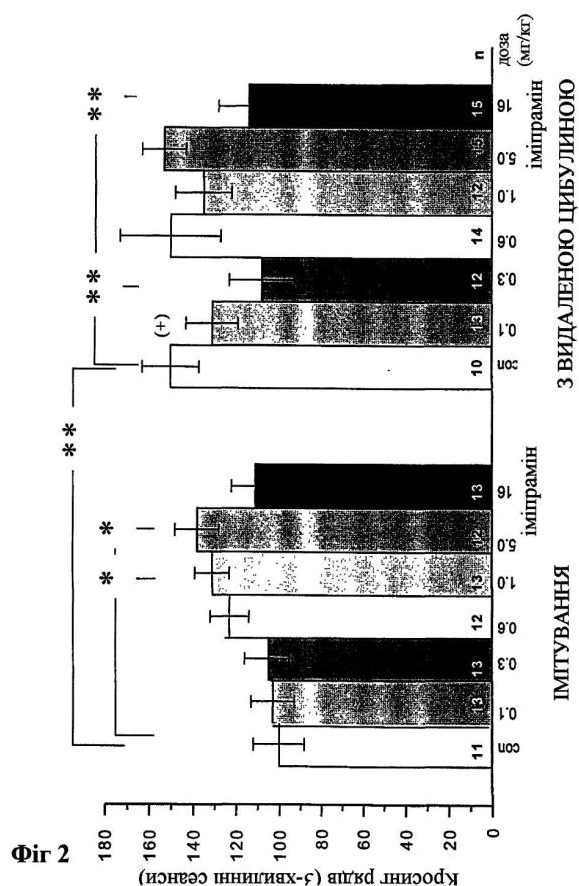
(б) 1188г розчину з (а) переносили скляний лабораторний реактор, додавали 12г ротиготину та гомогенізували протягом 10 хвилин в атмосфері азоту в апараті Ultraturrax при 10000об./хвил. Су-спензію декантували у коричневі склянки в Ul-traturrex при 2000об./хвил.

Втілення 3:

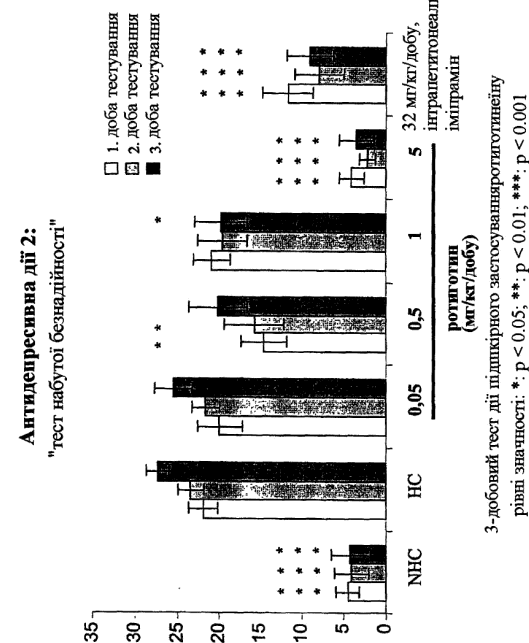
Дослідження видалення нюхової цибулини проводили на щурах Sprague-Dawley. Група, котру оперували, була контрольною групою, її оперува-ли для видалення нюхової цибулини. 14 діб після операції, щурів лікували ексципієнтами, суспензі-єю депо ротиготину (кожну другу добу) або іміпра-міном. На доби тестування щурів переносили у зону та залишали на самоті протягом 3 хвилин. Локомоторну активність тварин вимірювали тут за допомогою ряду перехресних способів.



Фіг 1



Фіг 2



Фіг 3