



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 88869

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/7068 (2009.01)

A61K 31/7072 (2009.01)

A61P 43/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОЛУКИ ДЛЯ НОРМАЛІЗАЦІЇ ЦИКЛУ СОН/НЕСПАННЯ

1

2

(21) а200506506

(22) 17.12.2003

(24) 10.12.2009

(86) PCT/US2003/040450, 17.12.2003

(31) 60/435,457

(32) 20.12.2002

(33) US

(46) 10.12.2009, Бюл.№ 23, 2009 р.

(72) РЕНШОУ ПЕРРІ Ф., US/US, ЛУКАС СКОТТ,  
US/US

(73) ЗЕ МАКЛІН ХОСПІТАЛ КОРПОРЕЙШН, US

(56) US 2003/0114415 A1, 19.06.2003

US 5958896 A, 28.09.1999

US 2002/0019364 A1, 14.02.2002

(57) 1. Спосіб нормалізації циклу сон/неспанн  
я у ссавця, який включає пероральне введення ссав  
цеві терапевтично ефективної кількості сполуки,  
котра вибирається із групи, яка складається із  
сполуки, що містить цитидин, сполуки, що містить  
цитозин, та сполуки, що містить уридин, нормалі  
зуючи у такий спосіб цикл сон/неспанн  
я у зазначеного ссавця, при цьому зазначений ссавець не  
потерпає від безсоння.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що вве  
дження знижує утомленість або в'ялість, підвищує  
бадьорість або поліпшує якість сну у зазначеного  
ссавця.

3. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що спо  
лука, котра містить цитидин, являє собою цитидин.

4. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що спо  
лука, котра містить цитидин, додатково включає  
холін.

5. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що спо  
лука, котра містить цитидин, являє собою CDP  
холін.

6. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що спо  
лука, котра містить цитидин, являє собою CDP.

7. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що вве  
дження є затяжним.

8. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що сса  
вець являє собою людину.

9. Спосіб за п. 8, який відрізняється тим, що лю  
дина є дитиною або підлітком.

10. Спосіб за п. 8, який відрізняється тим, що  
людина є літньою людиною.

Даний винахід стосується способів нормаліза  
ції циклу сон/неспанн  
я та лікування розладів сну.

Розлади сну, такі як напади апное у ві сні, без  
соння, нарколепсія, синдром стомлених ніг, пері  
одичні рухи кінцівок та проблемна сонливість ура  
жають багато людей всіх вікових груп. Крім того,  
деякі сполуки, при їх застосуванні або зловживан  
ні, можуть порушити здорові режими сну. Такі спо  
луки включають стимулятори, наприклад, кофеїн  
та кокаїн, і депресанти, наприклад, алкоголь. Осо  
би, які потерпають від розладів сну, можуть зазна  
вати проблем, пов'язаних з концентруванням або  
неспанн  
ям, що може впливати на роботу та соціаль  
ну активність і обмежувати здатність хворого  
керувати транспортними засобами або іншими  
машинами. Відсутність адекватного сну може та  
кож послабити імунну систему або змінити інші

нормальні тілесні функції, що у свою чергу може  
спричинити інші стани або захворювання.

Таким чином, було б бажаним запровадити  
фармакотерапію, придатні для призначення всім  
верствам населення, включаючи літніх людей та  
дітей, для нормалізації циклу сон/неспанн  
я та лі  
кування розладів сну.

Стислий виклад винаходу

Загалом, даний винахід змальовує спосіб нор  
малізації циклу сон/неспанн  
я ссавця шляхом вве  
дження даному ссавцеві терапевтично ефективної  
кількості сполуки, що містить цитидин, що містить  
цитозин, що містить креатин, що містить уридин,  
що містить аденозин, або сполуки, що підвищує  
рівень аденозину. Дані способи можуть бути вико  
ристані, наприклад, для зниження утомленості або  
в'ялості, підвищення бадьорості протягом дня, або  
поліпшення якості сну у ссавців.

(13) C2

(11) 88869

(19) UA

У спорідненому аспекті даний винахід змальовує спосіб лікування розладу сну шляхом введення ссавцеві терапевтично ефективної кількості сполуки, що містить цитидин, що містить цитозин, що містить креатин, що містить уридин, що містить аденозин, або сполуки, що підвищує рівень аденозину. Ілюстративні розлади сну включають безсоння, напади конструктивного або обструктивного апное у ві сні, синдром стомлених ніг, періодичні рухи кінцівок, проблемну сонливість, або нарколепсію. Ссавець, що потерпає від розладу сну, може також потерпати від розладу, зумовленого зловживанням речовин, наприклад, алкогольної, кофеїнової або кокаїнової залежності чи вживання.

Даний винахід також змальовує спосіб підсилення пізнавальної функції у ссавця, що потерпає від депривації сну шляхом введення даному ссавцеві терапевтично ефективної кількості сполуки, що містить цитидин, що містить цитозин, що містить креатин, що містить уридин, що містить аденозин, або сполуки, що підвищує рівень аденозину.

Будь-яка зі сполук, що містить цитидин, що містить цитозин, що містить креатин, що містить уридин, що містить аденозин, або сполука, що підвищує рівень аденозину, може застосовуватись окремо або у комбінації з іншими речовинами. У варіантах, яким віддається перевага, сполука, що містить цитидин, являє собою цитидин, CDP або CDP-холін; зазначена сполука, що містить цитидин, включає холін; і даним ссавцем є дитина, підліток, доросла людина або людина похилого віку. В інших варіантах, яким віддається перевага, CDP-холін застосовується перорально, і це застосування має затяжний характер, наприклад, лікування відбувається протягом періоду часу, що перевищує 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21, 30, 60, 90 або 180 діб, або навіть перевищує один рік.

В інших варіантах, яким віддається перевага, даному ссавцеві призначається також мозковий фосфоліпід (наприклад, лецитин) або попередник мозкового фосфоліпиду (наприклад, жирна кислота або ліпід). В інших варіантах, яким віддається перевага, ссавцеві призначається також антидепресант.

Під "розладом сну" мається на думці розлад, що впливає на якість, тривалість або хронометраж режиму сну.

Під "циклом сон/неспанн" мається на думці цикл періодів, протягом яких даний суб'єкт спить і періодів, коли даний суб'єкт не спить. Нормальний шле сон/неспанн включає сон уночі та неспанн протягом дня, хоча можливі й інші цикли сну/неспанн. Наприклад, сон протягом дні та роботу вночі.

Під виразом "депривація сну" мається на думці відсутність нормальної кількості сну. Наприклад, дорослі люди сплять у середньому приблизно вісім годин вночі, і доросла людина, що отримує менше восьми годин сну вночі, таким чином у середньому позбавлена сну.

Під "якістю сну" мається на думці міра фактичного відпочинку, отриманого від сну, на відмінність від тривалості часу, протягом якого даний ссавець спить.

Під виразом "зловживання" мається на думці надлишкове уживання речовини, зокрема такої, що може змінити тілесні функції.

Під виразом "залежність" мається на думці будь-яка форма поведінки, котра вказує на змінену або знижену здатність приймати рішення, що спричинена, принаймні частково, уживанням деякої речовини. Характерні форми залежної поведінки можуть приймати форму антисоціальної або неадекватної поведінки та включають такі типи поведінки, що спрямовані на бажання, планування, придбання та застосування даної речовини. Цей вираз також включає фізичне прагнення до даної речовини, що може або може не супроводжуватись фізіологічною залежністю, так само як і стан, в якому є примус щодо уживання даної речовини, безперервно або періодично, з метою відчувати її фізичні ефекти або уникнути дискомфорту, зумовленого відсутністю цієї речовини. Форми залежності включають привикання, тобто емоційну або фізіологічну залежність від речовини для послаблення напруження та емоційного дискомфорту; толерантність, тобто прогресуюча потреба у підвищенні доз для досягнення та підтримання потрібного ефекту; схильність, тобто фізична або фізіологічна залежність, що знаходиться поза добровільним контролем; і вживання даної речовини для запобігання симптомам відміни. На цю залежність може впливати ряд факторів, включаючи фізичні характеристики споживача (наприклад, генетична схильність, вік, стать або вага), індивідуальність або соціально-економічний клас.

Під виразом "лікування" мається на думці медичне керування пацієнтом з наміром лікування, послаблення, стабілізації або запобігання захворюванню, патологічному стану або розладу. Цей вираз включає активне лікування, тобто лікування, що спрямоване специфічно у напрямку послаблення захворювання, патологічного стану або розладу, і також включає етнотропну терапію, тобто лікування, що спрямоване у напрямку вилучення причини даної хвороби, патологічного стану або розладу. Крім того, цей вираз включає паліативне лікування, тобто лікування, що має на меті ослаблення симптомів, а не лікування самої хвороби, патологічного стану або розладу; превентивне лікування, тобто лікування, спрямоване на запобігання даній хворобі, патологічному стану або розладу; та підтримувальну терапію, тобто терапію, котра застосовується для доповнення іншої специфічної терапії, що спрямована на послаблення даної хвороби, патологічного стану або розладу. Вираз "лікування" також включає симптоматичне лікування, тобто лікування, що спрямоване у напрямку конституціональних симптомів даної хвороби, патологічного стану або розладу.

Під виразом "терапевтично ефективна кількість" мається на думці така кількість сполуки, що містить цитидин, що містить цитозин, що містить уридин, що містить креатин, що містить аденозин та сполуку, що підвищує рівень аденозину, котра є достатньою, щоб викликати цілющий, лікувальний, профілактичний, стабілізуючий або поліпшуючий ефект у ссавця, що потерпає від розладу сну,

аномального циклу сон/неспанння або депривації сну.

Під виразом "сполука, що містить цитидин" мається на думці будь-яка сполука, що включає як компонент цитидин, CMP, CDP, CTP, dCMP, dCDP або dCTP. Сполуки, що містять цитидин, можуть включати аналоги цитидину. Сполуки, що містять цитидин, яким віддається перевага, включають, без будь-яких обмежень, CDP-холін та цитидин 5'-дифосфохолін, котрий часто готують як цитидин 5'-дифосфохолін [натрієва сіль], відомий також як цитиколін.

Під виразом "сполука, що містить цитозин" мається на думці будь-яка сполука, котра включає як компонент цитозин. Сполуки, що містять цитозин, можуть також включати аналоги цитозину.

Під виразом "сполука, що містить аденозин" мається на думці сполука, котра включає як компонент аденозин. Сполуки, що містять аденозин, можуть також включати аналоги аденозину.

Під виразом "сполука, що підвищує рівень аденозину" мається на думці будь-яка сполука, котра підвищує рівні аденозину у мозку, наприклад, сполуки, котрі інгібують або змінюють транспорт або метаболізм аденозину (наприклад, дипіридамо́л або S-аденозилметіонін).

Під виразом "сполука, що містить уридин" мається на думці будь-яка сполука, котра включає як компонент уридин або UTP. Сполуки, що містять уридин, можуть включати аналоги уридину, наприклад, триацетил уридин.

Під виразом "сполука, що містить креатин" мається на думці будь-яка сполука, котра включає як компонент креатин. Сполуки, що містять креатин, можуть включати аналоги креатину.

Під виразом "фосфоліпід" мається на думці ліпід, котрий містить фосфор, наприклад, фосфатидинові кислоти (наприклад, лецитин), фосфогліцериди, сфінгомієлін та плазмалогени. Під виразом "фосфоліпідний попередник" мається на думці речовина, котра вбудовується у фосфоліпід під час синтезу даного фосфоліпиду, наприклад, жирні кислоти, гліцерин або сфінгозин.

Під виразом "дитина або підліток" мається на думці особа, котра ще не досягла повного розвитку та зрілості. Загалом, вік дитини або підлітка складає менше двадцяти одного року.

Під виразом "літня людина" мається на думці особа, котра знаходиться у пізній стадії життя. Загалом, вік літньої людини перевищує шістьдесят років.

Сполуки, що застосовуються у даному винаході, є відносно нетоксичними, і CDP-холін, уридин та триацетил уридин, зокрема, зрозумілі з фармакокінетичної точки зору, і, як відомо, ссавці мають високу толерантність до цих речовин. Таким чином, даний винахід запроваджує терапевтичні засоби, котрі, вірогідно, спричиняють лише незначні несприятливі ефекти і можуть призначатись дітям та підліткам, так само як і дорослим, або тим, чиє здоров'я порушене через існуючий фізичний стан.

Інші особливості та переваги стануть більш очевидними із наступного опису та формули винаходу.

Фігура 1 являє собою діаграму ефектів, котрі виявляє цитиколін щодо якості сну та настрою.

Фігури 2A та 2B являють собою діаграми рівня активності у залежності від періоду доби без (A) та з (B) лікуванням цитиколіном. A, B та C стосуються, відповідно, використання алкоголю, кофеїну та кокаїну. Цифри вказують на потяг до кокаїну, обрхований на основі 10-бальної шкали. Сірі точки вказують на застосування цитиколіну.

Фігура 3 являє схематичну ілюстрацію молекулярної структури CDP-холіну.

Описаний тут винахід змальовує способи нормалізації циклу сон/неспанння, лікування розладів сну та підсилення когнітивної функції у ссавців, що позбавлені сну. Дія такої нормалізації може забезпечити поліпшення "якості сну", що відчуває особа. З цієї метою у даному винаході розглядається застосування сполук, що містять цитидин, що містять цитозин, що містять уридин, що містять креатин, що містять аденозин, та сполук, що підвищують рівень аденозину, для одержання бажаного ефекту. Сполука, що містить цитидин, якій віддається перевага, являє собою CDP-холін (на який також посилаються як на цитиколін або CDP холін [натрієва сіль]), сполука, що містить аденозин, якій віддається перевага, являє собою S-аденозилметіонін (SAME), і сполука, що містить уридин, якій віддається перевага, являє собою триацетил уридин.

Сполуки, що містять цитидин, що містять цитозин, що містять уридин, що містять креатин, що містять аденозин або сполуки, що підвищують рівень аденозину, можуть застосовуватись разом з іншими сполуками, такими як попередники для синтезу мозкових фосфоліпідів, наприклад, жирними кислотами, ліпідами або лецитином.

#### Цикл сон/неспанння

Несподівано авторами було відкрито, що цитиколін (CDP-холін) придатний для нормалізації циклу сон/неспанння. Якість сну поліпшується, і цикл сон/неспанння нормалізується за 2-4 тижні лікування цитиколіном. Ця нормалізація циклу сон/неспанння може також сприяти підвищенню бадьорості або зниженню утомленості або в'ялості протягом дня. Застосування цитиколіну також, вірогідно, стабілізує гомеостатичні процеси, що задіяні у розладах сну, таких як безсоння, напади апное у ві сні (центральні або обструктивні), проблемна сонливість, синдром стомлених ніг, періодичні рухи кінцівок та нарколепсія. Крім того, цитиколін може підсилювати когнітивну функцію (Alvarez et al. Methods Find Exp Clin Pharmacol 21:633-44, 1999; Fioravanti et al. Cochrane Database Syst. Rev. 4: CD000269, 2000) і може бути використаний для підсилення когнітивних характеристик у осіб, що позбавлені сну, наприклад, пілотів, лікарів, студентів або інших осіб, котрим доводиться зазнавати тривалих періодів без сну. Дані, наведені на Фіг.1, показують, що застосування цитиколіну підвищує якість сну та настрою у людських суб'єктів, як це визначено за 10-бальною шкалою, у порівнянні з суб'єктами, котрі отримували плацебо. Оскільки CDP-холін швидко метаболізується до цитидину та холіну після % уживання, і цитидин перетворюється в уридин, застосування будь-якої

із зазначених сполук | може мати позитивний ефект.

CDP-холін та споріднені сполуки також корисні у лікуванні розладів, зумовлених зловживанням речовин, наприклад, алкогольної, кокаїнової, опіоїдної, нікотинової або тютюнової залежності чи вживання (патенти США за номерами 5958896 та 6103703 та попередня заявка США за номером 60/424972 від 8 листопада 2002 р.). Оскільки розлади, зумовлені зловживанням речовин, можуть спричинити порушення якості сну або циклу сон/неспання, способи даного винаходу можуть бути використані для нормалізації циклу сон/неспання або лікування розладів сну у пацієнтів, що потерпають від зловживання зазначеними речовинами. Крім того, розлад, зумовлений зловживанням речовин, та аномальний цикл сон/неспання або розлад сну можуть лікуватись одночасно за допомогою описаних тут способів. Фіг. 2A та 2B представляють дані щодо рівня активності споживача кокаїну протягом п'яти діб без лікування (Фіг. 2A) та протягом 5 діб після лікування CDP-холіном (Фіг. 2B, моніторинг розпочався через чотири дні після лікування). Цикл сон/неспання даного суб'єкта був нормалізований до добового режиму після лікування, і суб'єкт виявляв більшу активність протягом дня. Крім того, уживання суб'єктом кокаїну (позначено C) було припинено з допомогою даного лікування, і уживання алкоголю (позначено A) було знижено. Інтенсивність потягів до кокаїну також знизилась (позначено цифрами) після лікування.

Сполуки, що містять цитидин та цитозин

Корисні сполуки, що містять цитидин або цитозин, можуть включати будь-яку сполуку, котра містить одну із наступних сполук: цитозин, цитидин, CMP, CDP, CTP, dCMP, dCDP та dCTP. Сполуки, що містять цитидин, яким віддається перевага, включають CDP-холін та цитидин 5'-дифосфохолін [натрієва сіль]. Цей перелік сполук, що містять цитидин та цитозин, запроваджений для ілюстрації, а не для обмеження даного винаходу, і сполуки, що описані вище, є у продажу, наприклад, від фірми Sigma Chemical Company (St. Louis, MO).

CDP-холін являє собою природну сполуку, котра гідролізується до своїх компонентів, цитидину та холіну, *in vivo*. CDP-холін синтезується із цитидин-5'-трифосфату та фосфохоліну з супутнім одержанням неорганічного пірофосфату в оборотній реакції, яка каталізується ферментом CTP: фосфохолін цитидилтрансфераза (Weiss, Life Sciences 56:637-660, 1995). CDP-холін є у наявності для перорального застосування у вигляді 500 мг довгастої таблетки. Кожна таблетка містить 522,5 мг CDP-холін натрію, що еквівалентно 500 мг CDP-холіну. Маються також відповідні таблетки плацебо. Наповнювачами, що містять, як в активній, так і плацебо таблетках, є тальк, стеарат магнію, колоїдний діоксид кремнію, гідрована касторова олія, натрій карбокси-метилцелюлоза та мікрокристалічна целюлоза. Молекулярна структура CDP-холіну [натрієва сіль] подана на Фігурі 3.

Інші препарати для лікування розладів сну можуть приймати форму сполуки, що містить ци-

тозин або цитидин у комбінації з фармацевтично прийнятним розріджувачем, носієм, стабілізатором або наповнювачем.

Сполуки, що містять аденозин та сполуки, що підвищують рівень аденозину

Сполуки, що містять аденозин або підвищують рівень аденозину, також є корисними терапевтичними засобами. Дані, отримані із випробувань на тваринах, показують, що застосування аналогів аденозину підвищує тривалість повільного сну (Radulovacki M et al. J Pharmacol Exp Ther 228:268-74, 1984; Satoh S et al. Eur J Pharmacol 351:155-62, 1998; Scammell TE et al. Neuroscience 107:653-63, 2001). Крім того, дані магнітного резонансу вказують на те, що депривація сну спричинює накопичення аденозину. Це накопичення може слугувати нейробіологічним базисом "тиску сну", і потім це накопичення аденозину передбачає відновлювальний сон. Таким чином, зазначені сполуки можуть відігравати інтегральну роль у підтримці гомеостазу сну.

Корисні сполуки, що містять аденозин, або сполуки, що підвищують рівень аденозину, включають, без обмежень, будь-яку сполуку, котра містить один із наступних аденозинів, ATP, ADP або AMP. Однією зі сполук, що містять аденозин, якій віддається перевага, є S-аденозилметіонін (SAME).

Крім того, відомі сполуки, що здатні підвищувати рівні аденозину з допомогою інших механізмів. Наприклад, поглинання аденозину може інгібуватись рядом відомих сполук, включаючи пропентофілін (описаний у патенті США за № 5919789). Інша відома сполука, що інгібує поглинання аденозину, є EHNA.

Іншими корисними сполуками, що можуть бути використані для підвищення рівнів мозкового аденозину, є такі, котрі інгібують ферменти, які руйнують аденозин (наприклад, аденозин деаміназа або аденозин кіназа). Нарешті, може застосовуватись також введення сполук, котрі містять аденозин або попередники аденозину, які вивільнюються як аденозин *in vivo*.

Сполуки, що містять уридин

Уридин та сполуки, що містять уридин, запроваджують корисні терапії, оскільки ці сполуки можуть бути перетворені у CTP, фактор, котрий лімітує швидкість PC біосинтезу (Wurtman et al., Biochemical Pharmacology 60:989-992, 2000). Корисні сполуки, ідо містять уридин, включають, без обмежень, будь-яку сполуку, яка містить уридин, UTP, UDP або UMP. Сполукою, що містить уридин, якій віддається перевага, є триацетил уридин. Люди виявляють високу толерантність до уридину, сполук, що містять уридин, та їх аналогів.

Сполуки, що містять креатин

Креатин та сполуки, що містять креатин, запроваджують корисні терапії, оскільки ці сполуки, шляхом підвищення мозкових рівнів фосфоліпиду, можуть підвищувати рівні ATP. Як відомо, люди виявляють високу толерантність при відносно великих дозах до креатину та сполук, що містять креатин.

Застосування

Для створення придатних препаратів або композицій для уживання пацієнтами використовується звичайна фармацевтична практика. Перевага віддається пероральному застосуванню, але може використовуватись і будь-яка інша схема, наприклад, парентеральна, внутрішньовенна, підшкірна, внутрішньом'язова, внутрішньочерепна, внутрішньоочна, офтальмологічна, внутрішньошлункова, внутрішньокапсульна, інтраспінальна, інтрацестернальна, інтраперитонеальна, інтраназальна або аерозольна. Терапевтичні препарати можуть бути у формі рідких розчинів або суспензій (як, наприклад, для внутрішньовенного застосування); для перорального застосування препарати можуть бути у формі рідин, таблеток або капсул; і для інтраназальних препаратів у формі порошків, назальних крапель або аерозолів.

Способи для виготовлення препаратів, добре відомі у даній галузі, описані, наприклад, у книзі "Remington: The Science and Practice of Pharmacy" (20<sup>th</sup> ed.) ed. A.R. Gennaro, 2000, Lippincott, Philadelphia, P.A. Препарати для парентерального застосування можуть, наприклад, містити наповнювачі, стерильну воду, сольовий розчин, поліалкіленгліколі, такі як поліетиленгліколь, олії рослинного походження або гідровані нафталіни.

При потребі можуть використовуватись системи доставки повільного або продовженого виділення. Для контролю виділення даних сполук можуть бути використані біосумісні, ті що піддаються біодеградації полімери, такі як лактидний полімер, сополімер лактиду/гліколіду або сополімери поліоксидетилену-поліоксипропілену. Інші потенційно придатні парентеральні системи доставки включають частинки етилен-вінілацета них сополімерів, осмотичні помпи, імплантовані інфузійні системи та ліпосоми. Препарати для інгаляції можуть містити наповнювачі, наприклад, лактозу, або можуть бути водними розчинами, котрі містять, наприклад, поліоксидетилен-9-лауриловий ефір, гліколіат та деоксигліат, або можуть являти собою олійні розчини для застосування у формі назальних крапель, або як гель.

Краще, коли сполуки даного винаходу, такі як CDP-холін, застосовуються при дозуванні принаймні 500 мг два рази на добу за пероральною схемою. CDP-холін перорального застосування є біологічно доступним з абсорбцією більше 99% CDP-холіну та/або його метаболітів і менше 1% екскреції у фекаліях. CDP-холін, уживаний перорально або внутрішньовенно, швидко перетворюється у два основних циркулюючих метаболіти, холін та цитидин. Основними шляхами екскреції є легені (12,9%) та сеча (2,4%); залишок дози (83,9%) очевидно метаболізується та зберігається у тканинах.

Загалом, сполуки даного винаходу, такі як CDP-холін, уридин, UTP, креатин або SAME, застосовуються при дозуванні, що відповідає очікуваному ефекту, і призначаються, типово, у вигляді стандартних лікарських форм. Краще, коли дозування варіює від 50 мг на добу до 2000 мг на добу. Точне дозування даної сполуки може залежати, наприклад, від віку та ваги реципієнта, схеми застосування та складності і природи симптомів, що мають лікуватись. Загалом, вибрана доза має бути

достатньою для лікування розладів сну або одного або більшої кількості їх симптомів, без спричинення значного токсичного або небажаного побічних ефектів. Як зазначалось вище, схемою застосування для більшості препаратів, якій віддається перевага, є пероральна.

У випадку CDP-холіну про випадки передозування не повідомлялось. Токсичність CDP-холіну є у значній мірі самообмежувальною, приймання значних кількостей у передклінічних дослідженнях виявляє звичайні холінергічні симптоми (слинотечу, сльозотечу, сечовипускання, дефекація та блювання).

Комбінація з іншими терапевтичними засобами

Сполуки даного винаходу, що містять цитидин, що містять цитозин, що містять уридин, що містять креатин, що містять аденозин та сполуки, що підвищують рівень аденозину, можуть призначатись як монотерапія, у комбінації одна з одною, або у комбінації з іншими сполуками для лікування аномальних циклів сон/неспанья або розладів сну, або інших супутніх фізіологічних чи психологічних станів.

Сполуки даного винаходу можуть застосовуватись у сполученні з меншими дозами поточних лікувальних засобів для цих розладів, включаючи антидепресанти. Наприклад, сполуки даного винаходу можуть уживатись з фосфоліпідами, наприклад, лецитином, або з мозковими фосфоліпідними попередниками, наприклад, жирними кислотами або ліпідами, або можуть призначатись як допоміжний засіб до стандартної терапії.

В одному із конкретних прикладів сполука даного винаходу може застосовуватись у комбінації з антидепресантами, протисудомними засобами, анксиолітиками, протиманіакальними засобами, антипсихотичними засобами, засобами проти нав'язливості, седативно-гіпнотичними або гіпнотичними лікарськими засобами. Приклади таких лікарських препаратів включають, проте не обмежуючись цим, анксиолітики, альпразолам, бупіпропіон гідрохлорид, хлордіазепоксиду гідрохлорид, дикалій хлороазепат, дезипраміну гідрохлорид, діазепам, галазепам, гідроксизину гідрохлорид, гідроксизину памоат, лоразепам, мемпроамат, оксазепам, празепам, прохлороперазину малеат, прохлороперазин, прохлороперазину едисилят, та триміпраміну малеат; протисудомні засоби, амобарбітал, натрій амобарбітал, карбамазепін, хлордіазепоксид, хлордіазепоксиду гідрохлорид, дикалій хлороазепат, діазепам, натрій дивалпрекс, етосуксід, етотолін, габапентин, ламотригін, сульфат магнію, мефенітоїн, мефобарбітал, метсуксід, параметадіон, натрій пентобарбітал, фенацетид, фенобарбітал, натрій фенобарбітал, фенсуксід, фенітоїн, натрій фенітоїн, примідон, натрій секобарбітал, триметадіон, вальпроєва кислота, та клоназепам; антидепресанти, амітриптиліну гідрохлорид, амоксапін, бупропіону гідрохлорид, кломіпраміну гідрохлорид, дезипраміну гідрохлорид, доксіпіну гідрохлорид, флуоксетин, флувоксамін, іміпраміну гідрохлорид, іміпраміну памоат, ізокарбоксамід, ламотригін, мапротоліну гідрохлорид, нортриптиліну гідрохлорид, пароксе-

тину гідрохлорид, фенелзіну сульфат, протриптиліну гідрохлорид, серталіну гідрохлорид, транілципроміну сульфат, тразодону гідрохлорид, триміпраміну малеат, та венлафаксину гідрохлорид; протиманіакальні засоби, карбонат літію та цитрат літію; засоби проти нав'язливості, флувоксамін та кломіпраміну гідрохлорид; антипсихотичні засоби, ацетофеназину малеат, хлоропромазину гідрохлорид, хлоропротиксен, хлоропротиксену гідрохлорид, клозапін, флуфеназину деканоат, флуфеназину енатрат, флуфеназину гідрохлорид, галоперідолу деканоат, галоперідол, галоперідолу лактат, карбонат літію, цитрат літію, локсапіну гідрохлорид, локсапіну сукцинат, мезоридазину бєсилат, моліндону гідрохлорид, перфеназин, пімозид, прохлороперазину малеат, прохлороперазин, прохлороперазину едисилат, промазину гідрохлорид, рисперидон, тіоридазин, тіоризадину гідрохлорид, тіотиксен, тіотиксену гідрохлорид та трифлуоперазину гідрохлорид; седативно-гіпнотичні лікарські засоби, амобарбітал, натрій амобарбітал, апробарбітал, бутабарбітал, хлораль гідрат, хлородіазепоксиду гідрохлорид, дикалій хлоразепат, діазепам, дифенілгідраміл, естазолам, етхлорвінол, флуразепаму гідрохлорид, глютетіміл, гідроксизину гідрохлорид, гідроксизину памоат, лоразе-

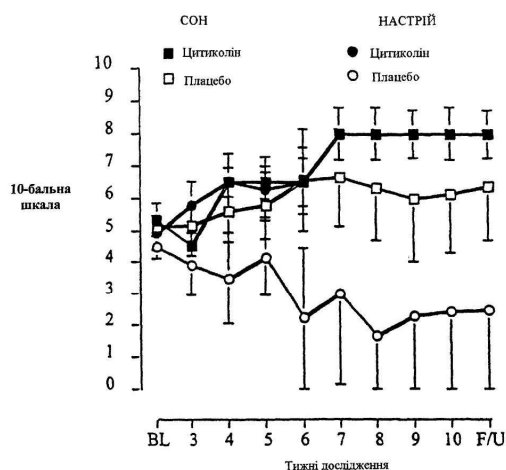
пам, метотримепразину гідрохлорид, мідазоламу гідрохлорид, не прописано, оксазепам, натрій пентобарбітал, фенобарбітал, натрій фенобарбітал, квазепам, натрій секобарбітал, темазепам, триазолам та зоплідому тартрат; і гіпотензивні засоби, клонідин.

#### Інші варіанти

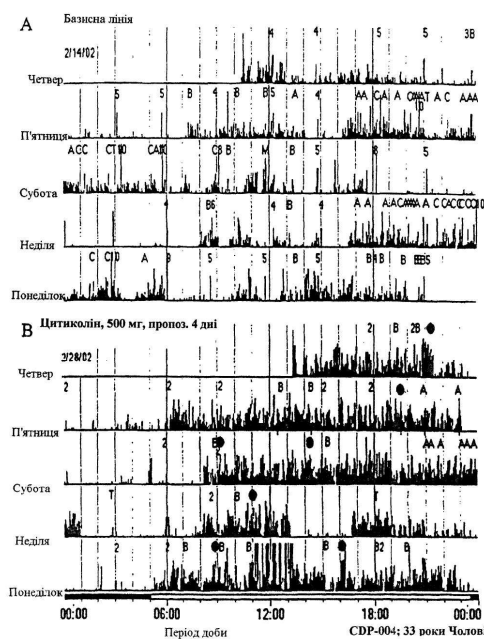
На всі публікації, патенти, патентні заявки, що згадані у цій специфікації, посилання зроблені у такій самій мірі як робились би на кожну незалежну публікацію або патентну заявку.

Хоча даний винахід описаний у зв'язку з його специфічними варіантами, зрозуміло, що можуть бути зроблені додаткові модифікації, і дана заявка, як мається на думці, охоплює будь-які варіації, застосування або адаптації даного винаходу з урахуванням, загалом, принципів даного винаходу і включаючи такі відхилення від даної заявки, що знаходяться у межах відомої або звичайної практики у даній галузі, до якої належить даний винахід, і можуть бути застосовані до суттєвих рис, що розкриті вище, і підпадають під обсяг формули винаходу, що додається.

Інші варіанти містяться у пунктах формули винаходу.



Фіг. 1



Фіг. 2

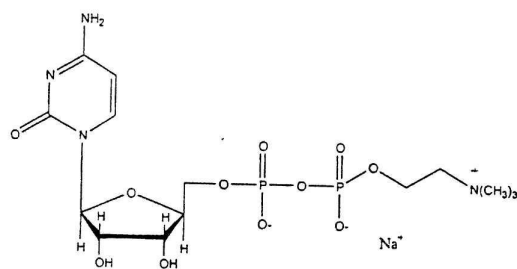


Fig. 3