



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 83233

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/135

A61K 31/34

A61K 31/381

A61K 31/40

A61K 31/4164

A61K 31/44

A61P 25/24 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАМІЩЕНИЙ 2-АМІНОТЕТРАЛІН ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСІЇ

1

2

(21) a200600562

(22) 22.07.2004

(86) PCT/EP2004/008169, 22.07.2004

(31) 103 34 187.0

(32) 26.07.2003

(33) DE

(46) 25.06.2008, Бюл.№ 12, 2008 р.

(72) ШЕЛЛЕР ДІТЕР, БРАЙДЕНБАХ АЛЕКСАН-  
ДЕР, ЗЕЛЬФЕ НОРМА

(73) ШВАРЦ ФАРМА АГ

(56) Bartoszyk C.D. Anxylotic Effects of Dopamine  
Receptor Ligands. Life Sciences, Pergamon Press,  
Oxford, GB, vol. 62, no. 7, 1998Kostowsky W. Pharmacology and Toxicology, 1992,  
Denmark, vol. 71, no. 1, 1992, p. 24-30

DE 198 14 084; 14.10.1999

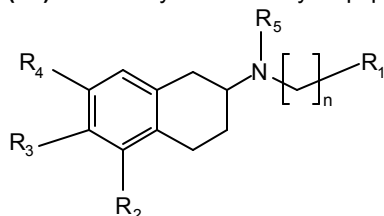
Welner S. et al. Synapse (New York), vol. 4, no. 4,  
1989, p. 347-352Timmerman W. European J. of Pharmacology,  
181(3), p. 254

US 5214156, 25.05.1993

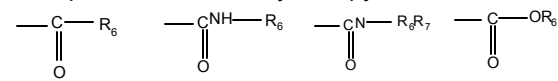
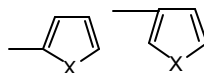
US 4564 628; 14.01.1986

EP 0334 538; 27.09.1989

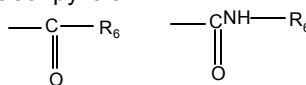
(57) 1. Застосування сполуки формули I



де: n = 1-5;

R<sub>2</sub> = OA;R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub>, кожний незалежно, вибрані з H і OA;A вибрано з H, C<sub>1</sub>-залкілу або групив якій R<sub>6</sub> і R<sub>7</sub>, кожний незалежно, є алкілом або  
арилом;R<sub>5</sub> - C<sub>1</sub>-залкіл;R<sub>1</sub> є групою, вибраною з

де X - вибрано з S, O або NH;

причому сполука формули I представлена як ра-  
цемат або як чистий (R)- або (S)-енантіомер;  
а також фізіологічно прийнятних солей цієї сполу-  
ки, для отримання медикаменту для лікування  
ендогенних депресій або органічних депресій, не  
пов'язаних із захворюванням Паркінсона.2. Застосування за п. 1, яке відрізняється тим, що  
R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> представлено гідрогеном.3. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів,  
яке відрізняється тим, що A є атомом гідрогену  
або групоюв якій R<sub>6</sub> є C<sub>1-12</sub> алкілом, фенілом або метоксифе-  
нілом.4. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів,  
яке відрізняється тим, що n дорівнює 1-3, а R<sub>5</sub> є  
C-залкілом.5. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів,  
яке відрізняється тим, що X є атомом сульфуру.6. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів,  
яке відрізняється тим, що R<sub>1</sub> є 2-тієнілом.7. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів,  
яке відрізняється тим, що сполукою є 5,6,7,8-  
тетрагідро-6-[пропіл[2-(2-тієніл)етил]аміно]-1-  
нафтол.8. Застосування за п. 7, яке відрізняється тим, що  
сполукою є чистий (S)-енантіомер (ротиготин).9. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів,  
яке відрізняється тим, що депресією є уніполярна

(13) C2

(11) 83233

(19) UA

депресія [глибока депресія] або депресивна стадія маніакально-депресивного розладу.

10. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що депресією є органічна депресія, не пов'язана з захворюванням Паркінсона.

11. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що медикамент призначено для парентерального, трансдермального вживання або введення через слизову оболонку.

12. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що сполуку загальної формули I вводять у дозі 0,5-50 мг на добу.

13. Комбінований препарат для лікування депресії, який містить сполуку за будь-яким з пп. 1-8, а крім того містить активний інгредієнт з групи

- антидепресантів, вибраних з групи селективних інгібіторів реабсорбції серотоніну, комбінованих інгібіторів реабсорбції серотоніну, норадреналіну, селективних інгібіторів реабсорбції норадреналіну, інгібіторів моноаміноксидази, альфа-2-рецепторів і/або рецептор-модуляторів серотоніну, антагоністів аденозину, лігандів сигма-опіоїдного рецептора, антагоністів NK, агоністів мелатоніну або модуляторів осі гіпоталамус-гіпофіз-надниркова залоза;

- нейролептиків, вибраних з прометазину, фторфеназину, перфеназину, левомепромазину, сана-

паксу, перазину, пропазину, хлорпротиксену, циклопентиксолу, протипендилу, флупентиксолу, зотепіну, бенперидолу, піпамперону, мелперону, галоперидолу, бромперидолу, сульпіриду, клозапіну, пімозиду, рисперидону, кветіапіну, амісульпиду, оланзапіну;

- седативних засобів, вибраних з дифенгідраміну, доксиламін сулфату, нітразепаму, мідазоламу, лорметазепаму, флунітразепаму, флуразепаму, оксазепаму, бромазепаму, триаололаму, бротизоламу, темазепаму, хлоралгідрату, зопіклону, золпідему, триптофану, залеплону;

- анксиолітиків, вибраних з флуспірилену, санапаксу, оксазепаму, альпразоламу, бромазепаму, лоразепаму, празепаму, діазепаму, клобазаму, рудотелю, еленіуму, дипотасіуму хлоразепату, нордазепаму, мепробамату, буспірону, кавайну, гідроксизину;

або

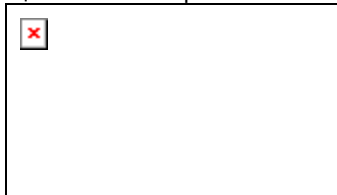
- засобів проти мігрені, вибраних з алмотриптану, золмітриптану, ацетилсаліцилової кислоти, ерготаміну, дигідроерготаміну, метисергіду, іпразохрому, ібупрофену, суматриптану, ризатриптану, наратриптану, парацетамолу.

14. Спосіб лікування депресії у ссавців, який полягає в введенні терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, яку визначено у пп. 1-8, зазначеному ссавцю.

За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) депресія у 2020р. стане другою найбільш загальною причиною захворювання пов'язаного з втратою працездатності [Murray, Lancet 349 (1997) 1498]. Ефективність сучасного фармакологічного лікування з різних причин обмежена, наприклад завдяки дії, що пізно проявляється, побічним явищам або недостатньої ефективності медикаменту. Завдяки частоті і тривалості цього захворювання і тенденції до рецидиву, з'явилась велика потреба у нових, передових антидепресантах.

Заміщені 2-амінотетраліни відомі з [US 4,564,628, US 4,885,308, US 4,722,933 та WO 01/38321]. Це речовини з допамінергетичною дією, які відомі, зокрема, для лікування хвороби Паркінсона. У клінічних дослідженнях ротиготин [(-)-5,6,7,8-тетрагідро-6-[пропіл[2-(2-тієніл)етил]аміно]-1-нафтол] зокрема запропоновано як ефективний трансдермально придатний лікарняний засіб проти хвороби Паркінсона. [Metman, Clinical Neuropharmacol. 24, 2001, 163].

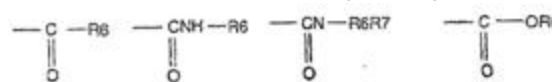
Тепер несподівано виявлено, що зазначені заміщені 2-амінотетраліни загальної формули I



де:

n дорівнює 1-5;

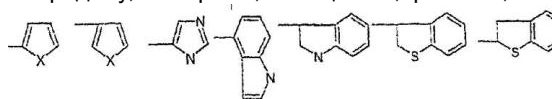
R<sub>2</sub> - OA; R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub>, кожний незалежно, вибрані з H і OA; A вибрано з H, C<sub>1-3</sub> алкілу або групи



де R<sub>6</sub> та R<sub>7</sub> є незалежно алкілом, зокрема, C<sub>1-20</sub> алкілом, або арилом, зокрема, як варіант, заміщеним фенілом;

R<sub>5</sub> є C<sub>1-3</sub> алкілом;

R<sub>1</sub> є групою вибраною з гідрогену, 3-піридилу, 4-піридилу, як варіант, заміщеною, фенілом,



де X вибрано з S, O або NH;

де сполука формули I може бути представлена як рацемат або як чистий (R)- або (S)-енантіомер,

а також фізіологічно прийнятні солі цих сполук придатні для отримання медикаментів для лікування депресії.

Сполуками, які є найбільш придатними для отримання антидепресанту є такі, в яких R<sub>2</sub> є групою OA, а R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> є незалежно H або групою OA, більш переважно A вибирають з атому гідрогену, або групи,



у якій  $R_6$  є  $C_{1-20}$  алкілом, зокрема  $C_{1-12}$  алкілом, фенілом або метоксифенілом.

У іншому переважному втіленні винаходу  $R_4$  - H.

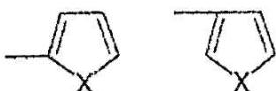
У іншому переважному втіленні винаходу  $R_3$  - H.

У іншому переважному втіленні винаходу  $R_3$  і  $R_4$  - H.

У іншому переважному втіленні винаходу  $n=1$ , 2 або 3.

У іншому переважному втіленні винаходу  $R_3$  і  $R_4$  є обидва H, а  $R_2$  є -OH або -O(CO)CH<sub>3</sub>, це особливо переважно, коли  $n=2$ .

$R_1$  - переважно вибрано з групи,



де X вибрано з S, O і NH, особливо переважно X - атом сульфору.

Особливо переважно  $R_1$  - 2-тієніл.

У додатковому переважному втіленні,  $R_5$  є  $C_3$ -алкілом.

У більш переважному втіленні винаходу, рацемат (+/-) 5,6,7,8-тетрагідро-6-[пропіл[2-(2-тієніл)етил]аміно]-1-нафтолу, а особливо переважний чистий S-енантіомер цієї сполуки (ротиготину) використовують для отримання медикаменту для лікування депресії.

Під кожним з виразів " $C_{1-20}$  алкіл", " $C_{1-12}$  алкіл" і " $C_{1-3}$  алкіл" маються на увазі розгалужені або нерозгалужені алкільні групи з відповідною кількістю атомів C. Наприклад, " $C_{1-20}$  алкіл" включає всі алкіли з 1-20 атомами C. Алкіли можуть бути, як варіант, заміщеними, наприклад, галогеном. Алкіли переважно представлені у незаміщеній формі.

Придатність ротиготину як антидепресанту була продемонстрована на трьох різних затверджених експериментальних моделях на тваринах.

«Тест примусового плавання» є експериментальною моделлю на тваринах, в якій депресивні приступи починаються з сильного стресу. В цьому тесті пацюки примусово плавали у замкненому просторі. Після початкових спроб спасти себе, при яких тварини усвідомили відчайдушність ситуації, вони впали у нерухомість. При повторенні експерименту тварини залишалися нерухомими з початку експерименту. Якщо тваринам попередньо вводили антидепресанти, період нерухомості у повторюваному тесті скорочувався і тварини зазвичай починали пошук до спасіння, рухаючись зразу ж, після попадання у водний басейн [Porsolt, *Biomedicine* 30, 1979, 139]. Ротиготин приводив до значного скорочення періоду нерухомості.

У «тесті завченої безпорадності» пацюків повторно піддавали неконтрольованому стресу. Це викликало у тварин зниження здатності до навчання у подальшій ситуації (наприклад, після 48 годин), у якій вони могли б позбавитись від стресу знову. Після субхронічного але не гострого застосування антидепресантів знову відбувається нормалізація здатності до навчання і тварини навчаються уникати (передбачати) стресу (завчасно) [Sherman, *Pharmacology Biochemistry & Behavior* 16, 1982, 449]. Після декількох діб введення у депо

суспензій ротиготину (втілення 2) в низьких концентраціях, тварини показували покращену здатність до навчання; однак підвищені дози також підвищували активність тварин у умовах поза тестуванням.

У додатковій експериментальній моделі на тваринах (втілення 3) було перевірено, чи може бути визначена антидепресивна дія ротиготину за загальною моторною стимуляцією. У цьому випадку ротиготин було введено пацюкам, чиї нюхові цибулини були видалені з обох сторін. Видалення нюхової цибулини спричинило адаптивну гіперактивність у контрольній групі, що не підлягала лікуванню. З літератури відомо, що постійне введення антидепресантів спричиняє зниження рухової активності у тварин в цій моделі, причому стимулятори додатково збільшують моторику [van Riezen H et al, *Br J Pharmacol*. 60(4), 1977, 521; Kelly JP et al, *Pharmacol Ther.* 74(3), 1997, 299]. Тому можлива відмінність між антидепресивною і неспецифічною стимулюючою дією активного інгредієнту у цієї моделі. Показано, що ротиготин проявляє специфічно антидепресивну дію у малих дозах, що майже відповідає дії антидепресанту імізину, і яка спричиняє майже повне придушення локомоторної гіперактивності, індукованої видаленням цибулини. У цьому випадку підвищеній концентрації ротиготину з іншої сторони стимулятор агоністної дії допаміну є домінуючим.

Можливо таким чином точно показати, що підшкірне введення ротиготину несподівано мало значну антидепресивну дію в усіх трьох тестах.

На Фіг.1 показано, що ротиготин спричиняє явне зниження періоду нерухомості у «тесті примусового плавання».

На Фіг.2 показано, що тварини, яких лікували введенням у депо суспензії ротиготину (втілення 2) у «тесті вивченої безпорадності», показали залежність від дози для стану нормального навчання (NHC) у порівнянні з контрольною групою (HC) що лікували тільки розчинником.

На Фіг.3 показано, що у пацюків з видаленою цибулиною, малі дози ротиготину значно знижують моторну гіперактивність і таким чином явно проявляється антидепресивний ефект. При підвищених дозах з іншої сторони домінує неспецифічна активація локомоторної активності, що має місце як у тварин з видаленою цибулиною, так і у контрольних тварин.

З даних доклінічних досліджень можна зробити висновок, що нові ефективні медикаменти для лікування депресії можна буде зробити з наявних заміщених 2-амінотетралінів загальної формули I, які відомі як ліки проти хвороби Паркінсона.

Тому у винаході використовуються сполуки формули I, зокрема ротиготин, а також солі цих сполук для отримання медикаменту для лікування депресії.

У цій заявці на патент вираз «лікування» включає як терапію існуючої депресії, так і профілактичну терапію (профілактику) депресії, наприклад, рецидивних депресивних стадій.

Для кращого розуміння і для того, щоб досягти найбільш сприятливих умов для індивідуальної терапії, депресивні розлади розділені на підвиди,

причому перехід між різними підвидами часто розмитий. Депресію традиційно класифікують за її передбачуваних причин, або в останній час - за її симптомам [див. в цьому відношенні ICD-10 "International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems" (Міжнародну статистичну класифікацію захворювань, пов'язаних з проблемами здоров'я) ВООЗ].

У цій заявці на патент вираз «депресія» припускає різні традиційні підвиди депресії, які показані нижче, а також розлади, які у ICD-10 відносять до категорії під назвою «афективні розлади», які супроводжуються депресивними приступами, зокрема, депресивними приступами, рецидивними депресивними розладами, депресивними фазами у біполярних афективних розладах, а також розладами пов'язаними з тривожністю, пристосованістю і органічними захворюваннями мозку, кожний з яких супроводжується депресивними симптомами. Відповідні розлади каталогізовані, наприклад у класифікаціях ICD-10 (версія 2.0, листопад 2000) F31, F32, F33, F41, F43, F45 і F06.

Якщо депресія класифікована традиційним способом, за причиною, зазвичай розрізняються 4 основних класи:

#### I. Ендогенна депресія

У випадку ендогенної депресії не без труднощів розрізняють зовнішні причини, які можуть бути ідентифіковані, як ініціатори депресії. Ініціаторами є імовірні розлади системи нейротрансмітерів мозку. Можливе фазоподібне протікання, причому депресивні приступи, що можуть повторюватися, є типовими для ендогенної депресії. Ендогенну депресію загалом підрозділяють на

- уніполярну депресію ("глибоку депресію"), в якій мають місце тільки депресивні стадії,
- біполярну депресію ("маніакально-депресивні розлади"), в яких депресивні приступи чергуються з маніакальними стадіями.

#### II. Соматогенна депресія

Причиною цієї депресії є фізично-органічні розлади. Соматогенна депресія загалом підрозділяється на:

- органічну депресію, яка оснований на захворюванні або на пошкодженні мозку. Таким захворюванням або ушкодженням мозку, яке часто супроводжується зміною метаболізму мозку є, наприклад, пухлини головного мозку, хвороба Паркінсона, мігрень, епілепсія, параліч мозку, артеріосклероз мозку, травми мозку, менінгіт, інсульт і слабоумство, як наприклад, хвороба Альцгеймера;
- симптоматичну депресію, яка часто виникає в результаті або як супроводження захворюванню, яке непрямо впливає на функцію мозку. Це може бути, наприклад, захворювання, яке протікає з розладом кровообігу, гіпотиреозидизм або інший гормональний розлад, інфекційне захворювання, рак або захворювання печінки;
- фармакогенна депресія, наприклад, у випадку зловживання алкоголем, ліками або транквілізатором.

#### III. Психогенна депресія

Ця депресія часто є гострим реагуванням на один чи більше травмуючих випадків. Вона часто підрозділяється на депресію від перенапруги, не-

вротичну депресію та реактивну депресію в результаті поточних конфліктів і подій.

#### IV. Депресія у специфічних життєвих ситуаціях

Прикладами є післяродова депресія, стареча депресія, дитяча депресія, сезонна депресія, а також пубертатна депресія.

Сполуки формули I, зокрема, ротиготин, а також його солі є, по суті, придатними для виробництва медикаменту для лікування вищезгаданих різних форм депресії або для лікування афективних розладів, зокрема депресивних приступів, рецидивних депресивних розладів, циклотимії, депресивних стадій у біполярних афективних розладах згідно ICD-10.

Згідно винаходу сполуки формули I переважно використовують для отримання медикаменту для лікування депресивних приступів і серйозних рецидивних депресивних розладів таких, як ті, що згадувалися, наприклад, ендогенна, уніполярна депресія ("глибока депресія").

Розлади обміну речовин клітин мозку, тобто нестачу норадреналіну або серотоніну та/або генетичну схильність до цього розглядають як причини ендогенної, уніполярної депресії.

У цій заявці на патент вираз "глибока депресія" включає розлад, який описаний у Американському [посібнику по діагностиці «Діагностичний і статистичний посібник по психічним розладам - 4 видання» (Американська психіатрична асоціація, 1994; "DSM IV")].

Сполуки формули I, зокрема, ротиготин і його солі є також особливо придатними для отримання антидепресантів для лікування депресивних приступів у маніакально-депресивних пацієнтів. У цій заявці на патент ці депресивні стадії у біполярних психозах відносять до категорії під назвою «депресія».

Крім того сполуки формули I переважно використовують для отримання медикаменту для лікування «органічної» депресії, яка описана вище. Органічна депресія часто має місце, наприклад, при захворюванні Паркінсона або при цереброваскулярних розладах і при слабоумстві.

Коли лікують депресію, що має місце в результаті захворювання Паркінсона, то висновком, який є важливим для клінічної практики, що може бути отриманим з представленого винаходу є те, що звичайне спільне лікування антидепресантами і лікарськими засобами проти захворювання Паркінсона не потрібне, якщо депресивні пацієнти із захворюванням Паркінсон отримують сполуки формули I, зокрема ротиготин.

Тому об'єктом винаходу є застосування сполук формули I, зокрема ротиготину і солей цих сполук для отримання медикаменту для лікування депресії, пов'язаної із захворюванням Паркінсона, у відповідності з чим можна, як варіант, утриматися від спільного лікування іншими антидепресантами.

Іншим об'єктом винаходу є застосування сполук формули I, зокрема, ротиготину, а також солей цих сполук у кожному випадку окремо або у комбінації з іншими антидепресантами для лікування органічної депресії, яка не пов'язана із захворюванням Паркінсона. Приклади такої органічної депресії включають депресію, пов'язану з пухлинами

головного мозку, мігрєнями, епілєпсією, паралічем мозку, артеріосклерозом мозку, травмами мозку, мєнінгітом, інсультами, слабощомством, хворобою Альцгеймера або захворювання Паркінсона плус сукупність синдромів.

Крім того об'єктом винаходу є спосіб лікування депресії у ссавців, зокрема ендогенної, уніполярної депресії ("глибокої депресії"), депресивної стадії біполярного психозу, депресії, пов'язаної з хворобою Паркінсона або органічної депресії, яка не пов'язана з хворобою Паркінсона, введенням терапевтично ефективної кількості однієї із сполук формули I, зокрема ротиготину, а також солей цих сполук зазначеному ссавцю, зокрема людині.

Сполуки формули I є, як варіант, активними і можуть бути представлені як рацемати або як чисті (R)- або (S)-енантіомери. Вираз «чистий енантіомер» означає в цій заявці на патент, що речовина переважно представлена щонайменше на 90мол.%, зокрема 95, 98 або 99мол.%, у формі одного енантіомєру, наприклад у формі (S), причому частка відповідного іншого енантіомєру, наприклад, у формі (R), є відповідно нижчою. Якщо, наприклад, ротиготин  $[(-)-5,6,7,8\text{-тетрагідро-6-}[\text{пропіл}2\text{-(2-тієніл)етил}]\text{аміно}]\text{-I-нафтол}]$  використовують для отримання медикаменту відповідно винаходу, то (R)-(+)-енантіомєр переважно представлений часткою <10мол.%, зокрема переважно часткою <2мол.% і головним чином переважно молярно часткою <1%, базованою на загальній кількості ротиготину у антидепресанті.

Сполуки формули I можуть бути представлені у медикаменті як вільна основа так і у вигляді фізіологічно прийнятних солей, наприклад у вигляді гідрохлориду ротиготину.

"Фізіологічно прийнятні солі" включають нетоксичні адитивні солі основи, зокрема, сполуки формули I у формі вільної основи, з органічними і неорганічними кислотами, як-то, наприклад, HCl.

Є багато способів застосування сполуки формули I, і спеціаліст у даній області техніки може вибрати і адаптувати в залежності від необхідності, стану і віку пацієнта, потрібне дозування і бажаний інтервал застосування.

Переважним способом введення сполуки формули I є трансдермальне введення. Форма введення може бути, у принципі, вибрана, наприклад, з мазі, пасти, спрею, плівки, пластиру або за допомогою пристрою для іонофорезу.

Сполуки формули I, наприклад, ротиготин, переважно застосовують у виді пластиру на шкірі пацієнта, причому активний інгредієнт у матриці переважно представлений клейким полімером, наприклад, самоклеючим полісилоксаном (втілення 1). Приклади відповідних трансдермальних композицій можуть бути знайдені у [WO 99/49852, WO 02/89777 та WO 02/89778]. Така форма введення дає, по суті, постійний рівень у плазмі, який є установленим, а відтак постійну допамінергічну стимуляцію протягом повного періоду застосування [WO 02/89778; Metman, Clinical Neuropharmacol. 24, 2001, 163].

Якщо, з іншого боку, антидепресант бажано ввести у підшкірне або внутрішньом'язове депо, сполука формули I може бути суспендована, на-

приклад, у вигляді кристалів солі, наприклад, у вигляді кристалічного гідрохлориду, у гідрофобному безводному носії і інжектвана так, як описано у [WO 02/15903], або у іншому випадку введена у вигляді мікрокапсул, мікрочастинок або імплантатів, базованих на біоруйнівних полімерах, що описані, наприклад, у [WO 02/38646].

Іншими можливими формами введення сполуки формули I є кризьслизові композиції, наприклад під'язикові спреї, ректальні композиції або аерозолі для легеневого введення.

Придатні дози сполук формули I є зазвичай між 0.1 і приблизно 50мг/добу, добові дози переважно призначають між 0.2 і 40мг і, зокрема, між 0.4 і 20мг/добу. Більш переважними дозами сполук формули I, зокрема ротиготину є більше, ніж 0.5мг/добу, причому для застосувань, що не потребують одночасного лікування порушення моторики при хворобі Паркінсона, вибиратимуться особливо переважні лікарські форми, у яких антидепресивна дія сполуки формули I, зокрема ротиготину є різко виражена, але при якій неспецифічна збуджуюча дія сполук формули I, зокрема ротиготину є низькою настільки можливо. Такі дози є зазвичай менше ніж 10мг/добу, наприклад, менше ніж 7.5мг або менше ніж 5, 4, 3, 2 або менше ніж 1мг/добу, і зокрема між 0.5 і 5мг/добу.

Однак для пацієнтів з хворобою Паркінсона іноді може бути потрібним дозування більше, ніж 5мг/добу для одночасного лікування порушення моторики. В залежності, наприклад, від віку і стану пацієнта, ступеню серйозності захворювання і т.д. відповідні дозування іноді значно вищі, ніж 1мг/добу, наприклад, більше, ніж 5, 6, 8, 9, 10 або навіть між 10 і 50мг/добу, наприклад, між 10 і 25мг/добу.

Бажана добова доза може бути проконтрольована при створенні композиції в залежності від типу вибраного застосування. Наприклад, добова доза трансдермально введених сполук формули I, зокрема, ротиготину, може бути відрегульована регулюванням відповідної швидкості потоку на одиницю площі і/або варіюванням розміру пластиру. Таким чином дозування може відбуватися у спосіб поступового підвищення, тобто лікування може початися, як варіант, з низьких доз, які потім підвищують до підтримуючої дози.

Тому об'єктом винаходу є лікарська форма, наприклад, пластр або придатна для ін'єкції композиція депо, з яких вивільняється відповідна кількість сполуки формули I, необхідної для лікування депресії, наприклад між 0.5 і 10мг/добу або між 0.5 і 5мг/добу, як описано вище.

Спеціалісту у даній області техніки зрозуміло, що такий інтервал між прийомом лікарських засобів може варіювати в залежності від застосованої кількості, способу застосування і повсякденних потреб пацієнта. Таким чином, трансдермальна форма застосування може бути призначена, наприклад для введення один раз на добу, один раз кожні три доби або один раз кожні сім діб, а підшкірне або внутрішньом'язове депо може зробити можливим застосування ін'єкцій, наприклад, в однотижневому, двотижневому або чотирьохтижневому циклах.

Сполуки формули I, зокрема, ротиготин, можуть бути використані для монотерапії депресії. Однак, в одному з втілень винаходу, крім того інші активні інгредієнти сполуки формули I можуть бути також представлені у вигляді антидепресивного медикаменту.

Прикладами цього є інші антидепресанти, які явно або неявно впливають на метаболізм серотоніну або норадреналіну.

Прикладами цього є

- селективні інгібітори реабсорбції серотоніну, як-то сертралін, циталопрам, пароксетин або флуоксетин,
- комбіновані інгібітори реабсорбції серотоніну, норадреналіну, як-то венлаксафін, мілнаципрам, міртазапін, і трициклічні антидепресанти, як-то амітриптилін і іміпрамін,
- селективні інгібітори реабсорбції норадреналіну, як-то ребоксетин,
- інгібітори моноаміноксидази, як-то транілципрамін або хлоргілін,
- альфа2-рецептори і/або рецептор-модулятори серотоніну, як-то міртазапін або нефазодон.

Іншими прикладами антидепресантів є антагоністи аденозину, як-то наприклад, ST 1535, ліганди сигма-опіоїдного рецептору, антагоністи NK, як-то GW 597599, серадудант або апрепітант, агоністи мелатоніну або модулятори осі гіпоталамус-гіпофіз-надниркова залоза.

В залежності від випадку і симптомів депресії комбінований препарат може також містити додатковий нейролептик, седативний засіб, анксиолітик або антимігреновий агент, чи активний інгредієнт, який проявляє один чи більше ефектів вибраних з антидепресивного, нейролептичного, седативного, анксиолітичного або антимігренового ефекту.

Сполука формули I і додатковий нейролептик, седативний засіб, анксиолітик або антимігреновий агент таким чином може бути представлений одною і тою ж фармацевтичною композицією, наприклад, в комбінованій таблетці або також в різних формах одиниць застосування, наприклад, у формі двох окремих таблеток. За вимогою два активні інгредієнти можуть бути введені одночасно або окремо.

У комбінованому препараті послідовне введення може бути досягнуто, наприклад, в такій формі введення, як наприклад таблетка для перорального введення, що має два різні шари з різними профілями вивільнення для різних фармацевтично активних інгредієнтів. Зрозуміло, що для спеціаліста у даній області техніки такі різні форми введення і такі зразки застосування можливі в межах представленого винаходу у якому все це описано.

Прикладами нейролептиків є прометазин, фторфеназин, перфенацин, левомепромазин, санапакс, перазин, пропазин, хлорпротиксен, цикло-

пентиксол, протипендил, флупентиксол, зотепін, бенперидол, піпамперон, мелперон, галоперидол, бромперидол, сульпирид, клозапін, пимозид, рисперидон, кветіапін, амисульприд, оланзапін.

Прикладами седативних засобів є дифенгідрамін, доксиламін сукцинат, нітазепам, мідазолам, лорметазепам, флунітазепам, флуразепам, оксазепам, бромазепам, тріазолам, бротізолам, темазепам, хлорал-гідрат, зопіклон, золпідем, триптофан, залеплон.

Прикладами анксиолітиків є флупірілен, санапакс, оксазепам, альпразолам, бромазепам, лоразепам, празедам, диазепам, клобазам, рудотель, еленіум, дикалій хлоразепат, нордазепам, мепробамат, буспірон, каваїн, гідроксизин.

Прикладами антимігренових агентів є алмотриптан, золмітриптан, ацетилсаліцилова кислота, ерготамін, дигідроерготамін, метисергід, іпразохром, ібупрофен, суматриптан, ризатриптан, наратриптан, парацетамол.

Втілення:

Втілення 1: Ротиготиновий пластир

1.8г. ротиготину (вільна основа) розчиняють у 24г. етанолу і додають до 0.4г. Kollidon 90F (розчиненим в 1г. етанолу). Цю суміш додають до 74% розчину силіційорганічних полімерів (8.9г. BioPSA 7-4201 + 8.9г. BIO-PSA 7-4301 [силіційорганічна сполука]) у гептані. Далі додають 2.65г. петролейного ефіру, суміш перемішують протягом 1 години зі швидкістю 700об./хв для того, щоб отримати гомогенну дисперсію. Потім наносять шарами на поліестер і висушують при 50°C. Остаточна вага пластиру 50г/см<sup>2</sup>.

Втілення 2: Суспензії ротиготину для введення у депо

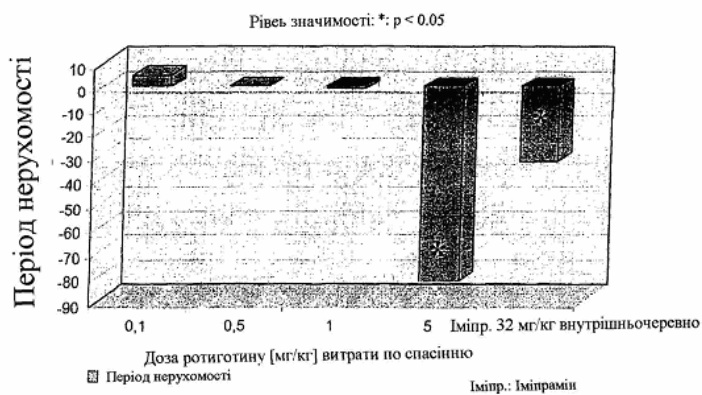
(а) 1411.2г Miglyol 812 завантажують у колбу Дюрана. 14.4г. Imwitor 312 додають до Miglyol і потім нагрівають протягом 30 хвилин до 80°C при перемішуванні. Прозорий розчин охолоджують до кімнатної температури і фільтрують.

(b) 1188г розчину, отриманого способом (а) поміщають у скляний лабораторний реактор, додають 12г. ротиготину і гомогенізують 10 хвилин під азотом в Ultraturrax зі швидкістю 10000об./хв. Суспензію декантують у коричневі скляні колби, поки працює Ultraturrax (2000об./хв.).

Втілення 3:

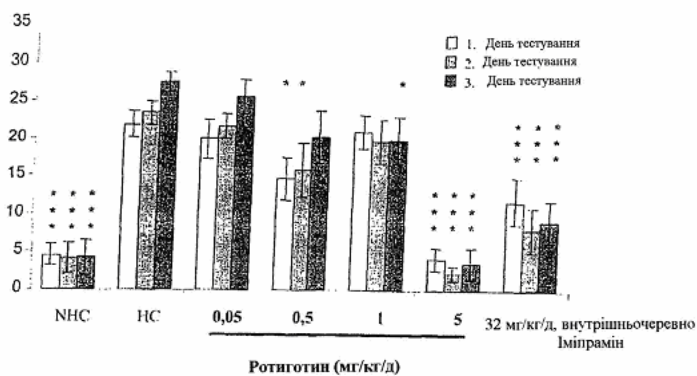
Дослідження з видаленням цибулин проводили на щурах Sprague-Dawley. Симулятивно оперована група, в якій пацюки були прооперовані, але без видалення нюхових цибулин, слугувала контрольною групою. Через 14 днів після операції пацюків лікували розчинником, суспензією ротиготину, яку вводили у депо (кожні два дні) або іміпраміном. У дні тестування пацюків поміщали у зону тестування і залишали їх там на 3 хвилини. Локомоторну активність тварин таким чином вимірювали на основі кількості перехрещуваних ліній.

### Антидепривна дія 1: "тест примусового плавання"



Фіг.1

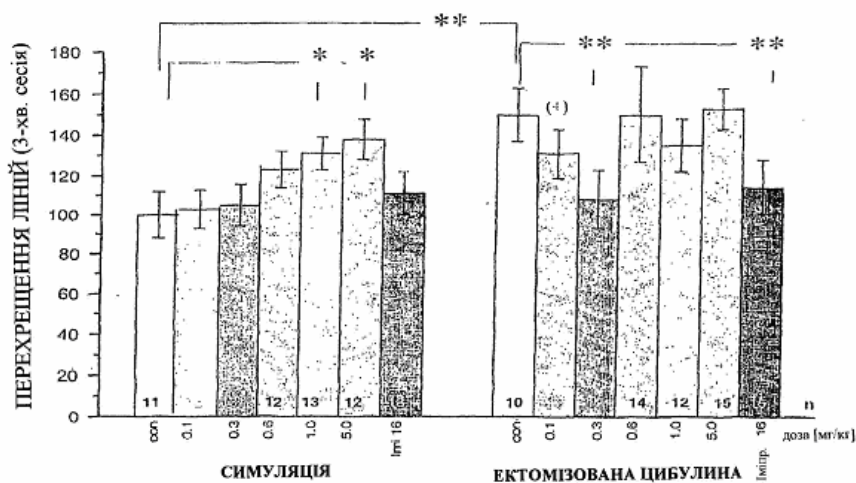
### Антидепривна дія 2: "тест вивченої безпорадності"



Дія від підшкірного введення ротиготину при 3-денному тестуванні

Рівень значимості: \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$

Фіг.2



Фіг.3

