



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **90656** (13) **C2**
(51) **МПК (2009)**
A61K 31/429
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ГАБОКСАДОЛ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСІЇ

1

(21) a200600374
(22) 25.06.2004
(24) 25.05.2010
(86) PCT/DK2004/000459, 25.06.2004
(31) PA200300956
(32) 25.06.2003
(33) DK
(31) PA200400016
(32) 07.01.2004
(33) DK
(46) 25.05.2010, Бюл.№ 10, 2010 р.
(72) САНЧЕС КОННІ, US, ЕБЕРТ Б'ЯРКЕ, DK
(73) Х. ЛУННБЕК А/С, DK
(56) CHRISTENSEN A.V. ET AL. / Pharmacodynamic effects and possible therapeutic uses of THIP, a specific GABA-agonist // PHARMACEUTISCH WEEKBLAD. SCIENTIFIC EDITION. - vol. 4, no. 5. - 22.10.1982. - P.145-153
EP 1254668 A, 06.11.2002
(57) 1. Застосування габоксадолу як монотерапевтичного активного інгредієнта для приготування фармацевтичної композиції для лікування депресії, де фармацевтична композиція містить від 2,5

2

мг до 20 мг, наприклад, від 5 мг до 15 мг габоксадолу.
2. Застосування за п. 1, де габоксадол знаходиться у формі кислотно-адитивної солі, гідрату цвітер-іона, або ангідрату цвітер-іона.
3. Застосування за будь-яким з пп. 1, 2, де габоксадол знаходиться у формі фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі, вибраної з гідрохлориду або гідроброміду або у формі моногідрату цвітер-іона.
4. Застосування за будь-яким з пп. 1-3, де габоксадол знаходиться в пероральній дозованій формі.
5. Застосування за будь-яким з пп. 1-4, де габоксадол знаходиться в твердій пероральній дозованій формі, такий як пігулки або капсули, або в рідкій пероральній дозованій формі.
6. Застосування за будь-яким з пп. 1-5, де вказаний габоксадол знаходиться в кристалічній формі.
7. Застосування за будь-яким з пп. 1-6, де вказана фармацевтична композиція призначена для лікування людини, яка має депресію.

Цей винахід відноситься до застосування габоксадолу для одержання лікарських засобів, які можна використовувати для лікування депресії. Цей винахід також відноситься до застосування комбінації габоксадолу та інгібітора зворотного захоплення серотоніну (SRI) або будь-якої іншої сполуки, яка викликає підвищення рівня позаклітинного серотоніну, для лікування депресії та інших афективних розладів.

Габоксадол (THIP), описаний в патенті EP 0000338 B1 і в патенті EP 0840601 B1, проявив великий потенціал при лікуванні розладів сну.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (далі "SSRI") стали лікувальними засобами першого вибору при лікуванні депресії, певних форм тривоги і соціальних фобій, тому що

вони ефективні, добре переносяться і мають сприятливий профіль безпеки в порівнянні з класичними трициклічними антидепресантами.

Проте, клінічні дослідження депресії та тривожних розладів указують на те, що відсутність реакції на SSRI є істотною, досягаючи 30%. Іншим чинником, яким часто нехтують при лікуванні антидепресантами, є додержання призначеної схеми лікування, що має достатньо глибокий вплив на мотивацію пацієнта продовжувати фармакотерапію

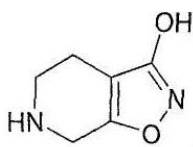
Відповідно до цього винаходу забезпечується фармацевтична композиція для лікування депресії.

Габоксадол має загальну формулу

(13) **C2**

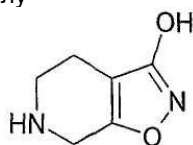
(11) **90656**

(19) **UA**



і у всьому описі термін "габоксадол" призначений для включення будь-якої форми цієї сполуки, такої як основа (цвітер-іон), фармацевтично прийнятні солі, наприклад, фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі, гідрати або сольвати основи або солі, а також ангідрати, а також аморфні або кристалічні форми.

Більш конкретно, цей винахід відноситься до застосування габоксадолу, який має загальну формулу



для одержання фармацевтичної композиції для лікування депресії.

У ще одному аспекті цей винахід відноситься до способу лікування депресії, який включає введення потребуючому його індивідууму фармацевтично прийнятної кількості габоксадолу. Такий індивідуум є переважно людиною, такою як чоловік або жінка, дитина, доросла або літня людина.

Відповідно до винаходу габоксадол можна застосовувати у вигляді основи (цвітер-іона), або у вигляді його фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі, або у вигляді ангідрату або гідрату такої солі або основи. Солі сполуки, використовувані у винаході, є солями, утвореними нетоксичними органічними або неорганічними кислотами. Прикладами таких органічних солей є солі малеїнової, фумарової, бензойної, аскорбінової, бурштинової, щавлевої, біс-метиленсаліцилової, метансульфонової, етандисульфонової, оцтової, пропіонової, винної, саліцилової, лимонної, глюконової, молочної, малеїнової, мигдалевої, коричневої, цитраконової, аспарагінової, стеаринової, пальмітинової, ітаконової, гліколевої, парамінобензойної, глутамінової, бензолсульфонової і теофіліноцтової кислот, а також 8-галогентеофіліну, наприклад, 8-бромтеофіліну. Прикладами таких неорганічних солей є солі хлористоводневої, бромистоводневої, сірчаної, сульфамової, фосфорної і азотної кислот. Габоксадол може бути також використаний як цвітер-іон, такий як моногідрат вказаних солей.

Кислотно-адитивні солі відповідно до цього винаходу можна одержати обробкою габоксадолу кислотою в інертному розчиннику з наступним осадженням, виділенням і необов'язково перекристалізацією за відомими способами і, при бажанні, мікронізацією кристалічного продукту вологим або сухим помелом або іншим відповідним способом, або одержанням частинок в результаті способу емульгування розчинника. Відповідні способи описані в патенті EP 0000338.

Осадження солі звичайно проводять в інертному розчиннику, наприклад, інертному полярному розчиннику, такому як спирт (наприклад, етанол,

2-пропанол та н-пропанол), але можна також використовувати воду або суміші води та інертного розчинника.

У одному варіанті здійснення габоксадол застовується у формі кислотно-адитивної солі, або гідрату цвітер-іона, або ангідрату цвітер-іона. У ще одному варіанті здійснення габоксадол застовується у формі фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі, вибраної з гідрохлориду або гідроброміду, або у формі моногідрату цвітер-іона. Найбільше підходить габоксадол в кристалічній формі.

Відповідно до винаходу габоксадол можна вводити будь-яким відповідним шляхом, наприклад, перорально або парентерально, та він може бути представлений в будь-якій формі, придатній для такого введення, наприклад, у формі пігулок, капсул, порошків, сиропів або розчинів або дисперсій для ін'єкцій. Переважно, і відповідно до призначення цього винаходу, габоксадол вводять у формі твердої фармацевтичної одиниці, відповідно у вигляді пігулки або капсули, або у формі суспензії, розчину або дисперсії для ін'єкцій.

Способи одержання твердих фармацевтичних препаратів добре відомі в даній галузі. Таким чином, пігулки можна одержати змішуванням активних інгредієнтів зі звичайними ад'ювантами та/або розріджувачами та подальшим пресуванням суміші у відповідній таблетувальній машині. Приклади ад'ювантів або розріджувачів включають: кукурудзяний крохмаль, лактозу, тальк, стеарат магнію, желатин, лактозу, смоли і їм подібні. Можна також використовувати будь-який інший ад'ювант або добавку, таку як барвники, ароматизатори, консерванти тощо, за умови, що вони є сумісними з активними інгредієнтами.

Відповідна композиція габоксадолу описана в заявці WO 02/094225, поданій 17 травня 2002 р. Без будь-якого обмеження цього винаходу передбачається, що будь-який з аспектів або варіантів здійснення цієї патентної заявки є відповідними варіантами здійснення лікарського засобу або фармацевтичних композицій в цьому винаході.

Габоксадол звичайно вводять у вигляді пероральної дозованої форми, такої як тверда дозована форма, звичайно пігулки або капсули, або у вигляді рідкої пероральної дозованої форми. Краще всього вводити габоксадол перорально в стандартних дозованих формах, таких як пігулки або капсули, що містять активний інгредієнт в кількості від приблизно 0,1 до приблизно 150мг на день, наприклад від приблизно 0,1 до приблизно 100мг на день, звичайно від приблизно 0,5 до приблизно 50мг на день, переважно від приблизно 2,5 до приблизно 20мг на день, наприклад від приблизно 5 до приблизно 15мг на день. Кількість габоксадолу розраховується, базуючись на формі вільної основи.

Габоксадол можна вводити у вигляді монотерапії або у вигляді комбінованої терапії з іншими препаратами. У певному аспекті габоксадол може комбінуватися з інгібітором зворотного захоплення серотоніну, як описано нижче.

Комбінація габоксадолу з інгібітором зворотного захоплення серотоніну

Крім того, габоксадол можна застосовувати для посилення та забезпечення більш швидкого початку терапевтичного ефекту інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, зокрема, циталопраму і есциталопраму.

Тепер несподівано було виявлено, що габоксадол можна застосовувати для посилення та забезпечення більш швидкого початку терапевтичного ефекту інгібіторів зворотного захоплення серотоніну.

У одному аспекті винахід відноситься до застосування габоксадолу для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для використання в комбінації з інгібітором зворотного захоплення серотоніну або з будь-якою іншою сполукою, яка викликає підвищення рівня позаклітинного серотоніну.

У іншому аспекті винахід відноситься до застосування габоксадолу для приготування фармацевтичної композиції, придатної для посилення та/або забезпечення більш швидкого початку терапевтичного ефекту інгібітора зворотного захоплення серотоніну або будь-якої іншої сполуки, яка викликає підвищення рівня позаклітинного серотоніну.

У ще одному аспекті винахід відноситься до фармацевтичної композиції або набору, що включає габоксадол і сполуку, яка є інгібітором зворотного захоплення серотоніну, або будь-яку іншу сполуку, яка викликає підвищення рівня позаклітинного серотоніну, і необов'язково фармацевтично прийнятні носії або розріджувачі.

У ще одному аспекті винахід відноситься до способу лікування захворювань або розладів, сприйнятливих до введення інгібітора зворотного захоплення серотоніну або будь-якої іншої сполуки, яка викликає підвищення рівня позаклітинного серотоніну, який передбачає введення габоксадолу та інгібітора зворотного захоплення серотоніну або сполуки, яка викликає підвищення рівня позаклітинного серотоніну, потребуючому його індивідууму.

У ще одному аспекті винахід відноситься до застосування габоксадолу та сполуки, яка є інгібітором зворотного захоплення серотоніну, або будь-якої іншої сполуки, яка викликає підвищення рівня позаклітинного серотоніну, для приготування фармацевтичної композиції для лікування захворювань або розладів, що реагують на терапевтичний ефект інгібітора зворотного захоплення серотоніну або будь-якої іншої сполуки, яка викликає підвищення рівня позаклітинного серотоніну.

У ще одному аспекті винахід відноситься до застосування габоксадолу для приготування фармацевтичної композиції для лікування індивідуума, що підлягає лікуванню або що піддається лікуванню інгібітором зворотного захоплення серотоніну або будь-якою іншою сполукою, яка викликає підвищення рівня позаклітинного серотоніну, причому вказаний індивідуум страждає на захворювання або розлади, що реагують на терапевтичний ефект інгібітора зворотного захоплення серотоніну або будь-якої іншої сполуки, яка викликає підвищення рівня позаклітинного серотоніну.

У ще одному аспекті винахід відноситься до застосування габоксадолу та сполуки, яка є інгібітором зворотного захоплення серотоніну, або будь-якої іншої сполуки, яка викликає підвищення рівня позаклітинного серотоніну, для приготування набору для лікування захворювань або розладів, сприйнятливих до терапевтичного ефекту інгібітора зворотного захоплення серотоніну або будь-якої іншої сполуки, яка викликає підвищення рівня позаклітинного серотоніну.

У ще одному аспекті винахід відноситься до способу посилення та/або забезпечення більш швидкого початку терапевтичного ефекту інгібітора зворотного захоплення серотоніну або будь-якої іншої сполуки, яка викликає підвищення рівня позаклітинного серотоніну, який передбачає введення габоксадолу індивідууму, що підлягає лікуванню або що піддається лікуванню інгібітором зворотного захоплення серотоніну або будь-якою іншою сполукою, яка викликає підвищення рівня позаклітинного серотоніну. Такий індивідуум є переважно людиною, такою як чоловік або жінка, дитина, доросла або літня людина.

У одному варіанті здійснення інгібітор зворотного захоплення серотоніну або сполука, яка викликає підвищення рівня позаклітинного серотоніну, використовується при лікуванні депресії, тривожних розладів та інших афективних розладів, розладів споживання їжі, таких як булімія, анорексія й ожиріння, фобій, дистимії, передменструального синдрому, когнітивних розладів, розладів імпульсивного контролю, розладів дефіциту уваги з гіперактивністю та залежності від психоактивних речовин (наркоманії), особливо, депресії.

У ще одному варіанті здійснення інгібітор зворотного захоплення серотоніну або сполуку, яка викликає підвищення рівня позаклітинного серотоніну, використовують при лікуванні тривожних розладів, включаючи генералізований тривожний розлад, панічну тривогу, обсесивно-компульсивний розлад, гострий стресовий розлад, посттравматичний стресовий розлад або соціальний тривожний розлад.

У ще одному варіанті здійснення інгібітор зворотного захоплення серотоніну вибраний з циталопраму, есциталопраму, флуоксетину, сертраліну, пароксетину, флувоксаміну, венлафаксину, дулоксетину, дапоксетину, нефазодону, іміпраміну, фемоксетину та кломіпраміну або фармацевтично прийнятної солі будь-якої з цих сполук. Просто для ясності, кожний з перелічених вище інгібіторів зворотного захоплення серотоніну призначений бути окремим варіантом здійснення. Відповідно, кожний з них і його застосування можуть заявлятися окремо.

У ще одному варіанті здійснення інгібітор зворотного захоплення серотоніну є селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну (SSRI).

У ще одному варіанті здійснення одержана фармацевтична композиція або набір адаптовані для одночасного введення активних інгредієнтів. В одному варіанті здійснення активні інгредієнти містяться в одній і тій же стандартній дозованій формі.

У ще одному варіанті здійснення одержана фармацевтична композиція або набір адаптовані для послідовного введення активних інгредієнтів. У одному варіанті здійснення активні інгредієнти містяться в окремих стандартних дозованих формах.

У ще одному аспекті винахід відноситься до застосування габоксадолу для одержання фармацевтичної композиції, призначеної для використання в комбінації з інгібітором зворотного захоплення серотоніну або будь-якою іншою сполукою, яка викликає підвищення рівня позаклітинного серотоніну.

Зокрема, цей винахід відноситься до застосування габоксадолу для приготування фармацевтичної композиції, придатної для посилення та/або забезпечення більш швидкого початку терапевтичного ефекту інгібітора зворотного захоплення серотоніну або будь-якої іншої сполуки, яка викликає підвищення рівня позаклітинного серотоніну.

Конкретніше, цей винахід, як вказано вище, відноситься до застосування габоксадолу для лікування депресії, тривожних розладів та інших афективних розладів, таких як генералізований тривожний розлад, панічна тривога, обсесивно-компульсивний розлад, гострий стресовий розлад, посттравматичний стресовий розлад і соціальний тривожний розлад, розладів споживання їжі, таких як булімія, анорексія й ожиріння, фобій, дистимії, передменструального синдрому, когнітивних розладів, розладів імпульсивного контролю, розладів дефіциту уваги з гіперактивністю і наркоманії, особливо, депресії, інгібітором зворотного захоплення серотоніну або будь-якою іншою сполукою, яка викликає підвищення рівня позаклітинного серотоніну.

Вказані вище тривожні розлади включають генералізований тривожний розлад, панічну тривогу, обсесивно-компульсивний розлад, гострий стресовий розлад, посттравматичний стресовий розлад або соціальний тривожний розлад.

Використовуваний в цьому описі термін "посилення" охоплює поліпшення терапевтичного ефекту та/або потенціювання терапевтичного ефекту SRI або сполуки, яка викликає підвищення рівня позаклітинного 5-HT (серотоніну).

У ще одному варіанті здійснення винахід відноситься до застосування габоксадолу та сполуки, яка є інгібітором зворотного захоплення серотоніну, або сполуки, яка викликає підвищення рівня позаклітинного серотоніну, для приготування фармацевтичної композиції для лікування захворювань або розладів, що реагують на терапевтичний ефект інгібітора зворотного захоплення серотоніну або будь-якої іншої сполуки, яка викликає підвищення рівня позаклітинного серотоніну.

У ще одному варіанті здійснення винахід відноситься до застосування габоксадолу та сполуки, яка є інгібітором зворотного захоплення серотоніну, або сполуки, яка викликає підвищення рівня позаклітинного серотоніну, для виготовлення складеного з частин набору (набору) для лікування захворювань або розладів, сприйнятливих до терапевтичної дії інгібітора зворотного захоплення

серотоніну або будь-якої іншої сполуки, яка викликає підвищення рівня позаклітинного серотоніну.

Захворювання, сприйнятливі до введення інгібітора зворотного захоплення серотоніну, включають депресію, тривожні розлади та інші афективні розлади, розлади споживання їжі, такі як булімія, анорексія й ожиріння, фобії, дистимію, передменструальний синдром, когнітивні розлади, розлади імпульсивного контролю, розлади дефіциту уваги з гіперактивністю та наркоманію, особливо, депресію.

Термін "тривожні розлади" є таким, як визначено вище.

У одному варіанті здійснення цей винахід відноситься до застосування габоксадолу для приготування визначеної вище фармацевтичної композиції, яка адаптована для одночасного введення активних інгредієнтів. Зокрема, такі фармацевтичні композиції можуть містити активні інгредієнти в одній і тій же стандартній дозованій формі, наприклад, в одній і тій же пігулці або капсулі. Такі стандартні дозовані форми можуть містити активні інгредієнти у вигляді однорідної суміші або в окремих частинах стандартної дозованої форми.

У іншому варіанті здійснення цей винахід відноситься до застосування габоксадолу для приготування визначених вище фармацевтичної композиції або набору, які адаптовані для послідовного введення активних інгредієнтів. Зокрема, такі фармацевтичні композиції можуть містити активні інгредієнти в окремих стандартних дозованих формах, наприклад, в окремих пігулках або капсулах, кожна з яких містить один з активних інгредієнтів. Ці стандартні дозовані форми можуть міститися в одному і тому ж контейнері або упаковці, наприклад, в блістерній упаковці.

Використовуваний в цьому описі термін "набір" означає фармацевтичну композицію, що містить кожний з активних інгредієнтів, але в окремих стандартних дозованих формах.

Винахід також відноситься до фармацевтичної композиції або набору, що містить габоксадол і сполуку, яка є інгібітором зворотного захоплення серотоніну, або будь-яку іншу сполуку, яка викликає підвищення рівня позаклітинного 5-HT, і необов'язково фармацевтично прийнятні носії або розріджувачі.

Фармацевтична композиція або набір за винаходом можуть бути адаптовані для одночасного введення активних інгредієнтів або послідовного введення активних інгредієнтів, як описано вище.

Нарешті, цей винахід відноситься до способу лікування захворювань або розладів, сприйнятливих до введення інгібітора зворотного захоплення серотоніну або будь-якої іншої сполуки, яка викликає підвищення рівня позаклітинного серотоніну, який передбачає введення габоксадолу та інгібітора зворотного захоплення серотоніну або сполуки, яка викликає підвищення рівня позаклітинного серотоніну, потребуючому його індивідууму.

Зокрема, цей винахід відноситься до способу посилення та/або забезпечення більш швидкого початку терапевтичного ефекту інгібітора зворотного захоплення серотоніну або будь-якої іншої сполуки, яка викликає підвищення рівня позаклі-

тинного серотоніну, який передбачає введення габоксадолу індивідууму, що підлягає лікуванню або що піддається лікуванню інгібітором зворотного захоплення серотоніну або будь-якою іншою сполукою, яка викликає підвищення рівня позаклітинного серотоніну.

Індивідууми, які можуть одержати користь від лікування вказаною вище комбінацією, можуть страждати депресією, тривожними розладами та іншими афективними розладами, розладами споживання їжі, такими як булімія, анорексія й ожиріння, фобіями, передменструальним синдромом, дистимією, когнітивними розладами, розладами імпульсивного контролю, розладами дефіциту уваги з гіперактивністю і наркоманією, особливо, депресією.

Як вказано вище, тривожні розлади включають генералізований тривожний розлад, панічну тривогу, obsесивно-компульсивний розлад, гострий стресовий розлад, посттравматичний стресовий розлад або соціальний тривожний розлад.

Габоксадол та інгібітор зворотного захоплення серотоніну можуть вводитися одночасно, як описано вище.

Альтернативно, активні інгредієнти можуть вводитися послідовно, наприклад, двома окремими стандартними дозованими формами, як описано вище.

Тепер несподівано було виявлено, що сумісне введення габоксадолу та інгібітора зворотного захоплення серотоніну створює значно збільшену реакцію на експериментальній тваринній моделі, яка прогнозує антидепресантний ефект, - тесті вимушеного плавання на мишах - в порівнянні з введенням лише інгібітора зворотного захоплення серотоніну.

Як вказано вище, інгібітори зворотного захоплення серотоніну проявляють відстрочений початок дії. Навіть особам, що реагують на SSRI, необхідно декілька тижнів лікування для досягнення полегшення симптомів. Габоксадол може забезпечити швидкий початок терапевтичного ефекту інгібіторів зворотного захоплення серотоніну.

Застосування комбінації габоксадолу та інгібітора зворотного захоплення серотоніну може значно зменшити кількість інгібітора зворотного захоплення серотоніну, необхідну для лікування депресії та інших афективних розладів, і може, таким чином, зменшити побічні ефекти, викликані інгібітором зворотного захоплення серотоніну. Зокрема, комбінація зменшеної кількості SRI і габоксадолу може зменшити ризик викликаної SSRI статевої дисфункції та розладів сну.

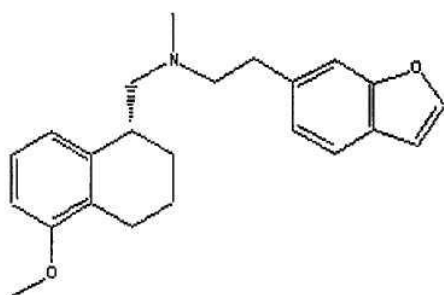
Сумісне введення габоксадолу та інгібітора зворотного захоплення серотоніну може також бути корисним для лікування рефракторної депресії, тобто депресії, яку неможливо відповідним чином вилікувати введенням лише інгібітора зворотного захоплення серотоніну. Звичайно габоксадол

можна застосовувати як додатковий терапевтичний засіб для посилення реакції на SRI у пацієнтів, коли протягом перших 6 тижнів лікування SRI не було досягнуто зменшення симптомів принаймні на 40-60%.

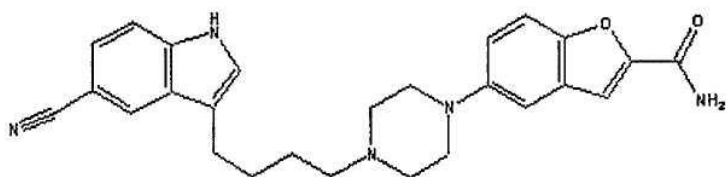
Звичайно габоксадол застосовується у формі кислотно-адитивної солі, або гідрату цвітер-іона, або ангідрату цвітер-іона. У ще одному варіанті здійснення габоксадол застосовується у формі фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі, вибраної з гідрохлориду або гідроброміду, або у формі моногідрату цвітер-іона. Найбільше підходить габоксадол в кристалічній формі.

У літературі було описано багато антидепресантів з ефектом інгібування зворотного захоплення серотоніну. Підсилювальна дія габоксадолу може надати сприятливий ефект будь-якій фармакологічно активній сполуці, яка в першу чергу або частково надає свій терапевтичний ефект за допомогою інгібування зворотного захоплення серотоніну в центральній нервовій системі (ЦНС).

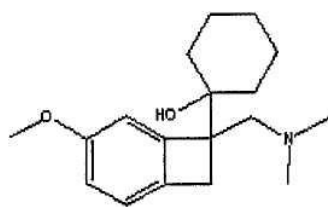
Наступний перелік містить ряд інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, яким може надати сприятливий ефект підсилююча дія габоксадолу: циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, R-флуоксетин, сертралін, пароксетин, флувоксамін, венлафаксин, дулоксетин, дапоксетин, нефазодон, іміпрамін, N-оксид іміпраміну, дезипрамін, пірандамін, дазепініл, нефопам, бефуралін, фезоламін, фемоксетин, кломіпрамін, ціаноіміпрамін, літоксетин, церикламін, сепроксетин, WY 27587, WY 27866, імелдин, іфоксетин, тифлукарбін, віквалін, мілнаципран, базиноприн, YM 922, S 33005, F 98214-TA, OPC 14523, алапроклат, ціанодотепін, триміпрамін, хінупрамін, дотіепін, амоксапін, нітроксазепін, McN 5652, McN 5707, OI 77, Org 6582, Org 6997, Org 6906, амітриптилін, N-оксид амітриптиліну, нортриптилін, CL 255.663, пірліндол, індаптралін, LY 113.821, LY 214.281, CGP 6085A, RU 25.591, напамезол, диклофензин, тразодон, EMD 68.843, BMY 42.569, NS 2389, серклоремін, нітрохіпазин, адеметіонін, сибутрамін, кловоксамін, десметилсубітрамін, дидесметилсубітрамін, кловоксамін, вілазодон, N-[(1-[(6-фтор-2-нафталеніл)метил]-4-піперидиніл)аміно]карбоніл]-3-тридинкарбоксамід, [транс-6-(2-хлорфеніл)-1,2,3,5,6,10b-гексагідропірол-(2,1-a)ізохінолін] (McN 5707), (гідрохлорид dl-4-екзоаміно-8-хлорбензо-(b)-біцикло[3.3.1]нона-2-6-альфа(10 альфа)дієну) (Org 6997), гідрохлорид (dl)-(5 альфа, 8 альфа, 9 альфа)-5,8,9,10-тетрагідро-5,9-метанбензоциклооктен-8-аміну (Org 6906), -[2-[4-(6-фтор-1H-індол-3-іл)-3,6-дигідро-1(2H)-піридиніл]етил]-3-ізопропіл-6-(метилсульфоніл)-3,4-дигідро-1H-2,1,3-бензотіадіазин-2,2-діоксид (LY393558), [4-(5,6-диметил-2-бензофураніл)піперидин] (CGP 6085), диметил-[5-(4-нітрофеноксид)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензоциклопентен-7-іл]амін (RU 25.591),



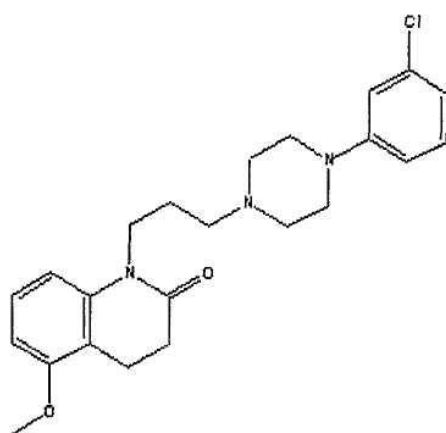
(A 80426),



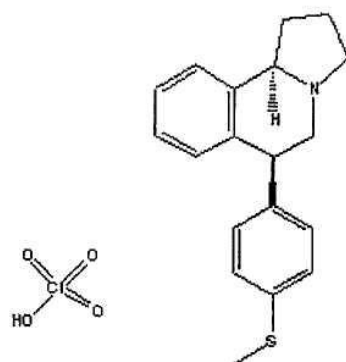
(EMD 86006),



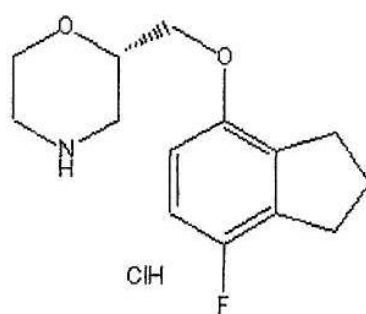
(S33005),



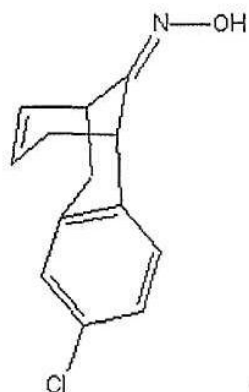
(OPC 14523),



(McN 5652),



(YM 35992),



(Org 6582).

Вказані вище сполуки можна використовувати у формі основи або фармацевтично прийнятної солі, такої як її кислотно-адитивна сіль. Кожний з визначених вище інгібіторів зворотного захоплення серотоніну призначений бути окремим варіантом здійснення. Відповідно, кожний з них та їх застосування можуть бути заявлені окремо.

Інші терапевтичні сполуки, яким можна надати сприятливий ефект підсилювальною дією габоксадолу, включають сполуки, які викликають підвищення позаклітинного рівня 5-HT в синаптичній щілині, хоча вони не є інгібіторами зворотного захоплення серотоніну. Однією такою сполукою є тіанептин.

Наведений вище перелік інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та інших сполук, які викликають підвищення позаклітинного рівня серотоніну, не слід тлумачити як обмежувальний.

У одному варіанті здійснення SRI вибраний з циталопраму, есциталопраму, флуоксетину, сертраліну, пароксетину, флувоксаміну, дулоксетину, венлафаксину, дулоксетину, дапоксетину, нефазодону, іміпраміну, фемоксетину та кломіпраміну. Просто для ясності, кожний з цих SRI складає окремі варіанти здійснення і може бути предметом окремих пунктів формули винаходу.

Термін "селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну (SSRI)" означає інгібітор переносників моноаміну, який має більш сильну інгібувальну дію на переносник серотоніну, ніж на переносники дофаміну і норадреналіну.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRI) відносяться до найбільш переважних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, використовуваних відповідно до цього винаходу. Таким чином, в ще одному варіанті здійснення, SRI є вибраним з SSRI, таких як цита-

лопрам, есциталопрам, флуоксетин, флувоксамін, сертралін або пароксетин.

Активні інгредієнти відповідно до винаходу, тобто габоксадол і SRI або сполука, яка викликає збільшення рівнів позаклітинного серотоніну, можна використовувати у формі вільної основи або у формі їх фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі, причому останню можна одержати взаємодією основи з відповідною кислотою.

Циталопрам переважно використовується у формі гідроброміду або у вигляді основи, есциталопрам - у формі оксалату, флуоксетин, сертралін і пароксетин - у формі гідрохлориду, а флувоксамін - у формі малеату.

Як вказано вище, комбінація габоксадолу з інгібітором зворотного захоплення серотоніну несподівано проявляє синергічний ефект на ЦНС. Як наслідок, комбінована терапія з використанням габоксадолу і більш низьких доз інгібітора зворотного захоплення серотоніну, ніж ті, які звичайно використовували при монотерапії, може бути ефективною, а побічні ефекти, пов'язані з великими кількостями інгібітора зворотного захоплення серотоніну, використовуваними при монотерапії, можуть бути в цілому зменшені або їх можна запобігти.

Крім того, комбінована терапія габоксаделом з використанням нормальної дози інгібітора зворотного захоплення серотоніну має ту перевагу, що ефективна дія на ЦНС може бути одержана часто у великій кількості пацієнтів, які не реагують на звичайну монотерапію SSRI.

Кількість габоксадолу, використовуваного при комбінованій терапії, може знаходитися в діапазоні від приблизно 0,1 до приблизно 150мг на день, наприклад від приблизно 0,1 до приблизно 100мг на день, від приблизно 0,5 до приблизно 50мг на

день, від приблизно 5 до приблизно 50мг на день або від приблизно 1 до приблизно 5мг на день. Низькі кількості габоксадолу, що не надають істотної дії на розлади сну, проявили виразний та істотний ефект при комбінованій терапії з інгібітором зворотного захоплення серотоніну, таким як есциталопрам. Низькі кількості звичайно вибрані від приблизно 0,1 до приблизно 2,5мг на день, наприклад від приблизно 0,1 до приблизно 2,0мг на день, в той час як підвищені кількості звичайно вибирають з від приблизно 2,5 до приблизно 150мг на день.

Інгібітори зворотного захоплення серотоніну, включаючи SSRI, зокрема вказані вище в цьому описі, відрізняються як за молекулярною масою, так і за активністю. Як наслідок, кількість інгібітора зворотного захоплення серотоніну, використовованого при комбінованій терапії, залежить від природи вказаного інгібітора зворотного захоплення серотоніну. У одному варіанті здійснення цього винаходу, інгібітор зворотного захоплення серотоніну або сполука, що викликає збільшення рівня позаклітинного 5-HT, вводиться в більш низьких дозах, ніж дози, які потрібні, коли використовується лише ця сполука. У іншому варіанті здійснення інгібітор зворотного захоплення серотоніну або сполука, що викликає збільшення рівня позаклітинного 5-HT, вводиться в нормальних дозах.

Для одержання фармацевтичних композицій за цим винаходом відповідну кількість активно(их) інгредієнта(ів) у формі солі або у формі основи об'єднують в ретельній суміші з фармацевтично прийнятним носієм, яка може приймати широку різноманітність форм, залежно від форми препарату, бажаної для введення. Ці фармацевтичні композиції бажано представити в стандартних дозованих формах для введення перорально, ректально, черезшкірно або шляхом парентеральної ін'єкції. Наприклад, при одержанні композицій в пероральній дозованій формі можна використовувати будь-яке із звичайних фармацевтичних середовищ, таке як, наприклад, вода, гліколи, олії, спирти та їм подібні, - у разі пероральних рідких препаратів, таких як суспензії, сиропи, еліксири і розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, зм'ягчувальні речовини, зв'язувальні речовини, розпушувальні речовини та їм подібні, - у разі порошків, пігул, капсул і пігулок. Завдяки простоті введення пігулки і капсули є найбільш переважною пероральною стандартною дозованою формою, де звичайно використовуються тверді фармацевтичні носії.

Для простоти введення і одноманітності дозування особливо переважним є виготовляти вищезазначені фармацевтичні композиції в стандартній дозованій формі. Як використовується в описі та формулі винаходу, термін "стандартна дозована форма" відноситься до фізично дискретних одиниць, підхожих як окремі дози, кожна одиниця містить наперед визначену кількість активного(их) інгредієнта(ів), розраховану для одержання бажаного терапевтичного ефекту, разом з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами таких стандартних дозованих форм є пігулки (включаючи пігулки з насінком або покриті оболонкою пігулки),

капсули, пілюлі, пакети порошків, облатки, ін'єкційні розчини або суспензії, дозовані форми мірою у чайну ложку, дозовані форми мірою у столову ложку тощо, а також окремі їх різноманіття.

Габоксадол можна вводити перед, під час або після введення інгібітора зворотного захоплення серотоніну, за умови, що час між введенням габоксадолу і введенням інгібітора зворотного захоплення серотоніну є таким, що інгредієнтам дозволяється діяти синергічно на ЦНС. Коли передбачено одночасне введення габоксадолу та інгібітора зворотного захоплення серотоніну, особливо зручною може бути композиція, яка містить як інгібітор зворотного захоплення серотоніну, так і габоксадол. Альтернативно, габоксадол та інгібітор зворотного захоплення серотоніну можна вводити окремо у формі придатних композицій. Композиції можна одержати, як описано вище в цьому описі.

Цей винахід також включає продукти, що містять габоксадол та інгібітор зворотного захоплення серотоніну у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування в психіатричній медикаментозній терапії. Такі продукти можуть включати, наприклад, набір, який включає окремі стандартні дозовані форми, які містять габоксадол, і окремі стандартні дозовані форми, які містять інгібітор зворотного захоплення серотоніну, всі поміщені в один і той же контейнер або упаковку, наприклад, блістерну упаковку.

Зазначені вище препарати для одночасного або послідовного введення можуть, замість інгібітора зворотного захоплення серотоніну, містити іншу сполуку, яка викликає підвищення рівня позаклітинного 5-HT.

Хронічний легкий стрес у щурів (CMS) як модель депресії має високий ступінь прогностичної обґрунтованості для оцінки антидепресантної активності [Willner (1997), *Psychopharmacol* 134:319-329]. Крім того, ця процедура є відповідною моделлю для дослідження початку антидепресантної дії у тварин [Behavioural Pharmacology 14:465-470, 2003; Sánchez, C. et al]. Принципи цієї моделі базуються на зв'язку між стресом та афективними розладами. Щури, піддані дії хронічного стресу, повинні проявляти знижену чутливість до винагород (наприклад, приємного на смак розчину сахарози).

Самців щурів Wistar (Gorzowska, Варшава) доставляли в лабораторію за 2 місяці до початку експерименту. Тварин витримували поодиночі при вільному доступі до їжі та води та при циклі світло/темрява по 12 годин при температурі 22±2°C, за винятком описаних нижче випадків.

Тварин спочатку тренували споживати 1% розчин сахарози; підготовка складалася з 8 початкових тестів по 1 годині, в яких сахарозу подавали в клітки для утримання з подальшим періодом позбавлення їжі та води тривалістю 14 годин; споживання вимірювали зважуванням в кінці тесту заздалегідь зважених пляшок, що містили розчин сахарози. У подальшому контролювали споживання сахарози в аналогічних умовах протягом всього експерименту. На основі споживання ними сахароз-

зи в остаточному початковому тесті, тварин ділили на 2 підібрані групи. Одну групу тварин піддавали процедурі хронічного легкого стресу протягом періоду 8 послідовних тижнів. Щотижневий стресовий режим складався з 2 періодів позбавлення їжі або води, нахилу кліток під кутом 45 градусів, переривчастого освітлення (включення та виключення світла через кожні 2 години), забруднення клітки (250мл води в тирсовій підстилці), парного утримання і стробоскопічного освітлення (150спалахів/хв.) і 2 періодів відсутності стресу. Всі стресові дії продовжувалися 10-14 годин і проводилися індивідуально і безперервно вдень і вночі. Інші групи тварин, що не піддавалися стресу, контрольні, тримали в окремих приміщеннях, і у них не було контакту з тваринами, що піддавалися стресу. Щурів позбавляли їжі та води протягом 14 годин, які передували кожному тесту з сахарозою, але в інший час вони мали вільний доступ до їжі та води в клітках для тримання. На підставі бальних оцінок споживання ними сахарози після 3 тижнів стресу, як підданих стресу тварин, так і контрольних тварин розділили на підібрані підгрупи, і протягом наступних 5 тижнів вони одержували 2 рази на день внутрішньочеревинні ін'єкції препарату (приблизно о 10:00 та 17:00). Тести з сахарозою виконували о 10 годині ранку на щотижневій основі (по вівторках). Іншим групам тварин (n=8) вводили носій (1мг/кг на день) або випробовуваний препарат. Перед циклами випробувань препарати вводили приблизно о 10 годині ранку, а тести з сахарозою проводили через 24 години після попередньої ін'єкції препарату. Стрес продовжувався протягом всього періоду лікування. Масу тіла оцінювали в початковому стані та наприкінці лікування препаратом.

Випробування габоксадолу на моделі хронічного легкого стресу у щурів показало, що ця сполука надавала істотний ефект, подібний антидепресантному ефекту. Доза в 2,5мг/кг на день надавала виразний і значний ефект на цій моделі.

Для модуляції активності систем, відповідальних за антидепресантну активність, заявники охарактеризували взаємодію між габоксадалом і есциталопрамом (одним з SSRI) на поведінковій моделі інгібування зворотного захоплення серотоніну в тесті потенціювання 5-HTP у мишей та на моделі, яка прогнозує антидепресантну активність, тесті вимушеного плавання, проведеного на ми-

шах (порівняйте з C. Sánchez et al, *Psychopharmacology* (2003), 167:353-362).

Використовували самців мишей NMRI/BOM (18-25г; Bomholtgaard, Данія). Мишей тримали в пластикових клітках (35×30×12см), по 10 в кожній клітці, та тваринам давали звикнути до умов тримання протягом принаймні 1 тижня перед тестом. Температура в приміщенні (21±2°C), відносна вологість (55±5%) і повітрообмін (16 разів на годину) регулювалися автоматично. У тварин був вільний доступ до наявного в продажі сухого корму і водопровідної води перед тестом.

Потенціювання поведінки, викликаного 5-HTP

Процедура тесту для досліджень на мишах детально описана Hyttel et al. (1992). Стисло, через 30 хвилин після підшкірного введення випробовуваної сполуки мишам вводили 5-HTP (100мг/кг внутрішньовенно). Потім протягом 15 хвилинного періоду спостереження проводили оцінку тварин в клітках, де вони тримаються, відносно стереотипії (бічні рухи голови), тремору та абдукції задніх кінцівок. Один бал давали кожному присутньому симптому. Використовували всього 8-16 мишей на дозу.

Інгібування нерухомості, викликаного вимушеним плаванням

Миша, яка вимушена плавати в просторово обмеженому контейнері, проявляє характерну нерухому позу. Попереднє лікування антидепресантом протидіє цьому ефекту. Тест проводили, як детально описано Sanchez and Meier [*Psychopharmacol* 129:197-205; 1997]. Стисло, використовували повністю автоматизований тестувальний пристрій з 6 плавальними блоками (скляні банки ємністю 2000мл, заповнені 1200мл брудної води (23-25°C), в яку раніше була поміщена миша). Оцінку нерухомості виконували шляхом аналізування зображення. Через 30 хвилин після лікування препаратом або введення носія мишу поміщали в скляну банку і залишали у воді всього на 6 хвилин. Акумуляовану тривалість нерухомості вимірювали протягом останніх 3 хвилин. Тестували всього 9-18 мишей на дозу.

Габоксадол (2,5мг/кг) сильно потенціював гострі ефекти есциталопраму (від 0,5 до 0,025мг/кг) в тесті потенціювання 5-HTP, і доза габоксадолу (2,5мг/кг), яка сама по собі не була активною, в тесті вимушеного плавання значно потенціювала подібний антидепресантний ефект есциталопраму (2,5 і 5мг/кг).