

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047219**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.06.21</p> <p>(21) Номер заявки
202291675</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2020.12.02</p> | <p>(51) Int. Cl. A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/13 (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)</p> |
|---|---|

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕМЕНЦИЕЙ

- (31) **201941049513; 201941049515**
 (32) **2019.12.02**
 (33) **IN**
 (43) **2022.08.18**
 (86) **PCT/IB2020/061367**
 (87) **WO 2021/111320 2021.06.10**
 (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**СУВЕН ЛАЙФ САЙЕНСИЗ
 ЛИМИТЕД (IN)**

- (72) Изобретатель:
**Нироджи Рамакришна, Схинде
 Анил Карбхари, Ребалли Веена,
 Джаяраджан Прадип, Абрахам Ренни,
 Джастин Венкатесварлу, Бадандже
 Раджеш, Беннаде Виджай Сидрам (IN)**

- (74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

- (56) **WO-A1-2017199071**
WO-A1-2017199072
WO-A1-2017199070
**JAYARAJAN PRADEEP ET AL.: "P1-302:
 5-HT₆ Antagonist SUVN-502 potentiates the
 procognitive and neurochemical effects of
 donepezil and memantine", ALZHEIMER'S
 & DEMENTIA: THE JOURNAL OF THE
 ALZHEIMER'SASSOCIATION, vol. 11, no.
 7S_Part 10, 1 July 2015 (2015-07-01), pages P472-
 P472, XP055783576, US, ISSN: 1552-5260, DOI:
 10.1016/j.jalz.2015.06.516, abstract**

JAYARAJAN PRADEEP ET AL.:
 "SUVN-502 + DONEPEZIL + MEMANTINE
 (TRIPLE COMBINATION): FIRST-IN-CLASS AND
 A PROMISING NEW APPROACH FOR THE
 SYMPTOMATIC TREATMENT OF ALZHEIMER'S
 DISEASE DEMENTIA", ALZHEIMER'S &
 DEMENTIA: THE JOURNAL OF THE
 ALZHEIMER'SASSOCIATION, ELSEVIER, NEW
 YORK, NY, US, vol. 15, no. 7, 1 July 2019
 (2019-07-01), XP085868195, ISSN: 1552-5260,
 DOI: 10.1016/J.JALZ.2019.06.644 [retrieved on
 2019-10-18], abstract

NIROGI RAMAKRISHNA ET AL.:
 "TRIPLE THERAPY WITH MASUPIRDINE
 (SUVN-502), A 5-HT₆ ANTAGONIST,
 DONEPEZIL AND MEMANTINE IN MODERATE
 ALZHEIMER'S DISEASE: BASELINE PATIENT
 CHARACTERISTICS IN A PHASE-2A STUDY",
 ALZHEIMER'S & DEMENTIA: THE JOURNAL OF
 THE ALZHEIMER'SASSOCIATION, ELSEVIER,
 NEW YORK, NY, US, vol. 15, no. 7, 1 July
 2019 (2019-07-01), XP085870309, ISSN: 1552-5260,
 DOI: 10.1016/J.JALZ.2019.09.026 [retrieved on
 2019-10-18], abstract

**ATRI, ALIREZA; CUMMINGS, JEFFREY
 L; IENI, JOHN; JASTI, VENKAT; NIROGI,
 RAMAKRISHNA:** "Triple therapy with SUVN-502,
 a 5-HT₆ antagonist, donepezil and memantine
 in moderate Alzheimer's disease: Baseline patient
 characteristics in phase-2a study", JOURNAL OF
 PREVENTION OF ALZHEIMER'S DISEASE, vol. 5,
 no. 1, 4 October 2018 (2018-10-04), pages S194-S195,
 XP009526182, DOI: 10.14283/jpad.2018.40, abstract

- (57) В настоящем изобретении представлен способ лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией, включающий введение эффективной дозы чистого антагониста рецептора 5-HT₆ и ингибитора ацетилхолинэстеразы или антагониста рецептора hMDA. Настоящее изобретение также относится к фармацевтической комбинации, содержащей чистый антагонист рецептора 5-HT₆ и ингибитор ацетилхолинэстеразы или антагонист рецептора hMDA, в частности для лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией. В настоящем изобретении дополнительно представлено использование указанных соединений при изготовлении лекарственного средства и фармацевтической композиции, содержащей указанные соединения, предназначенной для лечения заболеваний, описанных в данном документе.

047219 B1

047219 B1

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

В настоящем изобретении представлен способ лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией, включающий введение эффективной дозы чистого антагониста рецептора 5-HT₆ и ингибитора ацетилхолинэстеразы или антагониста рецептора NMDA. Настоящее изобретение также относится к фармацевтической комбинации, содержащей чистый антагонист рецептора 5-HT₆ и ингибитор ацетилхолинэстеразы или антагонист рецептора NMDA, в частности для лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией. В настоящем изобретении дополнительно представлено использование указанных соединений при изготовлении лекарственного средства и фармацевтической композиции, содержащей указанные соединения, предназначенной для лечения заболеваний, описанных в данном документе.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Ухудшение мышления, памяти, поведения и выполнять повседневные действия подпадает под более широкую область деменции. Деменция при болезни Альцгеймера (AD) является наиболее распространенной формой деменции. Другие основные формы включают деменцию с тельцами Леви (LBD), сосудистую деменцию (VD), деменцию при болезни Паркинсона (PD), деменцию, связанную с шизофренией, и лобно-височную деменцию (FTD). Хотя они патологически отличаются друг от друга у них есть общие симптомы, и часто сосуществуют смешанные формы. Поведенческие и психологические симптомы являются одними из распространенных симптомов, наблюдаемых при различных формах деменции, которые представляют собой гетерогенную группу некогнитивных симптомов и поведения. Поведенческие и психологические симптомы деменции (BPSD) также известны как нейропсихиатрические симптомы. BPSD являются основным компонентом синдрома деменции независимо от его подтипа. По оценкам, BPSD поражают до 90% всех субъектов с деменцией в течение их болезни и независимо связаны с неблагоприятными исходами, включая дистресс у пациентов и осуществляющих уход лиц, раннюю и долгосрочную госпитализацию, неправильное использование лекарств и затраты на увеличение медицинского ухода. Они имеют такое же клиническое значение, как и когнитивные симптомы, потому что они сильно коррелируют со степенью функциональных и когнитивных нарушений. BPSD включают возбуждение/агрессию, аберрантное двигательное поведение, аберрантную вокализацию, тревогу, экзальтацию, дисфорию, раздражительность, депрессию, апатию, расторможенность, бред, галлюцинации и изменения сна или аппетита. Клинические данные свидетельствуют о том, что существует большая связь между поведенчески значимыми цепями и сетями, связанными с этими симптомами. Для оценки нейропсихиатрических симптомов у пациентов с деменцией широко используют шкалу нейропсихиатрической инвентаризации (NPI).

Симптомы психоза являются общими для всех типов деменции с распространенностью от 20 до 70%. Помимо того, что он возникает у пациентов с AD, психоз также возникает у пациентов с другими видами деменции различной этиологии (J Cell Mol Med 2012; 16:995-1012). Сообщается, что среди пациентов с психозом при AD учащение случаев тяжелого психоза связано с учащением бреда и галлюцинаций, а также симптомов возбуждения/агрессии. В настоящее время фармакологическое лечение не одобрено для пациентов с психозом при AD, особенно для пациентов с тяжелыми психотическими симптомами.

Возбуждение/агрессия широко распространены у пациентов с деменцией, что связано с эмоциональным дистрессом для пациентов и осуществляющих уход лиц, риском помещения в лечебное учреждение и более быстрой скоростью прогрессирования болезненного состояния. Отдельные элементы возбуждения/агрессии, аберрантного двигательного поведения, аберрантной вокализации, раздражительности/лабильности, тревоги и расторможенности от NPI могут отображать возбуждение/агрессию. В настоящее время фармакологическое лечение для лечения возбуждения/агрессии у пациентов с деменцией не одобрено. Апатия также часто наблюдается при деменции и является основной причиной дистресса у осуществляющих уход лиц. Апатия характеризуется отсутствием мотивации, снижением инициативы, акинезией и эмоциональным безразличием. В настоящее время фармакологическое лечение для лечения апатии у пациентов с деменцией не одобрено. Среди людей с деменцией также распространена депрессия. Хотя для лечения используются антидепрессанты, данные об их полезности неоднозначны. У пациентов с деменцией также наблюдается высокая распространенность нарушений сна.

Комбинация нефармакологического и осторожного фармакологического вмешательства является рекомендуемой терапевтической стратегией для лечения BPSD. В опубликованной литературе указывается, что умеренная симптоматическая польза связана с кратковременным лечением пациентов с BPSD с использованием атипичных нейролептиков, таких как рисперидон, оланзапин и арипипразол. Однако преимущества более длительного лечения менее очевидны (N Engl J Med. 2006; 355(15): 1525-1538). Более того, скромные преимущества должны быть сбалансированы со значительными проблемами безопасности, связанными с этими препаратами, включая риск ускоренного снижения когнитивных функций, инсульта и смерти, особенно при более длительном применении. Атипичные нейролептики были связаны со статистически значимым ускорением когнитивного ухудшения у пациентов с AD. Пимавансерин, антагонист рецептора 5-HT_{2A}, который был недавно одобрен для психоза при PD, продемонстрировал статистически значимое влияние на психоз по шкале нейропсихиатрической инвентаризации версии до-

ма престарелых (NPI-NH) на 6 неделе, однако никакого влияния на возбуждение в исследовании AD не было (The lancet neurology, 2018, 17, 213-222; NCT02992132). Циталопрам (доза 30 мг в день) при возбуждении в исследовании AD показал значительное уменьшение возбуждения у 186 пациентов с AD (JAMA 2014; 311:682-91). В группе лечения циталопрамом наблюдалось ухудшение когнитивных функций и удлинение интервала QT.

Учитывая скромную эффективность современных методов лечения, существует острая необходимость в выявлении новых фармакологических механизмов через, с помощью которых можно устранить текущие ограничения, такие как побочные эффекты, ухудшение когнитивных функций при лечении BPSD.

В WO 2015083179 раскрыт способ крупномасштабного производства 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилата моногидрата.

В WO 2017199071 раскрыта комбинация чистых антагонистов рецептора 5-HT₆ (5-HT₆R) и ингибиторов ацетилхолинэстеразы для лечения когнитивных заболеваний.

В WO 2017199072 раскрыта комбинация чистых антагонистов 5-HT₆R и антагониста NMDA для лечения когнитивных заболеваний.

В WO 2019008484 раскрыты варианты применения чистого антагониста 5-HT₆R, конкретно 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола или его фармацевтически приемлемой соли. Однако в этой заявке на патент не раскрыта комбинация антагонистов 5-HT₆R и ингибиторов ацетилхолинэстеразы для лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией.

Антагонисты 5-HT₆R продемонстрировали активность в отношении одной из областей NPI, представляющей собой апатию (WO 2017/194496). В этом указанном патенте WO 2017/194496 нет информации о возможном применении NPI в отношении других важных областей. Хотя области NPI объединены в одну шкалу, но причинные биологические причины каждого из этих симптомов разные. Специалисту в данной области не надо ждать, что, если антагонист 5-HT₆R активен в одной области, это означает, что он будет проявлять активность и в других областях. Эффект донепезила в основном наблюдается в области NPI, а именно в апатии (Int J Geriatr Psychiatry. 2011 Feb; 26(2): 150-7). Кроме того, донепезил оценивали для лечения возбуждения/агрессии у пациентов с болезнью Альцгеймера, однако донепезил не показал значительного эффекта по сравнению с плацебо (N Engl J Med. 2007 Oct 4; 357(14): 1382-92).

Ожидается, что антагонист рецептора NMDA, мемантин, будет действовать, блокируя глутамат в головном мозге (Neurotox Res (2013) 24:358-369), тогда как антагонисты 5-HT₆R действуют путем увеличения уровней глутамата в головном мозге в дополнение к другим механизмам, включая увеличение уровней ацетилхолина (Expert Opin Investig Drugs. 2015; 24(12): 1515-28). Таким образом, учитывая эти противоположные механизмы, не ожидается, что комбинация чистого антагониста 5-HT₆R и антагониста рецептора NMDA будет демонстрировать когерентность или положительные эффекты в их фармакологической активности в областях BPSD.

Масупирдин (1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол) представляет собой чистый антагонист 5-HT₆R с высокой селективностью по сравнению с близкородственными подтипами серотонина.

В настоящем изобретении представлен чистый антагонист 5-HT₆R или его фармацевтически приемлемая соль (соли), которая лечит BPSD в комбинации или в дополнение к ингибиторам ацетилхолинэстеразы или антагонисту рецептора NMDA. Настоящее изобретение основано на неожиданном и удивительном открытии, что комбинация чистого антагониста 5-HT₆R и соединений, которые выступают в качестве ингибитора ацетилхолинэстеразы, таких как донепезил или антагонист рецептора NMDA, мемантин, устраняют у пациентов с деменцией ряд поведенческих и психологических симптомов, таких как возбуждение/агрессия, психоз (бред и/или галлюцинации), тревога, апатия и нарушения сна и другие. На основе этих результатов можно сделать вывод, что такое комбинированное введение и/или совместное лечение чистым антагонистом 5-HT₆R с ингибитором ацетилхолинэстеразы или антагонистом рецептора NMDA, приводит к повышению терапевтической эффективности у людей. Кроме того, чистый антагонист 5-HT₆R, масупирдин, или его фармацевтически приемлемую соль (соли) согласно настоящему изобретению является более эффективным в комбинации с донепезилом или мемантином при лечении BPSD.

Сущность настоящего изобретения

В настоящем изобретении представлен способ лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией, включающий введение эффективной дозы чистого антагониста рецептора 5-HT₆ и ингибитора ацетилхолинэстеразы или антагониста рецептора NMDA.

В одном аспекте в настоящем изобретении представлен способ лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, деменцией, связанной с шизофренией, деменцией при болезни Паркинсона, деменцией с тельцами Леви, сосудистой деменцией и лобно-височной деменцией, включающий введение эффективной дозы чистого антагониста рецептора 5-HT₆ и ингибитора ацетилхолинэстеразы или антагониста рецептора NMDA.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения поведенческих и психологи-

ческих симптомов у пациентов с деменцией, включающему введение эффективной дозы чистого антагониста рецептора 5-HT₆ и ингибитора ацетилхолинэстеразы или антагониста рецептора NMDA, причем поведенческие и психологические симптомы при деменции выбирают из возбуждения/агрессии, бреда и/или галлюцинации, аберрантного двигательного поведения, аберрантной вокализации, тревоги, экзальтации/эйфории, раздражительности, депрессии/дисфории, апатии, расторможенности, поведения во время сна или в ночное время или изменения аппетита и пищевого поведения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией, включающему введение эффективной дозы чистого антагониста рецептора 5-HT₆ и ингибитора ацетилхолинэстеразы или антагониста рецептора NMDA, причем чистым антагонистом рецептора 5-HT₆ является масупирдин или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией, включающему введение эффективной дозы масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора ацетилхолинэстеразы, причем ингибитор ацетилхолинэстеразы выбирают из донепезила, ривастигмина и галантамина или их фармацевтически приемлемых солей.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией, включающему введение эффективной дозы масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли и антагониста рецептора NMDA, мемантина или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к использованию чистого антагониста рецептора 5-HT₆ и ингибитора ацетилхолинэстеразы при изготовлении лекарственного средства для лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией, причем чистым антагонистом рецептора 5-HT₆ является масупирдин или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к использованию масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора ацетилхолинэстеразы при изготовлении лекарственного средства для лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией, причем ингибитор ацетилхолинэстеразы выбирают из донепезила, ривастигмина и галантамина или их фармацевтически приемлемых солей.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к использованию масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли и антагониста рецептора NMDA, мемантина или его фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного средства для лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей чистый антагонист рецептора 5-HT₆, масупирдин или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор ацетилхолинэстеразы для лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией, причем ингибитор ацетилхолинэстеразы выбирают из донепезила, ривастигмина и галантамина или их фармацевтически приемлемых солей.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей чистый антагонист рецептора 5-HT₆, масупирдин или его фармацевтически приемлемую соль и антагонист рецептора NMDA, мемантин, или его фармацевтически приемлемую соль для лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации чистого антагониста рецептора 5-HT₆, масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора ацетилхолинэстеразы для лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией, причем ингибитор ацетилхолинэстеразы выбирают из донепезила, ривастигмина и галантамина или их фармацевтически приемлемых солей.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации чистого антагониста рецептора 5-HT₆, масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли и антагониста рецептора NMDA, мемантина или его фармацевтически приемлемой соли для лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1: влияние комбинации масупирдина и донепезила на уровень агрессии по сравнению с монотерапией масупирдином или донепезилом.

Фиг. 2: влияние комбинации масупирдина и мемантина на уровень агрессии по сравнению с монотерапией масупирдином или мемантином.

Фиг. 3: влияние комбинации масупирдина и донепезила на галлюцинации по сравнению с монотерапией масупирдином или донепезилом.

Фиг. 4: влияние комбинации масупирдина и донепезила на уровни допамина и норэпинефрина по сравнению с донепезилом в префронтальной коре у самцов крыс Wistar.

Фиг. 5: влияние комбинации масупирдина и мемантина на уровни допамина и норэпинефрина по сравнению с мемантином в префронтальной коре у самцов крыс Wistar.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Если не указано иное, следующие термины, использованные в описании и формуле изобретения, имеют приведенное ниже значение.

Термин "антагонист рецептора 5-HT₆" согласно настоящему изобретению относится к лиганду или лекарственному средству, которое проявляет сродство к рецептору 5-HT₆, блокирует или ингибирует функцию/связывание агониста рецептора 5-HT₆.

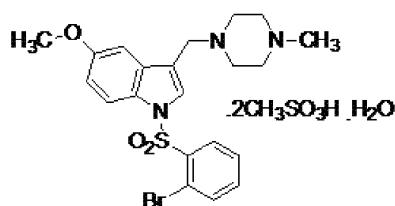
Термин "чистый антагонист рецептора 5-HT₆" согласно настоящему изобретению относится к антагонисту рецептора 5-HT₆, который обладает очень высокой селективностью (>250 раз) по сравнению с близкородственными подтипами серотонина, такими как 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₄, 5-HT_{5A} и 5-HT₇.

Примером чистого антагониста рецептора 5-HT₆ является (1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол).

Международным непатентованным названием (INN) для (1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола) является масупирдин.

Примером фармацевтически приемлемой соли указанного выше чистого антагониста рецептора 5-HT₆, масупирдина является димезилата моногидрат.

Моногидрат димезилата масупирдина также известен как SUVN-502, который имеет химическая структура, показанную ниже.



Масупирдин обычно вводят в виде моногидрата димезилата масупирдина. Соединение моногидрат димезилата масупирдина и его получение описаны в патенте США US 7875605, US 9540321 и в статье J. Med. Chem. 2017, 60, 5, 1843-1859.

Термин "активный ингредиент" или "активное соединение (соединения)" или "соединение (соединения)" согласно настоящему изобретению относится к антагонисту рецептора 5-HT₆ или ингибитору ацетилхолинэстеразы, или антагонисту рецептора NMDA. Предпочтительно антагонистом рецептора 5-HT₆ является (1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол) или фармацевтически приемлемая соль, ингибитором ацетилхолинэстеразы является донепезил, ривастигмин, галантамин или их фармацевтически приемлемые соли, а антагонистом рецептора NMDA является мемантин или его фармацевтически приемлемые соли.

Термин "ингибитор ацетилхолинэстеразы" согласно настоящему изобретению представляет собой химическое или лекарственное средство, которое ингибирует расщепление ацетилхолина ферментом ацетилхолинэстеразой, за счет этого повышает уровни нейротрансмиттера ацетилхолина. Примерами ингибиторов ацетилхолинэстеразы являются: донепезил, ривастигмин и галантамин. Предпочтительно ингибитором ацетилхолинэстеразы является донепезил, ривастигмин, галантамин или их фармацевтически приемлемые соли.

Донепезил представляет собой лекарственное средство, одобренное для лечения легкой, умеренной и тяжелой деменции при AD. Донепезил представляет собой обратимый ингибитор фермента ацетилхолинэстеразы и продается под торговым названием Aricept® как соль гидрохлорида.

Ривастигмин представляет собой лекарственное средство, одобренное для лечения легкой, умеренной и тяжелой деменции при AD. Ривастигмин представляет собой обратимый ингибитор холинэстеразы и продается под торговым названием Exelon® и Exelon PaT.h® в качестве соли тартрата.

Галантамин представляет собой лекарственное средство, одобренное для лечения легкой, умеренной и тяжелой деменции при AD. Галантамин, обратимый, конкурентный ингибитор ацетилхолинэстеразы и продается под торговым названием Razadyne® в качестве гидробромидной соли.

Термин "антагонист рецептора NMDA" согласно настоящему изобретению относится к классу соединений, которые действуют на глутаматергическую систему, ингибируя рецептор NMDA. Примером антагониста рецептора NMDA является мемантин.

Мемантин представляет собой лекарственное средство, одобренное для лечения умеренной и тяжелой деменции при AD. Мемантин продается под торговым названием Namenda® и Namenda XR® как соль гидрохлорида.

Фраза "эффективное количество" или "эффективная доза" определяется как количество соединения согласно настоящему изобретению, которое: (i) лечит конкретное заболевание, состояние или расстройство, (ii) устраняет один или несколько симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства и (iii) задерживает появление одного или нескольких симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанных в данном документе.

Термин "фармацевтически приемлемая соль (соли)" согласно настоящему изобретению относится к солям активного соединения, которые получают с помощью реакции с подходящими органическими или неорганическими кислотами или производными кислот в зависимости от конкретных заместителей, обнаруженных на соединениях, описанных в данном документе. Фармацевтически приемлемые соли включают без ограничения димезилат, дигидрохлорид, оксалат, сукцинат и тартрат и тому подобное. Предпочтительно, фармацевтически приемлемые соли представляют собой дигидрохлориды и димезилаты. Более предпочтительно, чтобы фармацевтически приемлемой солью являлся димезилат или гидрохлорид.

Термин "пациент (пациенты)" согласно изобретению относится к животному. Предпочтительно термин "пациент (пациенты)" относится к млекопитающему. Термин "млекопитающее" включает в себя таких животных, как мыши, крысы, собаки, кролики, свиньи, обезьяны, слоны, верблюды, лошади и люди. Более предпочтительно термин "пациент (пациенты)" относится к людям.

Термин "поведенческие и психологические симптомы", также известные как нейропсихиатрические симптомы, относятся к гетерогенной группе некогнитивных симптомов и поведения, возникающих у пациентов с деменцией. BPSD представляет собой основной компонент синдрома деменции независимо от его подтипа. Поведенческие и психологические симптомы включают такие области, как возбуждение/агрессия, бред и/или галлюцинации, аберрантное двигательное поведение, аберрантные вокализации, тревожность, экзальтацию/эйфорию, раздражительность, депрессию/дисфорию, апатию, расторможенность, поведение во время сна или в ночное время или изменение аппетита и пищевого поведения. Это также относится к любому физическому или вербальному поведению пациентов с деменцией, которое влияет на причинение вреда или отталкивание других, и включает в себя агрессивное поведение, такое как избиение, удары, кусание и крики.

Термин "деменция" в рамках настоящего изобретения включает в себя деменцию при болезни Альцгеймера (AD), деменцию, связанную с шизофренией, деменцию при болезни Паркинсона (PD), деменцию с тельцами Леви (LBD), сосудистую деменцию и лобно-височную деменцию (FTD).

Термин "возбуждение/агрессия" в рамках настоящего изобретения относится к "возбуждению и/или агрессии".

Термин "бред и/или галлюцинации" в рамках настоящего изобретения относится к "бреду или галлюцинациям".

Термин "болезнь Альцгеймера" в рамках настоящего изобретения относится к деменции, которая вызывает проблемы с памятью, мышлением и поведением. Болезнь Альцгеймера может быть легкой, умеренной или тяжелой.

Термин "лечение" в рамках настоящего изобретения относится к любому лечению заболевания у млекопитающего, включая: (а) замедление или прекращение развития клинических симптомов; и/или (b) вызов регрессии клинических симптомов.

Термин "соединение для использования" в рамках настоящего изобретения охватывает любое или несколько из следующего: (1) использование соединения, (2) способ использования соединения, (3) использование при лечении, (4) использование для производства фармацевтической композиции/лекарственного средства для лечения или (5) способ лечения/профилактики/снижения/ингибирования, включающий введение эффективного количества активного соединения, нуждающемуся в этом пациенту.

Варианты осуществления

Настоящее изобретение охватывает все примеры, описанные в данном документе без ограничения, однако предпочтительные аспекты и элементы изобретения обсуждаются в данном документе в виде следующих вариантов осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией, включающему введение эффективной дозы масуспирдина или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора ацетилхолинэстеразы.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией, включающему введение эффективной дозы масуспирдина или его фармацевтически приемлемой соли и антагониста рецептора NMDA.

В вариантах осуществления деменцию выбирают из деменции при болезни Альцгеймера, деменции, связанной с шизофренией, деменции при болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции и лобно-височной деменции.

В вариантах осуществления поведенческие и психологические симптомы у пациента с деменцией выбирают из возбуждения/агрессии, бреда и/или галлюцинаций, аберрантного двигательного поведения, аберрантной вокализации, тревоги, экзальтации/эйфории, раздражительности, депрессии/дисфории, апатии, расторможенности, изменения сна и ночного поведения и изменения аппетита и пищевого поведения.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, включающему введение эффективной дозы масуспирдина или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора аце-

ного поведения, аберрантной вокализации, тревоги, экзальтации/эйфории, раздражительности, депрессии/дисфории, апатии, расторможенности, изменения сна и ночного поведения, и изменения аппетита и пищевого поведения.

В вариантах осуществления поведенческие и психологические симптомы у пациента с сосудистой деменцией выбирают из возбуждения/агрессии, бреда и/или галлюцинаций, аберрантного двигательного поведения, аберрантной вокализации, тревоги, экзальтации/эйфории, раздражительности, депрессии/дисфории, апатии, расторможенности, изменения сна и ночного поведения и изменения аппетита и пищевого поведения.

В вариантах осуществления поведенческие и психологические симптомы у пациента с лобно-височной деменцией выбирают из возбуждения/агрессии, бреда и/или галлюцинаций, аберрантного двигательного поведения, аберрантной вокализации, тревоги, экзальтации/эйфории, раздражительности, депрессии/дисфории, апатии, расторможенности, бреда, галлюцинаций, изменения сна и ночного поведения и изменения аппетита и пищевого поведения.

В вариантах осуществления ингибитор ацетилхолинэстеразы выбирают из донепезила, ривастигмина и галантамина или их фармацевтически приемлемых солей.

В вариантах осуществления антагонистом рецептора NMDA является мемантин или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения поведенческих и психологических симптомов у пациента с деменцией, включающему введение эффективной дозы масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли и донепезила или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения поведенческих и психологических симптомов у пациента с деменцией, включающему введение эффективной дозы масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли и мемантина или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль масупирдина выбирают из солей мезилата, гидрохлорида, оксалата, сукцината и тартрата.

В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемой солью масупирдина является димезилата моногидрат.

В вариантах осуществления фармацевтически приемлемой солью донепезила является донепезила гидрохлорид.

В вариантах осуществления фармацевтически приемлемой солью мемантина является мемантина гидрохлорид.

В предпочтительном варианте осуществления поведенческими и психологическими симптомами у пациента с деменцией является возбуждение/агрессия.

В предпочтительном варианте осуществления поведенческими и психологическими симптомами у пациента с деменцией является бред и/или галлюцинации.

В предпочтительном варианте осуществления поведенческими и психологическими симптомами у пациента с деменцией является бред.

В предпочтительном варианте осуществления поведенческими и психологическими симптомами у пациента с деменцией являются галлюцинации.

В предпочтительном варианте осуществления поведенческими и психологическими симптомами у пациента с деменцией является изменение сна и ночного поведения.

В предпочтительном варианте осуществления поведенческими и психологическими симптомами у пациента с деменцией является изменение аппетита и пищевого поведения.

В предпочтительном варианте осуществления поведенческими и психологическими симптомами у пациента с деменцией является аберрантное двигательное поведение.

В предпочтительном варианте осуществления поведенческими и психологическими симптомами у пациента с деменцией является аберрантная вокализация.

В предпочтительном варианте осуществления поведенческими и психологическими симптомами у пациента с деменцией является раздражительность.

В предпочтительном варианте осуществления поведенческими и психологическими симптомами у пациента с деменцией является апатия.

В предпочтительном варианте осуществления поведенческими и психологическими симптомами у пациента с деменцией является депрессия/дисфория.

В предпочтительном варианте осуществления поведенческими и психологическими симптомами у пациента с деменцией является расторможенность.

В предпочтительном варианте осуществления поведенческими и психологическими симптомами у пациента с деменцией является экзальтация/эйфория.

В предпочтительном варианте осуществления поведенческими и психологическими симптомами у пациента с деменцией является тревога.

В предпочтительном варианте осуществления поведенческими и психологическими симптомами у

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения апатии у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, включающему введение эффективной дозы масупирдина димезилата моногидрата и донепезила гидрохлорида или мемантина гидрохлорида.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения депрессии/дисфории у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, включающему введение эффективной дозы масупирдина димезилата моногидрата и донепезила гидрохлорида или мемантина гидрохлорида.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения расторможенности у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, включающему введение эффективной дозы масупирдина димезилата моногидрата и донепезила гидрохлорида или мемантина гидрохлорида.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения экзальтации/эйфории у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, включающему введение эффективной дозы масупирдина димезилата моногидрата и донепезила гидрохлорида или мемантина гидрохлорида.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения тревоги у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, включающему введение эффективной дозы масупирдина димезилата моногидрата и донепезила гидрохлорида или мемантина гидрохлорида.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к использованию чистого антагониста рецептора 5-HT₆, масупирдина или фармацевтически приемлемой соли и ингибитора ацетилхолинэстеразы, как описано выше, при изготовлении лекарственного средства для лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, деменцией, связанной с шизофренией, деменцией при болезни Паркинсона, деменцией с тельцами Леви, сосудистой деменцией и лобно-височной деменцией, причем поведенческие и психологические симптомы выбирают из возбуждения/агрессии, бреда и/или галлюцинаций, аберрантного двигательного поведения, аберрантной вокализации, тревоги, экзальтации/эйфории, раздражительности, депрессии/дисфории, апатии, расторможенности, изменения сна и ночного поведения и изменения аппетита и пищевого поведения.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к использованию чистого антагониста рецептора 5-HT₆, масупирдина или фармацевтически приемлемой соли и антагониста рецептора NMDA, как описано выше, при изготовлении лекарственного средства для лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, деменцией, связанной с шизофренией, деменцией при болезни Паркинсона, деменцией с тельцами Леви, сосудистой деменцией и лобно-височной деменцией, причем поведенческие и психологические симптомы выбирают из возбуждения/агрессии, бреда и/или галлюцинаций, аберрантного двигательного поведения, аберрантной вокализации, тревоги, экзальтации/эйфории, раздражительности, депрессии/дисфории, апатии, расторможенности, бреда, галлюцинаций, изменения сна и ночного поведения и изменения аппетита и пищевого поведения.

В вариантах осуществления настоящего изобретения чистый антагонист рецептора 5-HT₆ и ингибитор ацетилхолинэстеразы или антагонист рецептора NMDA, как описано выше, можно вводить пациенту одновременно, раздельно или последовательно.

В вариантах осуществления настоящего изобретения чистый антагонист рецептора 5-HT₆, как описано выше, можно вводить пациенту в комбинации или в дополнение к ингибитору ацетилхолинэстеразы или антагонисту рецептора NMDA.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации чистого антагониста рецептора 5-HT₆ и ингибитора ацетилхолинэстеразы; причем чистым антагонистом рецептора 5-HT₆ является масупирдин или его фармацевтически приемлемая соль, а ингибитором ацетилхолинэстеразы является донепезил, ривастигмин и галантамин или их фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации чистого антагониста рецептора 5-HT₆ и антагониста рецептора NMDA; причем чистым антагонистом рецептора 5-HT₆ является масупирдин или его фармацевтически приемлемая соль, а антагонистом рецептора NMDA является мемантин или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей моногидрат димезилата масупирдина и донепезила гидрохлорид.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей моногидрат димезилата масупирдина и мемантина гидрохлорид.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к указанной фармацевтической комбинации для лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, деменцией, связанной с шизофренией, деменцией при болезни Паркинсона, деменцией с тельцами Леви, сосудистой деменцией и лобно-височной деменцией, причем поведенческие и психологические симптомы выбирают из возбуждения/агрессии, бреда и/или галлюцинаций, аберрантного двигательного поведения, аберрантной вокализации, тревоги, экзальтации/эйфории, раздражительности, депрессии/дисфории, апатии, расторможенности, изменения сна и ночного поведения и изменения аппетита и пищевого поведения.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к указанной фармацевтиче-

ской комбинации для лечения возбуждения/агрессии у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к указанной фармацевтической комбинации для лечения бреда и/или галлюцинаций у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера.

В еще одном аспекте активные ингредиенты согласно настоящему изобретению можно вводить всеми возможными путями введения.

В еще одном аспекте активные ингредиенты согласно настоящему изобретению можно вводить пероральным, назальным, местным или парентеральным путем.

В еще одном аспекте активные ингредиенты согласно настоящему изобретению можно вводить одним и тем же или разными путями введения. Например, антагонист рецептора 5-HT₆ согласно настоящему изобретению можно вводить перорально, а ингибитор ацетилхолинэстеразы или антагонист рецептора NMDA можно вводить трансдермально.

В еще одном аспекте активные ингредиенты согласно настоящему изобретению обычно вводят путем включения активных ингредиентов в фармацевтическую композицию в соответствии со стандартной фармацевтической практикой.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно составлять обычным способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных средств. фармацевтически приемлемыми вспомогательными средствами являются разбавители, разрыхлители, связывающие вещества, смазывающие вещества, способствующие скольжению вещества, полимеры, покрывающие средства, растворители, соразтворители, консерванты, смачивающие средства, загустители, противовспенивающие средства, подсластители, ароматизирующие средства, антиоксиданты, красители, солюбилизаторы, пластификатор, диспергирующие средства и тому подобное. Вспомогательные средства выбирают из микрокристаллической целлюлозы, маннита, лактозы, прежелатинизированного крахмала, гликолята крахмала натрия, кукурузного крахмала или их производных, повидона, кросповидона, стеарата кальция, глицерилмоностеарата, глицерилпальмитостеарата, талька, коллоидного диоксида кремния, стеарата магния, лаурилсульфата натрия, стеарилфумарата натрия, стеарата цинка, стеариновой кислоты или гидрогенизированного растительного масла, гуммиарабика, магнезии, глюкозы, жиров, восков, натуральных или отвержденных масел, воды, физиологического раствора хлорида натрия или спиртов, например, этанола, пропанола или глицерина, растворов Сахаров, таких как растворы глюкозы или растворы маннита и тому подобное, или смесей различных вспомогательных средств.

В еще одном аспекте активные ингредиенты согласно изобретению можно составлять в виде пилюль, таблеток, таблеток с покрытием, капсул, порошка, гранул, пеллет, пластырей, имплантатов, пленок, полутвердых веществ, жидкостей, гелей, аэрозолей, эмульсий, эликсиров и тому подобное. Такие фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области.

В еще одном аспекте фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит 1-90, 5-75 и 10-60% по массе активных соединений согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемой соли. Количество активных соединений или их фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции (композициях) может колебаться от приблизительно 1 мг до приблизительно 500 мг или от приблизительно 5 мг до приблизительно 400 мг, или от приблизительно 5 мг до приблизительно 250 мг или от приблизительно 7 мг до приблизительно 150 мг или в любом диапазоне, попадающем в более широкий диапазон от 1 до 500 мг.

В еще одном аспекте фармацевтической композицией согласно настоящему изобретению могут быть обычные лекарственные формы, такие как лекарственные формы с немедленным высвобождением, лекарственные формы с модифицированным высвобождением, такие как лекарственные формы с замедленным высвобождением, лекарственные формы с отсроченным высвобождением и лекарственные формы с пролонгированным высвобождением или новые системы доставки, такие как перорально распадающиеся лекарственные формы и трансдермальные пластыри.

Доза активных соединений может изменяться в зависимости от таких факторов, как возраст и вес пациента, характер, путь введения и тяжесть заболевания, подлежащего лечению, и других факторов.

В еще одном аспекте антагонист рецептора 5-HT₆, масупирдин или его фармацевтически приемлемую соль, можно вводить с ингибитором ацетилхолинэстеразы или антагонистом рецептора NMDA в суточной дозе от 25 до 125 мг; например 25, 30, 50, 75, 100 или 125, предпочтительно в суточной дозе 25, 30, 50, 75, 100 или 125 мг и наиболее предпочтительно в суточной дозе 10, 25, 50, 75, 100 или 125 мг.

В еще одном аспекте ингибитор ацетилхолинэстеразы можно вводить совместно с антагонистом рецептора 5-HT₆ в суточной дозе от 5 мг до 30 мг; 5, 6, 8, 9,5, 10, 12, 13, 13,3, 15, 16, 23, 24, 25 или 30 мг, предпочтительно в суточной дозе 5, 6, 8, 9,5, 10, 12, 13, 13,3, 16, 23, 24 или 25 мг и наиболее предпочтительно в суточной дозе 5, 6, 8, 9,5, 10, 12, 13,3, 16,23 или 24 мг.

В еще одном аспекте ингибитор ацетилхолинэстеразы, донепезил, можно вводить совместно с антагонистом рецептора 5-HT₆ в суточной дозе от 5 мг до 30 мг; например 5, 10, 15, 23, 25 или 30 мг, предпочтительно в суточной дозе 5, 10, 23 или 25 мг и наиболее предпочтительно в суточной дозе 5, 10 или 23 мг.

В еще одном аспекте антагонист рецептора NMDA, мемантин, можно вводить совместно с антаго-

нистом рецептора 5-HT₆ в суточной дозе от 5 мг до 40 мг; например 5, 7, 10, 14, 20, 21, 28 или 40 мг, предпочтительно в суточной дозе 5, 7, 10, 14, 21 или 28 мг.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 25 до 125 мг масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту 50 до 100 мг масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 25 до 50 мг масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 75 до 100 мг масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 25 до 75 мг масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 75 до 125 мг масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 5 до 25 мг донепезила или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту 5, 10 или 23 мг донепезила или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 5 до 30 мг мемантина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 5 до 25 мг мемантина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту 5, 7, 10, 14, 21, 25, 28 или 30 мг мемантина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение антагониста рецептора 5-HT₆, масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли, и ингибитора ацетилхолинэстеразы или антагониста рецептора NMDA пациенту один-три раза в сутки, один-три раза в неделю или один-три раза в месяц. Предпочтительно, лечение включает введение соединения пациенту один раз в день, два раза в день или три раза в день. Более предпочтительно, лечение включает введение соединения пациенту один раз в день или два раза в день.

Примеры

Сокращения.

5-HT_{1A}: рецептор 5-Гидрокситриптамиин 1A;

5-HT_{1B}: рецептор 5-Гидрокситриптамиин 1B;

5-HT_{1D}: рецептор 5-Гидрокситриптамиин 1D;

5-HT_{2A}: рецептор 5-Гидрокситриптамиин 2A;

5-HT_{2C}: рецептор 5-Гидрокситриптамиин 2C;

5-HT₄: рецептор 5-Гидрокситриптамиин 4;

5-HT_{5A}: рецептор 5-Гидрокситриптамиин 5A;

5-HT₆: рецептор 5-Гидрокситриптамиин 6;

5-HT₇: рецептор 5-Гидрокситриптамиин 7;

cAMP: циклический аденозинмонофосфат;

CaCl₂: хлорид кальция;

DOI: 2,5-диметокси-4-иодамфетамин;

EC₅₀: половина максимальной эффективной концентрации;

EDTA: этилендиаминтетрауксусная кислота;

GPCR: сопряженный с G-белком рецептор;

g: грамм;

HCl: соляная кислота;

h: час (часы);

i.p.: внутривенно;

K_b: константа связывания;

K_i: константа ингибирования;

kg: килограмм;

KCl: хлорид калия;

LC-MS/MS: жидкостная хроматография/Тандемная масс-спектрометрия;

MgCl₂: хлорид магния;

mg: миллиграммы;

min: минуты;

MgCl₂: хлорид магния;

nM: наномоль;

p.o.: перорально;

мкМ: микромоль;
 мкл: микролитр;
 mmol или mM: миллимоль;
 NaCl: хлорид натрия;
 s.c.: подкожно.

Пример 1.

Определение значений K_b в рецепторе 5-HT₆.

Для клеточного анализа использовали стабильную клеточную линию CHO, экспрессирующую человеческий рекомбинантный рецептор 5-HT₆ и репортерную систему pCRE-Luc. Для анализа предложен нерадиоактивный подход для определения связывания соединения с GPCR. В этом конкретном анализе измеряют уровень внутриклеточного cAMP, который модулируют путем активации или ингибирования рецептора, рекомбинантные клетки несут репортерный ген люциферазы под управлением элемента ответа cAMP.

Указанные выше клетки выращивали в 96-луночных белых планшетах с прозрачным дном в среде Ham's F12, содержащей 10% фетальной телячьей сыворотки (FBS). Перед добавлением соединения или стандартного агониста клетки выдерживали без сыворотки в течение ночи. К клеткам добавляли тестируемое соединение в возрастающих концентрациях вместе с 10 мкМ серотонина в среде OptiMEM. Инкубацию продолжали при 37°C в CO₂-инкубаторе в течение 4 ч. Среду удаляли, и клетки промывали фосфатно-солевым буфером. Клетки лизировали, и измеряли активность люциферазы на люминометре. Люминесценцию строили в зависимости от концентрации соединения с использованием программного обеспечения GraphPad Prism. Значение EC₅₀ соединения определяли как концентрацию, необходимую для снижения активности люциферазы на 50%. Значение K_b рассчитывали путем обеспечения определенной концентрации агониста, используемого в анализе, и его значения EC₅₀ в том же программном обеспечении.

Ссылки: Molecular Brain Research, 2001, 90, 110-117 and British Journal of Pharmacology, 2006, 148, 1133-1143.

Масупирдин проявляет антагонистическую активность в анализе репортерного гена на основе CRE-Luc на человеческий рекомбинантный рецептор 5-HT₆ без обнаруживаемой агонистической активности. Значение K_b масупирдина составляет 4,2±0,9 нМ.

Пример 2.

Определение значения K_i в рецепторе 5-HT₆.

Соединение тестировали в фармакологических службах MDS и Novascreen в соответствии со следующими методиками.

Материалы и методы.

Источник рецептора: человеческий рекомбинантный рецептор 5-HT₆, экспрессированный в клетках HeLa.

Радиолиганд: [³H]-LSD (60-80 Ки/ммоль).

Конечная концентрация лиганда - [1,5 нМ]

Неспецифический лиганд: 5 мкМ серотонина (5-HT).

Эталонное соединение: мезилат метиотепина.

Положительный контроль: мезилат метиотепина.

Условия инкубации: Реакции проводили в 50 mM Трис-HCl (pH 7,4), содержащем 10 mM MgCl₂, 0,5 mM EDTA, в течение 60 мин при 37°C. Реакцию останавливали с помощью быстрой вакуумной фильтрации через фильтры из стекловолокна. Определяли радиоактивность, захваченную фильтрами, и сравнивали с контрольными значениями, чтобы установить любые взаимодействия тестируемого соединения с клонированным сайтом связывания серотонина 5-HT₆.

Ссылка: Molecular Pharmacology, 1993, 43, 320-327.

Масупирдин избирательно связывается с рецептором 5-HT₆ при тестировании методом связывания радиолиганда *in vitro* на человеческом рекомбинантном рецепторе 5-HT₆. Значение K_i масупирдина составляет 2,04 нМ.

Пример 3.

Определение значения K_i в рецепторе 5-HT_{2A}.

Соединение тестировали в соответствии со следующими методиками.

Материалы и Способы.

Источник рецептора: рекомбинантные клетки млекопитающих.

Радиолиганд: [³H]-кетансерин (47,3 Ки/ммоль).

Конечная концентрация лиганда - [1,75 нМ].

Неспецифический Лиганд: 0,1 mM 1-Нафтилпиперазин (1-NP).

Эталонное соединение: 1-Нафтилпиперазин (1-NP).

Положительный контроль: 1-Нафтилпиперазин (1-NP).

Условия инкубации: реакции проводили в 67 mM Tris-HCl (pH 7.4) в течение 1 ч при 37°C, реакцию завершали путем быстрой вакуумной фильтрации на фильтрах из стекловолокна, определяли радиоак-

тивность, захваченную фильтрами, и сравнивали с контрольными значениями, чтобы установить любые взаимодействия тестируемого соединения с клонированным сайтом связывания серотонина 5-HT_{2A}.

Ссылка: *Methods in Molecular Biology*, 2002, 190, 31-49.

Масупирдин слабо связывается с рецепторами 5-HT_{2A} при тестировании методом связывания радиолиганда *in vitro* на рекомбинантном рецепторе 5-HT_{2A} человека. Значение K_i масупирдина составляет 2514±377 нМ.

Пример 4.

Масупирдин также оценивали на его селективность в отношении рецепторов 5-HT₆ по сравнению с близкородственными подтипами серотонина, такими как 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₄, 5-HT_{5A} и 5-HT₇ на рекламной панели в Novascreen.

Масупирдин показал более чем 250-кратную селективность по сравнению с этими подтипами рецепторов.

Пример 5. Задача Резидент-Чужак.

Экспериментальная методика:

Использовали самцов мышей *Swiss albino* с массой тела 30-40 г (резидент) и 15-25 г (чужак). Мышей-резидентов приучали индивидуально к самке мыши после овариэктомии в каждой клетке в течение по меньшей мере 2 недель, а чужаков приучали к общению в течение по меньшей мере 5 дней. Р-Эстрадиол в дозе 0,2 мг/кг вводили *s.c.* Самкам мышей после овариэктомии во время привыкания. После привыкания в течение 3 недель чужака подвергали воздействию мышей-резидентов в течение 10 мин в домашней клетке животного-резидента, и продолжительность атаки регистрировали в течение двух дней (день 1 и 2). В течение этого 10-минутного периода воздействия самок мышей после овариэктомии удаляли из клетки резидента, животных-резидентов рандомизировали в зависимости от продолжительности их атаки. На 4 день (от первоначального воздействия) животным-резидентам вводили соответствующее лечение. Масупирдин (0,30 мг/кг, *p.o.*) вводили за 60 мин до исследования, и донепезил (0,30 мг/кг, *i.p.*) или мемантин (0,30 мг/кг, *i.p.*) вводили за 30 мин до исследования. После интервала после введения дозы мышей-резидентов подвергали воздействию того же чужака в течение 10 мин, и регистрировали продолжительность атаки. Данные были проанализированы с использованием программного обеспечения GraphPad Prism.

Наблюдения.

Группа, получавшая носитель, показала одинаковую продолжительность атаки по сравнению с исходным значением. Группа, получавшая только масупирдин (0,30 мг/кг, *p.o.*), показала одинаковую продолжительность атаки по сравнению с исходным значением. Группа, получавшая только донепезил (0,30 мг/кг, *i.p.*) или мемантин (0,30 мг/кг, *i.p.*), показала уменьшение продолжительности атаки по сравнению с исходным значением; однако оно не было статистически значимым. Группа, получавшая комбинацию масупирдина и донепезила или мемантина, показала достоверное уменьшение продолжительности атаки по сравнению с исходным значением ($p < 0,01$), демонстрируя синергетический эффект при введении в виде комбинации (фиг. 1 и 2).

Вывод.

Комбинированное антиагрессивное действие масупирдина и донепезила или мемантина была лучше, чем любое отдельное лечение в задаче "резидент-чужак" у мышей *Swiss albino*.

Пример 6. Реакция подергивания головой.

Экспериментальная методика.

Реакция подергивания головой, индуцированная DOI, считается поведенческой моделью галлюцинации (*Pharmacol Rep.* 2012;64(6): 1567-72). Самцов крыс *Wistar* массой 200-290 г взвешивали и рандомизировали в соответствии с их массой тела. В 1 день крыс сначала приучали к арене в течение 15 мин. На 2 день за 1 ч до исследования вводили масупирдин. Донепезил вводили за 30 мин до исследования. За 15 мин до исследования крыс подвергали привыканию и сразу же после привыкания вводили DOI, 5 мг/кг *s.c.* Затем крыс помещали на арену и регистрировали подергивания головой в течение 10 мин. Данные были проанализированы с использованием программного обеспечения GraphPad Prism.

Наблюдения.

У крыс, получавших DOI (5 мг/кг, *s.c.*), наблюдалось усиление подергиваний головы по сравнению с крысами, получавшими носитель. Масупирдин значительно уменьшал количество подергиваний головы при дозе 1 мг/кг *p.o.* Масупирдин в сочетании с донепезилом достоверно уменьшал количество подергиваний головы по сравнению со стандартной терапией (донепезил) (фиг. 3).

Вывод.

Масупирдин в сочетании с донепезилом может ослаблять зрительные галлюцинации.

Пример 7. Модуляция уровней норадреналина и дофамина в коре головного мозга.

Экспериментальная методика.

Самцам крыс *Wistar* (масса тела 240-300 г) стереотаксически имплантировали направляющую канюлю для микродиализа в префронтальную кору (PFC; AP: +3,2 мм, ML: -0,5 мм, DV: -1,0 мм) под изофлюрановой анестезией. Координаты были взяты по атласу головного мозга крысы (Paxinos and Watson 2004) с опорными точками, взятыми из брегмы и вертикалью от черепа. Крысам давали возможность

восстановиться индивидуально в течение четырех дней в миске из плексигласа с круглым дном при свободном доступе к корму и воде.

За шестнадцать часов до начала исследования предварительно уравновешенный микродиализный зонд (4 мм диализная мембрана) вводили в РФС через направляющую канюлю. В день исследования зонд перфузировали искусственной спинномозговой жидкостью (aCSF; NaCl 150 ммоль, KCl 3,0 ммоль, MgCl₂ 0,9 ммоль, CaCl₂·2H₂O 1,7 ммоль, pH 6,2) со скоростью потока 1,5 мкл/мин, и сохраняли период стабилизации 2 ч. Четыре исходных образца собирали с 30-минутными интервалами до обработки масу-пирдином (3 мг/кг, р.о.) или носителем. Донепезил (1 мг/кг, s.c.) или мемантин (1 мг/кг, s.c.) или носитель вводили через 30 мин после введения масу-пирдина. Образцы диализата собирали в течение дополнительного периода в 4 ч после обработки масу-пирдином (3 мг/кг, р.о.). Диализаты до анализа хранили при температуре ниже -50°C.

Уровни норэпинефрина и дофамина в диализатах определяли количественно с использованием метода LC-MS/MS.

Рассчитывали значения площади под кривой (AUC) для процентного изменения уровней нейротрансмиттеров, и статистическую значимость между средним значением AUC после комбинированного лечения сравнивали с лечением донепезилом с использованием непарного t-критерия Стьюдента. Статистическую значимость считали при значении p менее 0,05.

Наблюдения.

Лечение донепезилом (1 мг/кг, s.c.) вызывало повышение уровня норадреналина в коре головного мозга со значением AUC 333,77±39,77, тогда как комбинация масу-пирдина (3 мг/кг, р.о.) и донепезила (1 мг/кг, s.c.) вызывала значительно более высокие уровни AUC (590,6±53,01) по сравнению с монотерапией донепезилом. Эти результаты показывают, что комбинация приводила к повышению уровня норадреналина в коре примерно на 77% выше (фиг. 4).

Аналогичным образом, лечение донепезилом (1 мг/кг, s.c.) вызывало повышение уровня дофамина в коре со значением AUC 307,79±52,22, тогда как комбинация масу-пирдина (3 мг/кг, р.о.) и донепезила (1 мг/кг, s.c.) вызывала значительно более высокую AUC (732,12±124,42) по сравнению с монотерапией донепезилом. Результаты этого исследования показывают, что комбинация вызывала повышение уровня дофамина в коре головного мозга примерно на 138% (фиг. 4).

Лечение мемантином (1 мг/кг, s.c.) вызывало повышение уровня норадреналина в коре головного мозга со значением AUC 371,34±22,45, тогда как комбинация масу-пирдина (3 мг/кг, р.о.) и мемантина (1 мг/кг, s.c.) вызывала значительно более высокие значения AUC (539,31±69,12) по сравнению с монотерапией мемантином. Эти результаты показывают, что комбинация вызывала повышение уровня норадреналина в коре примерно на 45% выше (фиг. 5).

Аналогичным образом лечение мемантином (1 мг/кг, s.c.) приводило к повышению уровня кортикального дофамина со значением AUC 327,75±24,99, тогда как комбинация масу-пирдина (3 мг/кг, р.о.) и мемантина (1 мг/кг, s.c.) вызывала значительно более высокие значения AUC (587,31±32,47) по сравнению с монотерапией мемантином. Результаты этого исследования показывают, что комбинация приводила к повышению уровня дофамина в коре примерно на 79% (фиг. 5).

Закключение. Уровни норадреналина и дофамина в коре головного мозга играют важную роль в лечении нервно-психических расстройств. Масу-пирдин потенцирует действие донепезила или мемантина на уровни этих нейротрансмиттеров в коре головного мозга, что указывает на то, что комбинация масу-пирдина с донепезилом или мемантином может иметь потенциал в лечении поведенческих и психических расстройств.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения поведенческих и психологических симптомов у пациента с деменцией, включающий введение эффективной дозы масу-пирдина или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора ацетилхолинэстеразы или антагониста рецептора hMDA, причем ингибитор ацетилхолинэстеразы представляет собой донепезил или его фармацевтически приемлемую соль; и антагонистом рецептора hMDA является мемантин или его фармацевтически приемлемая соль, где поведенческие и психологические симптомы у пациента с деменцией выбирают из возбуждения/агрессии, бреда и/или галлюцинаций, аберрантного двигательного поведения, аберрантной вокализации, тревоги, экзальтации/эйфории, раздражительности, депрессии/дисфории, апатии, расторможенности, изменения сна и ночного поведения и изменения аппетита и пищевого поведения.

2. Способ по п.1, причем фармацевтически приемлемой солью масу-пирдина является димезилата моногидрат.

3. Способ по п.1, причем ингибитором ацетилхолинэстеразы является донепезила гидрохлорид.

4. Способ по п.1, причем антагонистом рецептора hMDA является мемантина гидрохлорид.

5. Способ лечения поведенческих и психологических симптомов у пациента с деменцией, включающий введение эффективной дозы масу-пирдина димезилата моногидрата и донепезила гидрохлорида, где поведенческие и психологические симптомы у пациента с деменцией выбирают из возбужде-

ния/агрессии, бреда и/или галлюцинаций, аберрантного двигательного поведения, аберрантной вокализации, тревоги, экзальтации/эйфории, раздражительности, депрессии/дисфории, апатии, расторможенности, изменения сна и ночного поведения и изменения аппетита и пищевого поведения.

6. Способ лечения поведенческих и психологических симптомов у пациента с деменцией, включающий введение эффективной дозы масупирдина димезилата моногидрата и мемантина гидрохлорида, где поведенческие и психологические симптомы у пациента с деменцией выбирают из возбуждения/агрессии, бреда и/или галлюцинаций, аберрантного двигательного поведения, аберрантной вокализации, тревоги, экзальтации/эйфории, раздражительности, депрессии/дисфории, апатии, расторможенности, изменения сна и ночного поведения и изменения аппетита и пищевого поведения.

7. Способ по любому из пп.1-6, причем деменцию выбирают из деменции при болезни Альцгеймера, деменции, связанной с шизофренией, деменции при болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции и лобно-височной деменции.

8. Способ по п.1, причем деменцией является деменция при болезни Альцгеймера, а поведенческие и психологические симптомы у пациента с деменцией при болезни Альцгеймера выбирают из возбуждения/агрессии, бреда и/или галлюцинаций, аберрантного двигательного поведения, аберрантной вокализации, тревоги, экзальтации/эйфории, раздражительности, депрессии/дисфории, апатии, расторможенности, изменения сна и ночного поведения и изменения аппетита и пищевого поведения.

9. Способ по п.1, причем деменцией является деменция при болезни Паркинсона, а поведенческие и психологические симптомы у пациента с деменцией при болезни Паркинсона выбирают из возбуждения/агрессии, бреда и/или галлюцинаций, аберрантного двигательного поведения, аберрантной вокализации, тревоги, экзальтации/эйфории, раздражительности, депрессии/дисфории, апатии, расторможенности, изменения сна и ночного поведения и изменения аппетита и пищевого поведения.

10. Способ по п.1, причем лечение включает введение пациенту от 25 до 125 мг масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

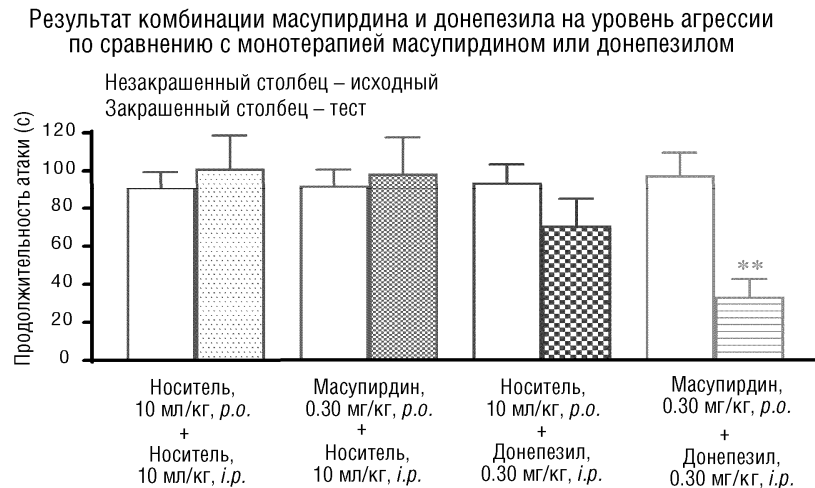
11. Способ по п.1, причем лечение включает введение пациенту от 25 до 75 мг масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

12. Способ по п.1, причем лечение включает введение пациенту от 75 до 125 мг масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

13. Способ по п.1, причем лечение включает введение пациенту 50 или 100 мг масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

14. Способ по п.1, причем лечение включает введение пациенту от 5 до 25 мг донепезила или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

15. Способ по п.1, причем лечение включает введение пациенту от 5 до 30 мг мемантина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.



Фиг. 1

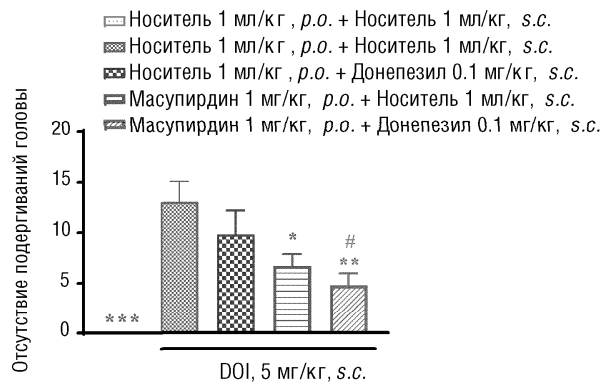
Результат комбинации масупирдина и мемантина на уровень агрессии по сравнению с монотерапией масупирдином или мемантином



Данные представляют среднее значение \pm SEM продолжительности атаки, парный t-критерий Стьюдента, ** $p < 0.01$ по сравнению с исходным, $n = 9-10$

Фиг. 2

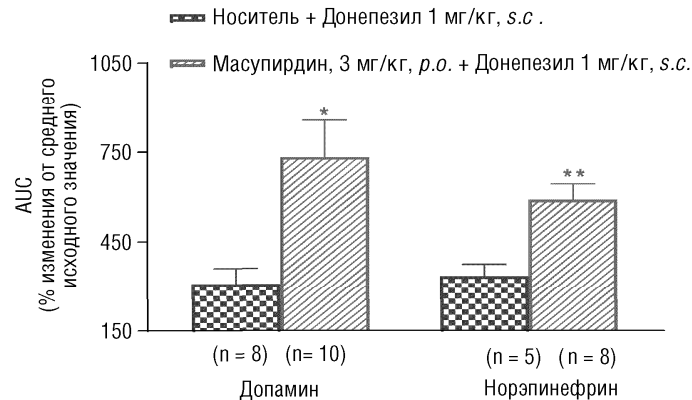
Результат комбинации масупирдина и донепезила на галлюцинации по сравнению с монотерапией масупирдином или донепезилом



Данные представляют среднее значение \pm SEM подергиваний головы, *** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ по сравнению с DOI, однофакторный дисперсионный анализ с последующим тестом Даннета ($n = 8-9$). # $P < 0.05$ по сравнению с донепезилом (непарный t-критерий Стьюдента)

Фиг. 3

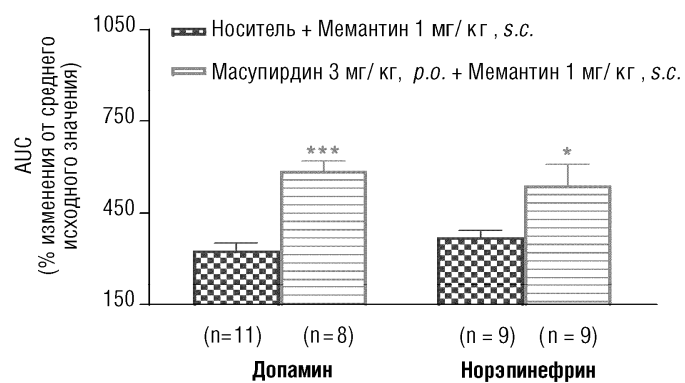
Результат комбинации масупирдина и донепезила на уровни допамина и норэпинефрина по сравнению с монотерапией донепезилом в префронтальной коре у самцов крыс Wistar



Данные представляют среднее значение \pm SEM, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ по сравнению с донепезилом (непарный t-критерий Стьюдента)

Фиг. 4

Результат комбинации масупирдина и мемантина на уровни допамина и норэпинефрина по сравнению с монотерапией мемантина в префронтальной коре у самцов крыс Wistar



Данные представляют среднее значение \pm SEM, *** $P < 0.001$, * $P < 0.05$ по сравнению с монотерапией мемантином (непарный t-критерий)

Фиг. 5



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2