



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123623** (13) **C2**
(51) МПК (2021.01)
A61K 38/07 (2006.01)
C07D 207/00
A61P 25/24 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2017 02145</p> <p>(22) Дата подання заявки: 13.08.2015</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 06.05.2021</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/037,374</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 14.08.2014</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 10.08.2017, Бюл.№ 15</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 05.05.2021, Бюл.№ 18</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/US2015/045071, 13.08.2015</p>	<p>(72) Винахідник(и): Бйорч Рон (US)</p> <p>(73) Володілець (володільці): НАУРЕКС, ІНК., Morris Corporate Center III, 400 Interpace Parkway, Parsippany, New Jersey 07054, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: Кислиця Тетяна Олегівна, реєстр. №425</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2013/0316954 A1, 28.11.2013 WO 2011/044089 A2, 14.04.2011 KRYSTAL JOHN H ET AL, "Rapid-Acting Glutamatergic Antidepressants: The Path to Ketamine and Beyond", BIOLOGICAL PSYCHIATRY, ELSEVIER SCIENCE, NEW YORK, NY; US, (20130529), vol. 73, no. 12, doi:10.1016/J.BIOPSYCH.2013.03.026, ISSN 0006-3223, pages 1133 - 1141, XP028557119 [Y] 5 * page 1135, column 2, paragraph 4 * MOSKAL. JR et al., "GLYX-13, an NMDA Receptor Glycine Site Functional Partial Agonist Enhances Cognition and Produces Antidepressant Effects Without the Psychotomimetic Side Effects of NMDA Receptor Antagonists", Expert Opinion on Investigational Drugs, vol. 23, no. 2, (20131120), pages 243 - 254, XP055380018 [Y] 3/1-2, 17/15-16, 21-22 * ; page 251, first column, second paragraph; figure 3 * [A] 15-16 "Maintenance Ketamine Treatment Produces Long-Term Recovery From Depression", PRIMARY PSYCHIATRY, (20130521), page 4, URL: http://primarypsychiatry.com/maintenance-ketamine-treatment-produces-long-term-recovery-from-depression, (20151010), XP055406283 [Y] 15-16, 17/15-16, 21-22 * , fourth paragraph; page 6, sixth paragraph; figure *</p>
---	--

(54) СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ МОДУЛЯТОРІВ NMDA

(57) Реферат:

UA 123623 C2

Винаходом запропоновано способи й схеми лікування депресії (наприклад, стійкої до лікування депресії) у пацієнта (наприклад, у пацієнта, який потребує такого лікування).

ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

[0001] У цій заявці заявляється пріоритет за попередньою заявкою на патент США № 62/037374, поданою 14 серпня 2014 р., яка включена в цей документ шляхом посилання в повному об'ємі.

5 РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

[0002] Депресія являє собою розлад настрою, який викликає почуття неминаючого суму й втрати інтересу. За оцінками 50 % або більше пацієнтів, що страждають депресією, не досягають адекватної терапевтичної відповіді на введення відомих лікарських засобів. Як спостерігалось у відкритому клінічному дослідженні з лікування депресії фармакологічними засобами, у більшості випадків для досягнення суттєвого покращення було необхідно проведення медикаментозної терапії протягом 2 або більше тижнів. (Rush et al., Am. J. Psychiatry 2006, 163:1905). Досі не існує єдиного ефективного лікування депресії, тривожного розладу й інших споріднених захворювань.

[0003] N-метил-D-аспартатний (NMDA) рецептор (NMDAR) являє собою постсинаптичний іонотропний рецептор, який, серед іншого, відповідає на дію збудливих амінокислот глутамату й гліцину й синтетичної сполуки NMDA. NMDA-рецептор контролює потік як двовалентних, так і одновалентних іонів у постсинаптичні нервові клітини через пов'язаний із рецептором канал (Foster et al., Nature 1987, 329:395–396; Mayer et al., Trends in Pharmacol. Sci. 1990, 11:254–260). У період розвитку NMDA-рецептор бере участь у процесі визначення нейронної архітектури й синаптичної провідності й може бути залучений у залежні від досвіду синаптичні модифікації. Крім того, вважають, що NMDA-рецептори залучені в довготривале потенціювання й розлади центральної нервової системи.

[0004] Вважають, що NMDA-рецептор складається з декількох ланцюгів білка, вбудованих у постсинаптичну мембрану. Перші два типи субодиниць, відкритих до теперішнього часу, утворюють велику позаклітинну область, яка, імовірно, містить найбільшу частину алостеричних зв'язувальних сайтів, декілька трансмембранних областей, які є петлеподібними й складені так, щоб утворювати пору або канал, що є проникним для Ca^{++} , і карбоксильну кінцеву область. Відкриття й закриття каналу регулюється зв'язуванням різних лігандів із доменами (алостеричними сайтами) білка, що перебувають на зовнішній клітинній поверхні. Зв'язування лігандів, як вважають, впливає на зміну конформації в загальній структурі білка, який в кінцевому рахунку відображається у відкритті, частковому відкритті, частковому закритті або закритті каналу.

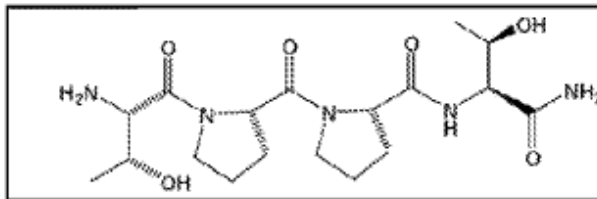
[0005] NMDA-рецептор відіграє важливу роль у синаптичній пластичності, яка лежить в основі багатьох вищих когнітивних функцій, таких як здатність до запам'ятовування, утримання інформації й навчання, а також у деяких когнітивних шляхах і у відчутті болю (Collingridge et al., The NMDA Receptor, Oxford University Press, 1994). Крім того, деякі властивості NMDA-рецепторів дають підставу припускати, що вони можуть бути залучені в обробку інформації в головному мозку, який є основою самої свідомості.

[0006] NMDA-рецептор викликає особливий інтерес, оскільки він, імовірно, залучений у широкий спектр розладів ЦНС. Наприклад, під час ішемії головного мозку, викликаній інсультом або травматичним ушкодженням, надлишкові кількості збудливого амінокислотного глутамату вивільняються з ушкоджених нейронів або нейронів з нестачею кисню. Цей надлишок глутамату зв'язується з NMDA-рецепторами, що відкриває їхні іонні канали, керовані лігандами; у свою чергу, приплив кальцію створює високий рівень кальцію усередині клітини, який активує біохімічний каскад, що призводить до розкладання білка й загибелі клітини. Це явище, відоме як ексайтотоксичність, також вважається відповідальним за неврологічне ушкодження, пов'язане з іншими розладами, від гіпоглікемії й зупинки серця до епілепсії. Крім того, існують попередні повідомлення, які вказують на аналогічне залучення в хронічну нейродегенерацію під час хвороб Хантингтона, Паркінсона й Альцгеймера. Як було продемонстровано, активація NMDA-рецептора відповідає за виникнення судом після інсульту, а в деяких моделях епілепсії було показано, що активація NMDA-рецептора є необхідним чинником генерування нападів судом. Також було визнане залучення NMDA-рецептора в нейропсихіатричні процеси, оскільки блокада Ca^{++} каналу NMDA-рецептора анестезуючим засобом для тварин PCP (фенциклідом) викликає у людей психотичний стан, подібний до шизофренії (розглянуто в роботах Johnson, K. і Jones, S., 1990). Крім того, NMDA-рецептори також були залучені в деякі типи просторового навчання.

[0007] У нещодавніх клінічних дослідженнях у людей NMDAR визначили як нову ціль для лікування депресії, що представляє високий інтерес. У цих дослідженнях, які були проведені з використанням відомих антагоністів NMDAR CPC-101, 606 і кетаміну, спостерігалось значне зниження рівня депресії за шкалою Гамільтона для оцінки депресії у пацієнтів, що страждають

від резистентної депресії. Хоча спостережувана ефективність була значною, під час застосування цих антагоністів NDMAR були зареєстровані серйозні побічні ефекти.

[0008] Нещодавно описано покращений частковий агоніст NMDAR, що одержав назву GLYX-13. GLYX-13 представлений наступною структурною формулою:



з молекулярною масою: 413,47 і хімічною формулою: $C_{18}H_{31}N_5O_6$. GLYX-13 демонструє ноотропну, нейропротекторну й антиноцицептивну дію й підсилює здатність до навчання, запам'ятовування й пізнання *in vivo*. Також було продемонстровано, що GLYX-13 володіє швидкодіючою, надійною й стійкою антидепресивною активністю й не виявляє психотоміметичних побічних ефектів, пов'язаних з іншими лікарськими засобами й механізмами, які націлені на NMDA-рецептор.

СУТНІСТЬ ВИНАХОДУ

[0009] У цьому описі запропоновано способи й схеми лікування депресії (наприклад, стійкої до лікування депресії) у пацієнта (наприклад, у пацієнта, який потребує такого лікування), наприклад у пацієнта, якому проводиться лікування депресії іншим антидепресантом без досягнення значної повної відповіді або ефективності лікування під час проведення монотерапії іншим антидепресантом. Потенційний (-и) пацієнт (-и) може (можуть) включати, але не обмежуючись перерахованим, індивідуума (-ів), які (i) самі повідомили про наявність одного або більше симптомів депресії; i/або (ii) у яких було діагностовано депресію (наприклад, депресію, яку не лікували, наприклад, яку не лікували протягом 4, 5, 6, 7, 8 або більше тижнів), наприклад, що одержали оцінку більше 7 балів за шкалою Гамільтона для оцінки депресії (HDRS) i/або оцінку більше 10 балів за шкалою Монтгомері — Асберга для оцінки депресії (MADRS); i/або (iii) пройшли або на цей час проходять лікування депресії із застосуванням щонайменше одного іншого антидепресанту; i/або (iv) схильні до депресії або такі, що піддаються ризику розвитку депресії. Способи й схеми, описані в цьому документі, включають введення визначеної дози (або діапазону доз) GLYX-13 (або композиції, що містить GLYX-13) з визначеною частотою (або діапазоном частот, наприклад, один раз на тиждень або один раз на два тижні) протягом періоду часу, достатнього для того, щоб забезпечити пацієнтові введення двох або більше (наприклад, двох, трьох, чотирьох, п'яти, шести, семи, восьми, дев'яти, десяти, одинадцяти, дванадцяти) доз GLYX-13 протягом указанного періоду часу. Період часу, протягом якого пацієнт одержує дві або більше доз, у цьому документі іноді називають «індукційним періодом часу» (також у цьому документі його іноді називають «повтором» або «повторним» введенням дози). Способи й схеми, описані в цьому документі, можуть додатково включати «період часу відпочинку», причому протягом цього періоду часу пацієнт не одержує GLYX-13 (або композицію, що містить цей препарат). У деяких варіантах реалізації цього винаходу способи й схеми включають два або більше циклів лікування (наприклад, безперервних циклів), причому кожен цикл включає індукційний період часу й період часу відпочинку. Як буде зрозуміло фахівцеві в цій галузі техніки, у кожному з циклів лікування можуть незалежно один від одного змінюватися дозування, частота, тривалість індукційного періоду часу, тривалість періоду часу відпочинку тощо. Способи й схеми, описані в цьому документі, можуть додатково включати введення одного або більше інших антидепресантів у будь-який момент часу перед, під час або після будь-якого індукційного періоду часу й/або будь-якого періоду часу відпочинку.

[0010] Переважно, способи й схеми, описані в цьому документі, призводять до тривалої ефективності, не викликаючи небажаних побічних ефектів. У деяких варіантах реалізації цього винаходу ефективність, досягнута наприкінці індукційного періоду, зберігається протягом наступного періоду часу відпочинку. У деяких варіантах реалізації цього винаходу під час введення GLYX-13 досягнута ефективність відновлюється (наприклад, у зв'язку з рецидивом, наприклад, вимушеним рецидивом) відносно швидко й по суті повністю.

[0011] Відповідно, в одному аспекті в цьому описі представлені способи стабілізації стану пацієнта, який одержує лікування від депресії, що включають внутрішньовенне введення пацієнтові ефективної кількості композиції, що містить GLYX-13, причому зазначену композицію вводять пацієнтові один раз на тиждень або один раз на два тижні протягом індукційного періоду часу. У деяких варіантах реалізації цього винаходу пацієнтові, що одержує лікування від

депресії, вводять інший антидепресант без досягнення повної відповіді на лікування під час проведення монотерапії іншим антидепресантом.

[0012] В іншому аспекті в цьому описі представлені способи лікування депресії у пацієнта, який цього потребує, що включають послідовне введення пацієнтові від приблизно 5 мг/кг до приблизно 10 мг/кг GLYX-13 протягом першого періоду часу, і при цьому за послідовним введенням настає відсутність введення GLYX-13 протягом періоду часу відпочинку.

[0013] У додатковому аспекті в цьому описі представлені схеми лікування депресії у пацієнта-людини, які включають доставку в організм пацієнта GLYX-13 під час циклу лікування, причому зазначений цикл лікування включає внутрішньовенне введення дози, що становить від приблизно 5 мг/кг до приблизно 10 мг/кг GLYX-13 (або від приблизно 2,5 мг/кг до приблизно 10 мг/кг GLYX-13, або, наприклад, від приблизно 225 мг до приблизно 900 мг GLYX-13), один раз на тиждень або один раз на два тижні протягом циклу, що триває щонайменше чотири тижні, з наступною відсутністю введення GLYX-13 протягом щонайменше одного тижня, двох тижнів, трьох тижнів, чотирьох тижнів, двох місяців або більше.

КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

[0014] На Фіг. 1 проілюстровано графік, що демонструє покращення (на основі оцінки за шкалою HDRS), досягнуті протягом індукційного періоду часу (позначений на графіку як «стабілізація»), які, як правило, зберігаються протягом періоду часу відпочинку (позначений на графіку як «рандомізована відміна»), хоча оцінки за шкалою HDRS змінювалися залежно від частоти введення дози.

[0015] На Фіг. 2 проілюстровано графік, що демонструє підмножину даних із графіка, показаного на Фіг. 1, а також демонструє дані для суб'єкта, якому відмінили введення лікарського засобу і який, вочевидь, демонструє тривалий ефект GLYX-13.

[0016] На Фіг. 3 проілюстрована серія графіків, які показують, що метапластичність GLYX-13 покращує довготривале потенціювання (ДТП) протягом 24 годин і протягом одного тижня після одноразового введення, і стійко покращує ДТП після багаторазового введення дози один раз на два тижні.

[0017] На Фіг. 4 проілюстровано графік, що демонструє покращення (на основі оцінки за шкалою Besh-6), досягнуті протягом індукційного періоду часу (позначений на графіку як «стабілізація»), які, як правило, зберігаються протягом періоду часу відпочинку (позначений на графіку як «рандомізована відміна»), хоча оцінки за шкалою Besh-6 змінювалися залежно від частоти введення дози.

[0018] На Фіг. 5 проілюстровано графік, що демонструє покращення (на основі оцінки за шкалою CGI-S), досягнуті протягом індукційного періоду часу, які, як правило, зберігаються протягом періоду часу відпочинку (позначений на графіку як «7-й тиждень» і «13-й тиждень»), хоча оцінки за шкалою CGI-S змінювалися залежно від частоти введення дози.

[0019] На Фіг. 6 проілюстровано графік, що демонструє приклад фази стабілізації для GLYX-13 під час відновлення після вимушеного рецидиву. Перехресні дослідження повторних доз можуть демонструвати повторну відповідь на GLYX-13 і рецидиви під час застосування плацебо.

[0020] На Фіг. 7A і 7B проілюстровано типовий план дослідження підтримки під час рандомізованої відміни.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

[0021] У цьому описі запропоновано способи й схеми лікування депресії (наприклад, стійкої до лікування депресії) у пацієнта (наприклад, у пацієнта, який потребує такого лікування). Потенційний (-i) пацієнт (-и) може (можуть) включати, але не обмежуючись перерахунком, індивідуума (-ів), які (i) самі повідомили про наявність одного або більше симптомів депресії; i/або (ii) у яких було діагностовано депресію (наприклад, депресію, яку не лікували, наприклад, яку не лікували протягом 4, 5, 6, 7, 8 або більше тижнів), наприклад, що одержали оцінку більше 7 балів за шкалою Гамільтона для оцінки депресії (HDRS) i/або оцінку більше 10 балів за шкалою Монтомері — Асберга для оцінки депресії (MADRS); i/або (iii) пройшли або на цей час проходять лікування депресії із застосуванням щонайменше одного іншого антидепресанту; i/або (iv) схильні до депресії або такі, що піддаються ризику розвитку депресії. Способи й схеми, описані в цьому документі, включають введення визначеної дози (або діапазону доз) GLYX-13 (або композиції, що містить GLYX-13) з визначеною частотою (або діапазоном частот, наприклад, один раз на тиждень або один раз на два тижні) протягом періоду часу, достатнього для того, щоб забезпечити пацієнтові введення двох або більше (наприклад, двох, трьох, чотирьох, п'яти, шести, семи, восьми, дев'яти, десяти, одинадцяти, дванадцяти) доз GLYX-13 протягом указанного періоду часу. Період часу, протягом якого пацієнт одержує дві або більше доз, у цьому документі іноді називають «індукційним періодом часу» (також у цьому документі

його іноді називають «повтором» або «повторним» введенням дози). Способи й схеми, описані в цьому документі, можуть додатково включати «період часу відпочинку», протягом цього періоду часу пацієнт не одержує GLYX-13 (або композицію, що містить цей препарат). У деяких варіантах реалізації цього винаходу способи й схеми включають два або більше циклів лікування (наприклад, безперервних циклів), причому кожен цикл включає індукційний період часу й період часу відпочинку. Як буде зрозуміло фахівцеві в цій галузі техніки, у кожному із циклів лікування можуть незалежно один від одного змінюватися дозування, частота, тривалість індукційного періоду часу, тривалість періоду часу відпочинку тощо. Способи й схеми, описані в цьому документі, можуть додатково включати введення одного або більше інших антидепресантів у будь-який момент часу перед, під час або після будь-якого індукційного періоду часу і/або будь-якого періоду часу відпочинку.

Депресія

[0022] Депресія є розповсюдженим психіатричним розладом і належить до психічного стану поганого настрою й антипатії к діяльності. Різні симптоми, пов'язані з депресією, включають постійні почуття тривоги або суму, почуття безпорадності, безнадійності, песимізму і/або нікчемності, низький рівень енергії, занепокоєння, дратівливості, втому, втрату інтересу до приємних видів діяльності або хобі, надмірну сонливість, переїдання, втрату апетиту, безсоння, думки про суїцид і спроби суїциду. Наявність, тяжкість, частота й тривалість вищевказаних симптомів варіюються залежно від випадку. У деяких варіантах реалізації цього винаходу пацієнт може мати щонайменше один, щонайменше два, щонайменше три, щонайменше чотири або щонайменше п'ять із цих симптомів.

[0023] Найчастіше депресивні стани включають великий депресивний розлад і дистимічний розлад. Інші депресивні стани розвиваються за особливих обставин. Такі депресивні стани включають, але не обмежуються перерахованим, психотичну депресію, післяпологову депресію, сезонний афективний розлад (САР), розлад настрою, депресії, викликані хронічними медичними станами, такими як рак або хронічний біль, хіміотерапія, хронічний стрес, посттравматичні стресові розлади й біполярний розлад (або маніакально-депресивний розлад).

[0024] Стька до лікування депресія (у цьому документі іноді називається резистентна депресія) зустрічається у пацієнтів, які страждають від депресії і є стійкими до лікування стандартними медикаментозними засобами, включаючи трициклічні антидепресанти, ІМАО, СІОЗС, ескетамін або інші модулятори NMDA, інгібітори подвійного й потрійного захоплення й/або анксиолітичні лікарські засоби й антипсихотичні засоби, а також до немедикаментозного лікування, такого як психотерапія, електрошокова терапія, стимуляція блукаючого нерва і/або транскраніальна магнітна стимуляція. Стький до лікування пацієнт може бути визначений як той, у якого неможливо досягнути полегшення одного або більше симптомів депресії (наприклад, постійних почуттів тривоги або суму, почуттів безпорадності, безнадійності, песимізму), незважаючи на проведення одного або більше стандартних медикаментозних або немедикаментозних видів лікування. У певних варіантах реалізації цього винаходу стький до лікування пацієнт являє собою пацієнта, у якого неможливо досягнути полегшення одного або більше симптомів депресії, незважаючи на проведення лікування двома різними антидепресивними лікарськими засобами. В інших варіантах реалізації цього винаходу стький до лікування пацієнт являє собою пацієнта, у якого неможливо досягнути полегшення одного або більше симптомів депресії, незважаючи на проведення лікування трьома або чотирма різними антидепресивними лікарськими засобами. Стький до лікування пацієнт може бути визначений як той, який не бажає або не в змозі переносити побічні ефекти одного або більше стандартних медикаментозних або немедикаментозних видів лікування.

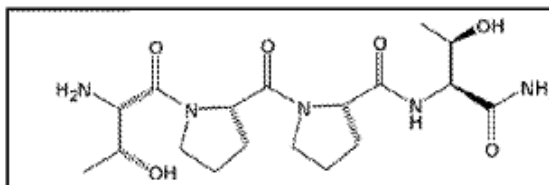
[0025] Термін «лікування» включає будь-який ефект, наприклад, зменшення, зниження, модулювання або усунення, який призводить до покращення стану, захворювання, розладу тощо. Терміни «індивідуум», «пацієнт» або «суб'єкт» використовуються взаємозамінно й стосуються будь-якої тварини, включаючи ссавців, переважно мишей, щурів, інших гризунів, кроликів, собак, котів, свиней, велику рогату худобу, овець, коней або приматів, і найпереважніше — людей.

[0026] Термін «ефективна кількість» стосується кількості описуваного компонента, наприклад, GLYX-13 (або композиції, що містить GLYX-13), яка буде викликати біологічну або медичну відповідь тканини, системи, тварини або людини, яку шукає дослідник, ветеринар, лікар або інший клініцист. Терапевтично ефективні кількості кожного з пептиду GLYX-13 (або композиції, що містить GLYX-13), а також іншого антидепресанту, використовуваного в комбінації з GLYX-13, змінюється залежно від форми депресивного стану, що підлягає лікуванню, бажаної тривалості часу лікування, віку й стану пацієнта й, в остаточному підсумку, визначаються лікарем. Як приклад, ефективна кількість може являти собою кількість, ефективну

для лікування будь-якого з захворювань, розладів і станів, описаних у цьому документі (наприклад, стійкої до лікування депресії). В альтернативному варіанті ефективна кількість може відноситися до кількості, необхідної для досягнення бажаного терапевтичного й/або профілактичного ефекту, наприклад, протягом наступного періоду часу відпочинку, причому у пацієнта по суті підтримується рівень покращення симптомів депресії в порівнянні з рівнем покращення, досягненим після індукційного періоду часу, як показано за результатами оцінки за однією або більше з наступних шкал або вимірювань: HDRS, MADRS або % зменшення симптомів у порівнянні з вихідним рівнем (наприклад, як визначено відразу після індукційного періоду й протягом періоду часу відпочинку). Як приклад, протягом наступного періоду часу відпочинку у пацієнта по суті підтримується оцінка за шкалою HDRS-17 приблизно 7 балів або менше; і/або підтримується оцінка за шкалою MADRS приблизно 10 балів або менше; і/або підтримується зменшення симптомів депресії, що перевищує або дорівнює приблизно 50 % у порівнянні з вихідним рівнем. Досягнення й підтримка покращення симптомів депресії у пацієнта (наприклад, досягнення й підтримка оцінки за шкалою HDRS-17 приблизно 7 балів або менше; і/або оцінки за шкалою MADRS приблизно 10 балів або менше; і/або зменшення симптомів депресії, що перевищує або дорівнює приблизно 50 % у порівнянні з вихідним рівнем) у цьому документі іноді називається «стабілізацією» пацієнта.

GLYX-13

[0027] Препарат GLYX-13 представлений наступною формулою:



і включає поліморфи, гідрати, сольвати, вільні основи й/або відповідні сольові форми описаної вище сполуки.

[0028] GLYX-13 може бути одержаний рекомбінантними або синтетичними способами, такими як ті, що описані в патентах США № 5763393 і № 4086196, включених у цей документ шляхом посилання. Також передбачаються поліморфи, гідрати, гомологи, сольвати, вільні основи й/або придатні сольові форми GLYX-13, такі як, але не обмежуючись перерахунком, ацетатна сіль. Пептид може перебувати в циклізованій або нециклізованій формі, як додатково описано в патенті США № 5763393. У деяких варіантах реалізації цього винаходу аналог GLYX-13 може містити інсерцію або делецію фрагмента однієї або більше груп Thr або Pro, таку як делеція фрагмента CH₂, OH або NH₂. В інших варіантах реалізації цього винаходу GLYX-13 може бути необов'язково заміщено одним або більше галогенами, C₁–C₃-алкілом (необов'язково заміщеним галогеном або аміногрупою), гідроксилом і/або аміногрупою. Інші сполуки, передбачені для застосування в цьому документі, включають часткові агоністи гліцинового сайту NMDAR, описані в патентах США № 5763393, № 6107271, і в публікації Wood et al., Neuro. Report, 19, 1059–1061, 2008, повний зміст яких включено в цей документ шляхом посилання.

[0029] Слід розуміти, що пептиди, описані в цьому документі, можуть містити як природні, так і неприродні амінокислоти, наприклад усі природні амінокислоти (або їхні похідні), усі неприродні амінокислоти (або їхні похідні) або суміш природних і неприродних амінокислот. Наприклад, кожна з однієї, двох, трьох або більше амінокислот у GLYX-13 може незалежно мати D- або L-конфігурацію.

Способи

[0030] В одному аспекті в цьому описі представлені способи стабілізації стану пацієнта, що одержує лікування від депресії, які включають внутрішньовенне введення пацієнтові ефективної кількості композиції, що містить GLYX-13, причому зазначену композицію вводять пацієнтові один раз на тиждень або один раз на два тижні протягом індукційного періоду часу.

[0031] У деяких варіантах реалізації цього винаходу кожен індукційний період часу незалежно становить від приблизно одного тижня до приблизно шести місяців (наприклад, від приблизно двох тижнів до приблизно шести місяців, від приблизно трьох тижнів до приблизно шести місяців, від приблизно чотирьох тижнів до приблизно шести місяців, від приблизно п'яти тижнів до приблизно шести місяців, від приблизно шести тижнів до приблизно шести місяців). У певних варіантах реалізації цього винаходу кожен індукційний період часу незалежно становить від приблизно трьох тижнів до приблизно шістнадцяти тижнів, від приблизно трьох тижнів до приблизно дванадцяти тижнів, від приблизно трьох тижнів до приблизно десяти тижнів, від

приблизно трьох тижнів до приблизно восьми тижнів, від приблизно трьох тижнів до приблизно шести тижнів; від приблизно чотирьох тижнів до приблизно шістнадцяти тижнів, від приблизно чотирьох тижнів до приблизно дванадцяти тижнів, від приблизно чотирьох тижнів до приблизно десяти тижнів, від приблизно чотирьох тижнів до приблизно восьми тижнів, від приблизно чотирьох тижнів до приблизно шести тижнів; від приблизно п'яти тижнів до приблизно шістнадцяти тижнів, від приблизно п'яти тижнів до приблизно дванадцяти тижнів, від приблизно п'яти тижнів до приблизно десяти тижнів, від приблизно п'яти тижнів до приблизно восьми тижнів, від приблизно п'яти тижнів до приблизно шести тижнів; від приблизно шести тижнів до приблизно шістнадцяти тижнів, від приблизно шести тижнів до приблизно дванадцяти тижнів, від приблизно шести тижнів до приблизно десяти тижнів або від приблизно шести тижнів до приблизно восьми тижнів.

[0032] У певних варіантах реалізації цього винаходу кожен індукційний період часу незалежно становить від приблизно трьох тижнів до приблизно дванадцяти тижнів, наприклад, від приблизно чотирьох тижнів до приблизно дванадцяти тижнів, від приблизно шести тижнів до приблизно дванадцяти тижнів, від приблизно п'яти тижнів до приблизно восьми тижнів. У певних варіантах реалізації цього винаходу кожен індукційний період часу незалежно становить приблизно три тижні, приблизно чотири тижні, приблизно п'ять тижнів, приблизно шість тижнів, приблизно сім тижнів, приблизно вісім тижнів, приблизно десять тижнів або приблизно дванадцять тижнів, наприклад, приблизно шість тижнів.

[0033] У деяких варіантах реалізації цього винаходу після індукційного періоду часу препарат GLYX-13 (або композицію, що містить GLYX-13) не вводять пацієнтові протягом періоду часу відпочинку (або періоду часу відміни). У деяких варіантах реалізації цього винаходу кожен період часу відпочинку незалежно становить від приблизно одного тижня до приблизно шести місяців (наприклад, від приблизно одного тижня до приблизно шістнадцяти тижнів, від приблизно одного тижня до приблизно дванадцяти тижнів, від приблизно одного тижня до приблизно десяти тижнів, від приблизно одного тижня до приблизно восьми тижнів, від приблизно одного тижня до приблизно шести тижнів, від приблизно одного тижня до приблизно чотирьох тижнів, від приблизно одного тижня до приблизно трьох тижнів). У певних варіантах реалізації цього винаходу кожен період часу відпочинку незалежно становить від приблизно одного тижня до приблизно шести тижнів.

[0034] У деяких варіантах реалізації цього винаходу кожен індукційний період часу незалежно становить від приблизно трьох тижнів до приблизно дванадцяти тижнів, наприклад, від приблизно чотирьох тижнів до приблизно дванадцяти тижнів, від приблизно шести тижнів до приблизно дванадцяти тижнів, від приблизно п'яти тижнів до приблизно восьми тижнів, а кожен період часу відпочинку незалежно становить від приблизно одного тижня до приблизно шести тижнів. У певних варіантах реалізації цього винаходу кожен індукційний період часу незалежно становить приблизно три тижні, приблизно чотири тижні, приблизно п'ять тижнів, приблизно шість тижнів, приблизно сім тижнів, приблизно вісім тижнів, приблизно десять тижнів або приблизно дванадцять тижнів, наприклад, приблизно шість тижнів, а кожен період часу відпочинку незалежно становить від приблизно одного тижня до приблизно шести тижнів.

[0035] У деяких варіантах реалізації цього винаходу терапевтично ефективна кількість GLYX-13 для введення з метою лікування дорослої людини, наприклад, протягом індукційного періоду часу, перебуває в діапазоні від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 1000 мг/кг на введення (наприклад, від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 100 мг/кг, від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 50 мг/кг, від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 25 мг/кг, від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 10 мг/кг, від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 100 мг/кг, від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 50 мг/кг, від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 25 мг/кг, від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 10 мг/кг, від приблизно 1 мг/кг до приблизно 100 мг/кг, від приблизно 1 мг/кг до приблизно 50 мг/кг, від приблизно 1 мг/кг до приблизно 25 мг/кг у добу, від приблизно 1 мг/кг до приблизно 10 мг/кг або від приблизно 1 мг/кг до приблизно 10 мг/кг на введення, наприклад, один раз на тиждень, двічі на тиждень або тричі на тиждень і/або як описано в цьому документі). Доза GLYX-13 може являти собою будь-яку дозу, включаючи, але не обмежуючись перерахованим, приблизно 1 мкг/кг, 25 мкг/кг, 50 мкг/кг, 75 мкг/кг, 100 мкг/кг, 125 мкг/кг, 150 мкг/кг, 175 мкг/кг, 200 мкг/кг, 225 мкг/кг, 250 мкг/кг, 275 мкг/кг, 300 мкг/кг, 325 мкг/кг, 350 мкг/кг, 375 мкг/кг, 400 мкг/кг, 425 мкг/кг, 450 мкг/кг, 475 мкг/кг, 500 мкг/кг, 525 мкг/кг, 550 мкг/кг, 575 мкг/кг, 600 мкг/кг, 625 мкг/кг, 650 мкг/кг, 675 мкг/кг, 700 мкг/кг, 725 мкг/кг, 750 мкг/кг, 775 мкг/кг, 800 мкг/кг, 825 мкг/кг, 850 мкг/кг, 875 мкг/кг, 900 мкг/кг, 925 мкг/кг, 950 мкг/кг, 975 мкг/кг, 1 мг/кг, 2,5 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг, 35 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг, 50 мг/кг, 60 мг/кг, 70 мг/кг, 80 мг/кг, 90 мг/кг або 100 мг/кг. У певних варіантах реалізації цього винаходу GLYX-13 може бути терапевтично ефективним для лікування депресії в діапазоні доз

(наприклад, у діапазоні доз для внутрішньовенного введення) від приблизно 1 до приблизно 10 мг/кг, наприклад, від приблизно 5 до приблизно 10 мг/кг, наприклад, приблизно 1 мг/кг, приблизно 5 мг/кг або приблизно 10 мг/кг.

[0036] У деяких варіантах реалізації цього винаходу терапевтично ефективна кількість GLYX-13 для введення з метою лікування дорослої людини, наприклад, протягом індукційного періоду часу, може являти собою фіксовану дозу від приблизно 1000 мг до приблизно 200 мг, або від 900 мг до приблизно 100 мг наприклад, від приблизно 200 мг до приблизно 500 мг, наприклад, 50 мг, 100 мг, 225 мг, 250 мг, 200 мг, 300 мг, 350 мг, 450 мг, 500 мг, 600 мг, 700 мг, 750 мг, і/або 900 мг у вигляді однократної дози. Необхідно враховувати, що підтримуюча доза може бути нижчою, ніж індукційна доза.

[0037] У деяких варіантах реалізації цього винаходу кожен з доз GLYX-13, описаних у цьому документі, можна вводити не частіше ніж щодня, наприклад, через день (наприклад, кожні два дні); один раз або двічі на тиждень; один раз, двічі або тричі на тиждень; двічі або тричі на тиждень; двічі на тиждень (наприклад, кожні 3 дні, кожні 4 дні, кожні 5 днів, кожні 6 днів або, наприклад, препарат можна вводити з інтервалом між дозами від приблизно 2 до приблизно 3 днів); кожні три – чотири дні; один раз на тиждень; один раз кожні два тижні (кожні два тижні); двічі на місяць; один раз на місяць або ще рідше. У певних варіантах реалізації цього винаходу GLYX-13 вводять із частотою один раз на тиждень, двічі на тиждень, один раз кожні два тижні або в будь-якій комбінації із цих частот.

[0038] У певних варіантах реалізації цього винаходу GLYX-13 (рапастинель) вводять у діапазоні доз (наприклад, у діапазоні доз для внутрішньовенного введення) від приблизно 1 до приблизно 10 мг/кг, наприклад, від приблизно 5 до приблизно 10 мг/кг, наприклад, приблизно 1 мг/кг, приблизно 5 мг/кг або приблизно 10 мг/кг, і/або GLYX-13 вводять із частотою один раз на тиждень, один раз кожні два тижні або в будь-якій комбінації із цих частот.

[0039] Як приклад, способи лікування депресії у пацієнта, який цього потребує, можуть включати послідовне введення пацієнтові від приблизно 2,5 мг/кг до приблизно 10 мг/кг або від приблизно 5 мг/кг до приблизно 10 мг/кг GLYX-13 (або від приблизно 225 мг до приблизно 900 мг GLYX-13) протягом першого періоду часу (тобто індукційного періоду часу), і при цьому за послідовним введенням настає відсутність введення GLYX-13 протягом періоду часу відпочинку. У певних варіантах реалізації цього винаходу послідовне введення й відсутність введення повторюють щонайменше один раз (наприклад, два рази, три рази, чотири рази, п'ять разів, шість разів, сім разів, вісім разів, дев'ять разів, десять разів, одинадцять разів, дванадцять разів). У певних варіантах реалізації цього винаходу GLYX-13 вводять один раз на тиждень або один раз на два тижні протягом першого періоду часу (тобто індукційного періоду часу), який становить від приблизно трьох тижнів до приблизно дванадцяти тижнів (наприклад, послідовне введення приблизно 5 мг/кг або приблизно 10 мг/кг один раз на тиждень або один раз на два тижні протягом від трьох до дванадцяти тижнів, від п'яти до десяти тижнів, від трьох до шести тижнів, від шести до дванадцяти тижнів або більше), і при цьому період часу відпочинку становить від приблизно одного до приблизно шести тижнів (або більше), наприклад, один, два, три, чотири, п'ять, шість, сім або вісім тижнів або більше.

[0040] У деяких варіантах реалізації цього винаходу способи й схеми включають два або більше циклів лікування (наприклад, безперервних циклів), причому кожен цикл включає індукційний період часу й період часу відпочинку. Як буде зрозуміло фахівцям в цій галузі техніки, у кожному із циклів лікування можуть незалежно один від одного змінюватися дозування, частота, тривалість індукційного періоду часу, тривалість періоду часу відпочинку тощо.

[0041] Як приклад, схеми лікування депресії у пацієнта-людини можуть включати доставку в організм пацієнта GLYX-13 під час циклу лікування, причому зазначений цикл включає внутрішньовенне введення дози, що становить від приблизно 5 мг/кг до приблизно 10 мг/кг GLYX-13, один раз на тиждень або один раз на два тижні протягом циклу, що триває щонайменше чотири тижні (тобто індукційний період часу) із наступною відсутністю введення GLYX-13 протягом щонайменше одного тижня, двох тижнів, трьох тижнів, чотирьох тижнів, двох місяців або більше (період часу відпочинку). У певних варіантах реалізації цього винаходу індукційний період часу циклу включає щонайменше три щотижневі введення дози. У певних варіантах реалізації цього винаходу цикл повторюють щонайменше один раз (наприклад, два рази, три рази, чотири рази, п'ять разів, шість разів, сім разів, вісім разів, дев'ять разів, десять разів, одинадцять разів, дванадцять разів). У певних варіантах реалізації цього винаходу цикли є безперервними.

[0042] У деяких варіантах реалізації цього винаходу пацієнт (-и) може (можуть) включати, але не обмежуватись перерахованим, індивідуума (-ів), які (і) самі повідомили про наявність

одного або більше симптомів депресії; і/або (ii) у яких було діагностовано депресію (наприклад, депресію, яку не лікували, наприклад, яку не лікували протягом 4, 5, 6, 7, 8 або більше тижнів), наприклад, що одержали оцінку більше 7 балів за шкалою Гамільтона для оцінки депресії (HDRS) і/або оцінку більше 10 балів за шкалою Монтгомері — Асберга для оцінки депресії (MADRS); і/або (iii) пройшли або на цей час проходять лікування депресії із застосуванням щонайменше одного (наприклад, щонайменше двох, щонайменше трьох) іншого (-их) антидепресанту (-ів) і/або (iv) схильні до депресії або такі, що піддаються ризику розвитку депресії. У певних варіантах реалізації цього винаходу пацієнт являє собою стійкого до лікування пацієнта (наприклад, визначеного як пацієнт, який перед введенням GLYX-13 був пролікований щонайменше одним типом антидепресивного лікування або як пацієнт, який перед введенням GLYX-13 був пролікований щонайменше двома типами антидепресивного лікування).

[0043] У деяких варіантах реалізації цього винаходу депресію вибирають із групи, що складається з великого депресивного розладу, дистимічного розладу, психотичної депресії, післяпологової депресії, сезонного афективного розладу, біполярного розладу, біполярної депресії, розладу настрою, депресій, викликаних хронічними медичними станами, такими як рак або хронічний біль, хіміотерапія, хронічний стрес, посттравматичні стресові розлади й маніакально-депресивного розладу. У певних варіантах реалізації цього винаходу депресія являє собою стійку до лікування депресію.

Комбінована терапія

[0044] Цей винахід передбачає «комбіновану терапію», яка включає (але не обмежується перерахованим) спільне введення ефективної кількості GLYX-13 і одного або більше інших біологічно активних агентів (наприклад, одного або більше антидепресантів) як частини специфічної схеми лікування, призначеної для забезпечення позитивного ефекту від спільної дії цих терапевтичних агентів. Позитивний ефект комбінації включає, але не обмежується перерахованим, спільну фармакокінетичну або фармакодинамічну дію, що виникає в результаті комбінації терапевтичних агентів. Способи й схеми, описані в цьому документі, можуть додатково включати введення одного або більше інших антидепресантів у будь-який момент часу перед, під час або після будь-якого індукційного періоду часу і/або будь-якого періоду часу відпочинку. Комбінована терапія призначена для того, щоб охопити введення множини терапевтичних агентів послідовним способом, тобто введення кожного терапевтичного агента в різний час, а також введення цих терапевтичних агентів (або щонайменше двох із цих терапевтичних агентів) по суті одночасно. По суті одночасне введення може бути здійснене, наприклад, шляхом введення суб'єктові однієї таблетки, або капсули, або розчину для внутрішньовенного введення, що містить фіксоване співвідношення кожного терапевтичного агента, або шляхом введення множини одиночних таблеток, капсул або розчину для внутрішньовенного введення для кожного з терапевтичних засобів. Послідовне або по суті одночасне введення кожного терапевтичного агента може бути здійснене з використанням будь-якого відповідного шляху введення, включаючи, але не обмежуючись перерахованим, пероральні шляхи введення, внутрішньовенні шляхи введення, внутрішньом'язові шляхи введення й пряму абсорбцію через слизову оболонку тканин. Терапевтичні агенти можна вводити одним або різними шляхами введення. Наприклад, перший терапевтичний агент (наприклад, GLYX-13) із вибраної комбінації можна вводити шляхом внутрішньовенної ін'єкції, у той час як інший терапевтичний агент із цієї комбінації можна вводити перорально.

В альтернативному варіанті, наприклад, усі терапевтичні агенти можна вводити перорально або всі терапевтичні агенти можна вводити шляхом внутрішньовенної ін'єкції.

[0045] У деяких варіантах реалізації цього винаходу GLYX-13 вводять у комбінації з одним або більше видами антидепресивного лікування, такими як трициклічні антидепресанти, ІМАО, СІОЗС, СІОЗСН і інгібітори подвійного й потрійного захоплення, атипові антипсихотичні засоби й/або анксиолітичні лікарські засоби для виробництва лікарського засобу для лікування депресії, тривожного розладу і/або інших споріднених захворювань, включаючи забезпечення полегшення депресії, тривожного розладу й запобігання рецидиву депресії й тривожного розладу. Приклади лікарських засобів, які можуть бути використані в комбінації з пептидом GLYX, включають анафраніл, адапін, авентил, бупропріон, елавіл, норпрамін, памелор, пертофран, синекван, сурмонтин, тофраніл, вівактил, парнат, нардил, марплан, целекса, лексапро, лувокс, паксил, прозак, золофт, велбутрин, ефексор, ремерон, симбалта, десирел (тразодон) і людіоміл. Слід розуміти, що в деяких варіантах реалізації цього винаходу введення GLYX-13 може діяти швидше, ніж спільно введений антидепресант, і, отже, таке спільне введення (наприклад, введення GLYX-13 як невідкладного або екстреного заходу під час ініціації схеми введення іншого антидепресанту, що діє повільніше, приблизно в той самий час)

може мати особливу перевагу в поширеній ситуації, в якій другий антидепресант діє повільніше. У деяких варіантах реалізації цього винаходу GLYX-13 вводять у комбінації з одним або більше антагоністами NMDAR. У певних варіантах реалізації цього винаходу розкрити сполуку, наприклад GLYX-13, можна вводити в кількості, яка повністю виліковує або запобігає когнітивному порушенню. У деяких варіантах реалізації цього винаходу антагоніст NMDAR вибирають із групи, що складається з кетаміну, ескетаміну, мемантину, ланіцеміну (AZD6765), CERC-301, декстрометорфану, дексторфану, фенциклідину, дизоцилпіну (МК-801), амантадину, іфенпродилу й рилузолу, або їхньої фармацевтично прийнятної солі, або проліків. Також передбачаються похідні вищевказаних антагоністів NMDAR.

[0046] У цьому описі також передбачені способи лікування депресії, що включають введення GLYX-13 у комбінації з іншими немедикаментозними видами лікування (наприклад, одночасно або послідовно), такими як психотерапія, електрошокова терапія, стимуляція блукаючого нерва й/або транскраніальна магнітна стимуляція.

[0047] У певних варіантах реалізації цього винаходу пацієнтові вводять один або більше інших медикаментозних засобів (наприклад, один або більше інших антидепресантів) і/або проводять немедикаментозні види лікування перед і/або під час або після індукційного періоду часу. В інших варіантах реалізації цього винаходу пацієнтові вводять один або більше інших медикаментозних засобів (наприклад, один або більше інших антидепресантів) і/або проводять немедикаментозні види лікування під час періоду часу відпочинку. У ще інших варіантах реалізації цього винаходу пацієнтові вводять один або більше інших медикаментозних засобів (наприклад, один або більше інших антидепресантів) і/або проводять немедикаментозні види лікування перед і/або під час або після індукційного періоду часу, а також пацієнтові вводять один або більше інших медикаментозних засобів (наприклад, один або більше інших антидепресантів) і/або проводять немедикаментозні види лікування під час періоду часу відпочинку. Відповідно, слід розуміти, що пацієнт може одержувати будь-який з описаних вище медикаментозних і/або немедикаментозних видів лікування перед і/або під час будь-якого циклу лікування.

Введення й композиції

[0048] GLYX-13 і інші фармацевтичні агенти (наприклад, один або більше інших антидепресантів) згідно з цим винаходом можуть бути введені за допомогою різних засобів, залежно від їхнього передбачуваного застосування, як добре відомо в цій галузі техніки. Наприклад, якщо композиції відповідно до цього винаходу необхідно вводити перорально, їх можна приготувати у вигляді таблеток, капсул, гранул, порошків або сиропів. Альтернативно, композиції відповідно до цього винаходу можуть бути введені парентерально у вигляді ін'єкцій (внутрішньовенних, внутрішньом'язових або підшкірних), препаратів для крапельної інфузії або супозиторіїв. Для застосування шляхом введення через слизову оболонку ока, композиції відповідно до цього винаходу можуть бути приготовлені у вигляді очних крапель або очних мазей. Ці композиції можуть бути приготовлені за допомогою звичайних способів і, за бажання, композиції можуть бути змішані з будь-якою звичайною добавкою, такою як допоміжна речовина, зв'язувальна речовина, розпушувач, ковзна речовина, модифікатор лікарських речовин, солюбілізатор, суспендувач, емульгатор або агент для нанесення покриття.

[0049] У деяких варіантах реалізації цього винаходу GLYX-13, описаний у цьому документі, можна вводити пацієнтові парентерально, включаючи, але не обмежуючись перерахованим, підшкірно, внутрішньом'язово й внутрішньовенно. У деяких варіантах реалізації цього винаходу один або більше компонентів комбінацій, описаних у цьому документі, можна також вводити за допомогою повільної контрольованої внутрішньовенної інфузії або шляхом вивільнення з імплантованого пристрою.

[0050] У композиціях цього винаходу до складу рецептури композиції можуть входити змочувальні агенти, емульгатори й ковзні речовини, такі як лаурилсульфат натрію й стеарат магнію, а також барвники, протиадгезивні агенти, агенти для нанесення покриттів, підсолоджувачі, смакові речовини й ароматизатори, консерванти й антиоксиданти.

[0051] Композиції згідно з цим винаходом можуть бути придатні для перорального, місцевого (включаючи букальне й сублінгвальне), ректального, вагінального введення, введення у вигляді аерозолі й/або парентерального введення. Композиції можуть зручно мати вигляд стандартних лікарських форм і можуть бути приготовлені будь-якими способами, добре відомими фахівцям в галузі фармацевтики. Кількість композиції, яку можна об'єднати з матеріалом носія для одержання одноразової дози, змінюється залежно від особливостей суб'єкта, якого лікують, і залежно від конкретного способу введення.

[0052] Способи приготування таких композицій включають етап об'єднання композицій згідно з цим винаходом з носієм і, необов'язково, одним або більше допоміжними інгредієнтами.

Загалом, композиції одержують шляхом рівномірного й ретельного змішування агентів з рідкими носіями, або тонкодисперсними твердими носіями, або обома і потім, за необхідності, формування продукту.

[0053] Композиції, придатні для перорального введення, можуть бути представлені у формі капсул, крохмальних капсул, пігулок, таблеток, льодяників (з використанням смакоароматичної основи, звичайно сахарози, і аравійської або трагакантової камеді), порошоків, гранул, або розчину, або суспензії у водній або неводній рідині, або рідкої емульсії типу «масло у воді» або «вода в маслі», або еліксиру, або сиропу, або пастилок (з використанням інертної основи, такої як желатин і гліцерин, або сахарози й аравійської камеді), кожна з яких містить попередньо визначену кількість композиції згідно з цим винаходом як активного інгредієнта. Композиції згідно з цим винаходом можуть бути також введені у вигляді болюсу, електуарію або пасти.

[0054] У твердих лікарських формах для перорального введення (капсули, таблетки, пігулки, драже, порошки, гранули тощо) композицію згідно з цим винаходом змішують із одним або більше фармацевтично прийнятних носіїв, таких як цитрат натрію або дикальцій фосфат і/або будь-яким із наступних матеріалів: (1) наповнювачі або інертні наповнювачі, такі як крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт і/або кремнієва кислота; (2) сполучні засоби, такі як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгірати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза і/або аравійська камедь; (3) зволожуючі засоби, такі як гліцерин; (4) розпушувачі, такі як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або тапіоковий крохмаль, альгінова кислота, деякі силікати й карбонат натрію; (5) агенти, що сповільнюють розчинення, такі як парафін; (6) прискорювачі абсорбції, такі як четвертинні амонієві сполуки; (7) змочувальні агенти, такі як, наприклад, ацетиловий спирт і гліцеринмоностеарат; (8) абсорбенти, такі як каолінова й бентонітова глина; (9) ковзні речовини, такі як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію і їхні суміші; і (10) барвники. У випадку капсул, таблеток і пігулок композиції можуть також містити буферні агенти. Тверді композиції схожого типу також можуть бути використані як наповнювачі в м'яких і твердих желатинових капсулах з використанням таких допоміжних речовин, як лактоза або молочні цукри, а також високомолекулярні поліетиленгліколі тощо.

[0055] Таблетка може бути приготовлена шляхом пресування або формування, необов'язково з одним або більше допоміжних інгредієнтів. Пресовані таблетки можуть бути приготовлені з використанням сполучного засобу (наприклад, желатину або гідроксипропілметилцелюлози), ковзного засобу, інертного розріджувача, консерванта, розпушувача (наприклад, крохмальгліколяту натрію або зшиті карбоксиметилцелюлози натрію), поверхнево-активного або диспергуючого агента. Формовані таблетки можуть бути приготовлені шляхом формування у відповідній для цього машині суміші композиції згідно з цим винаходом, зволоженої інертним рідким розріджувачем. Таблетки й інші тверді лікарські форми, такі як драже, капсули, пігулки й гранули, можуть необов'язково мати надрізи або бути виготовлені з покриттями й оболонками, такими як кишковорозчинні покриття й інші покриття, добре відомі фахівцям в галузі складання рецептури фармацевтичних композицій.

[0056] Рідкі лікарські форми для перорального введення включають фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи й еліксири. На додаток до композиції згідно з цим винаходом, рідкі лікарські форми можуть містити інертні розріджувачі, звичайно використовувані в цій галузі техніки, такі як, наприклад, вода, або інші розчинники, солюбілізатори й емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етиловий ефір вугільної кислоти, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, олії (зокрема, бавовняна, арахісова, кукурудзяна, зародків рослин, маслинова, касторова й кунжутна олії), гліцерин, тетрагідрофуриловий спирт, поліетиленгліколі й складні ефіри жирних кислот і сорбітану, циклодекстрини і їхні суміші.

[0057] Суспензії, на додаток до композицій згідно з цим винаходом, можуть містити суспендуючі агенти, такі як, наприклад, етоксильовані ізостеарилові спирти, поліоксиетиленсорбіт і складні ефіри сорбітану, мікрокристалічну целюлозу, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар і трагакант, і їхні суміші.

[0058] Фармацевтичні композиції згідно з цим винаходом, придатні для парентерального введення, містять композицію згідно з цим винаходом в комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятних стерильних ізотонічних водних або неводних розчинів, дисперсій, суспензій, або емульсій, або стерильних порошоків, які можуть бути безпосередньо перед застосуванням розведені в стерильних розчинах або дисперсіях для ін'єкцій, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостатичні засоби, розчинені речовини, що роблять композицію ізотонічною з кров'ю передбачуваного реципієнта, або суспендуючі агенти, або згущувачі.

[0059] Вираз «фармацевтично або фармакологічно прийнятний» відноситься до молекулярних об'єктів і композицій, які не викликають побічних, алергічних або інших небажаних реакцій під час введення тварині або людині у відповідних випадках. Для введення людині препарати повинні відповідати вимогам до стерильності, пірогенності, загальної безпечності й стандартам чистоти відповідно до вимог Бюро стандартів біопрепаратів Управління по контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA). Термін «фармацевтично прийнятний носій» або «фармацевтично прийнятна допоміжна речовина» у контексті цього документа стосується будь-яких розчинників, дисперсійних середовищ, покриттів, ізотонічних і сповільнюючих абсорбцію агентів тощо, які підходять для фармацевтичного введення. У цій галузі техніки добре відоме застосування таких середовищ і агентів у фармацевтично активних речовинах. Комбінації, описані в цьому документі, можуть також містити інші активні сполуки, що забезпечують можливість допоміжних, додаткових або покращених терапевтичних функцій. Приклади придатних водних і неводних носіїв, які можуть бути використані у фармацевтичних композиціях згідно з цим винаходом, включають воду, етанол, поліолі (такі як гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь тощо) і їхні придатні суміші, рослинні олії, такі як маслинова олія, і придатні для ін'єкцій органічні складні ефіри, такі як етилолеат, і циклодекстрини. Належну плинність можна підтримувати, наприклад, за допомогою матеріалів покриття, таких як лецитин, зберігаючи необхідний розмір частинок у випадку дисперсій, і за допомогою використання поверхнево-активних речовин.

[0060] Описані сполуки можуть бути представлені як частина рідкої або твердої композиції, наприклад, водних або масляних суспензій, розчинів, емульсій, сиропів і/або еліксирів. Композиції можуть бути також приготовлені у вигляді сухого препарату для розведення перед використанням водою або іншим придатним носієм. Такі рідкі препарати можуть містити добавки, включаючи, але не обмежуючись перерахованим, суспендуючі агенти, емульгатори, неводні носії й консерванти. Суспендуючі агенти включають, але не обмежуються перерахованим, сироп сорбіту, метилцелюлозу, глюкозо-цукровий сироп, желатин, гідроксиетилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, гель стеарату алюмінію й гідрогенізовані харчові жири. Емульгатори включають, але не обмежуються перерахованим, лецитин, моноолеат сорбіту й аравійську камедь. Неводні носії включають, але не обмежуються ними, харчові масла, мигдальну олію, фракціоноване кокосове масло, масляні складні ефіри, пропіленгліколь і етиловий спирт. Консерванти включають, але не обмежуються перерахованим, метил- або пропіл-гідроксibenзоат і сорбінову кислоту. Передбачені сполуки також можуть бути складені для парентерального введення, включаючи, але не обмежуючись перерахованим, введення за допомогою ін'єкції або безперервної інфузії. Композиції для ін'єкцій можуть бути представлені у вигляді суспензій, розчинів або емульсій у масляних або водних носіях, і вони можуть містити допоміжні агенти, включаючи, але не обмежуючись перерахованим, суспендуючі, стабілізуючі й диспергуючі агенти. Композиція також може бути представлена у вигляді порошку для розведення відповідним носієм, включаючи, але не обмежуючись перерахованим, стерильну апірогенну воду.

[0061] Цей винахід має множину аспектів, проілюстрованих нижченаведеними необмежуваними прикладами.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1. Дослідження повторних доз.

[0062] Дослідження повторних доз проводилось у суб'єктів-людей з використанням введення додаткової дози (пацієнти в той самий час приймали інший антидепресант). Застосовували рівні дози 5 мг/кг і 10 мг/кг із введенням один раз на тиждень або один раз кожні два тижні протягом початкового періоду стабілізації, як показано на Фіг. 7A і 7B (що демонструють типовий план дослідження підтримки під час рандомізованої відміни). Розподілення суб'єктів, як показано на Фіг. 7A і 7B, було таким: 144 пацієнта, що не відповідають на терапію, і 164 пацієнта, що відповідають на терапію, причому з пацієнтів, що відповідають на терапію: 70 пацієнтів були розподілені в групу щотижневого введення дози, 36 пацієнтів були розподілені в групу введення дози один раз на два тижні, 55 пацієнтів були рандомізовані для прийому плацебо). Під час фази стабілізації більшість пацієнтів, що відповідають на терапію, ідентифікували за декількома введеними дозами, наприклад, ~ 65 % пацієнтів, що остаточно відповідають на терапію, продемонстрували відповідь після введення однієї дози, ~ 72 % пацієнтів, що остаточно відповідають на терапію, продемонстрували відповідь після введення двох доз і ~ 85 % пацієнтів, що остаточно відповідають на терапію, продемонстрували відповідь після введення трьох доз. Дослідження було замасковано для третьої сторони, яка виконувала оцінювання (HDRS-17), а групи лікування були замасковані для клініцистів (CGI-S).

[0063] На Фіг. 1 проілюстровано графік, що демонструє покращення (на основі оцінки за шкалою HDRS), досягнуті протягом індукційного періоду часу (позначений на графіку як «стабілізація»), які, як правило, зберігаються протягом періоду часу відпочинку (позначений на графіку як «рандомізована відміна»), хоча оцінки за шкалою HDRS змінювалися залежно від частоти введення дози.

[0064] На Фіг. 2 проілюстровано графік, що демонструє підмножину даних із графіка, показаного на Фіг. 1, а також демонструє дані для суб'єкта, якому відмінили введення лікарського засобу і який, вочевидь, демонструє тривалий ефект GLYX-13.

[0065] На Фіг. 3 проілюстрована серія графіків, які показують, що метапластичність GLYX-13 покращує довготривале потенціювання (ДТП) протягом 24 годин і протягом одного тижня після одноразового введення, і стійко покращує ДТП після багаторазового введення дози один раз на два тижні.

[0066] На Фіг. 4 проілюстровано графік, що демонструє покращення (на основі оцінки за шкалою Bech-6), досягнуті протягом індукційного періоду часу (позначений на графіку як «стабілізація»), які, як правило, зберігаються протягом періоду часу відпочинку (позначений на графіку як «рандомізована відміна»), хоча оцінки за шкалою Bech-6 змінювалися залежно від частоти введення дози.

[0067] На Фіг. 5 проілюстровано графік, що демонструє покращення (на основі оцінки за шкалою CGI-S), досягнуті протягом індукційного періоду часу, які, як правило, зберігаються протягом періоду часу відпочинку (позначений на графіку як «7-й тиждень» і «13-й тиждень»), хоча оцінки за шкалою CGI-S змінювалися залежно від частоти введення дози.

[0068] На Фіг. 6 проілюстровано графік, який демонструє, що після вимушеного рецидиву ефективність GLYX-13 була відновлена. Перехресні дослідження повторних доз демонструють повторну відповідь на GLYX-13 і рецидиви під час застосування плацебо.

[0069] Це дослідження показує, що введення повторних доз GLYX-13 призводить до тривалої ефективності, не викликаючи значних побічних ефектів і появи непереносимості після повторного введення дози. Після вимушеного рецидиву ефективність була відновлена, причому перехресні дослідження повторних доз демонструють повторну відповідь на GLYX-13 і розвинення рецидивів під час застосування плацебо, при цьому приблизно у 53 % суб'єктів було досягнуто клінічну відповідь. Приблизно у двох третин пацієнтів, що відповідають на лікування, швидко виник рецидив на ранніх стадіях лікування, і відповідь стала тривалою після введення повторних доз. Приблизно в одній третині пацієнтів, що відповідають на лікування, рецидив виникав повільніше, навіть під час ранньої стадії лікування. Як «осліплена» третя сторона, що виконувала оцінювання (HDRS-17), так і клініцисти, для яких були замасковані групи лікування, поставили однакові відносні оцінки ефективності.

[0070] Приклад 2. Дослідження повторних доз.

[0071] Дослідження повторних доз, відображене в Прикладі 1, проводилось у суб'єктів-людей з використанням введення додаткової дози (пацієнти в той самий час приймали інший антидепресант).

[0072] Способи. GLYX-13 вводили протягом 12 тижнів суб'єктам, які неадекватно відповіли на лікування іншим антидепресантом. Протягом усього ходу дослідження суб'єкти продовжували прийом іншого антидепресанту. Дослідження складалося із трьох частин. Суб'єктів рандомізували для прийому протягом перших 6 тижнів препарату GLYX-13 у дозі 5 мг/кг в/в або 10 мг/кг в/в. Суб'єкти щотижня відвідували клініку. Якщо у суб'єктів досягалася клінічна відповідь на введення на попередньому тижні GLYX-13 (зниження оцінки за шкалою HDRS-17 на ≥ 50 % у порівнянні з вихідним рівнем), їм вводили один раз на тиждень плацебо до настання рецидиву (зниження оцінки за шкалою HDRS-17 на < 50 % у порівнянні з вихідним рівнем). На 6-му тижні оцінки суб'єкти, які досягли відповіді на GLYX-13, в один із візитів були розподілені в групу введення дози один раз на тиждень або один раз на два тижні на основі тривалості часу до настання рецидиву в період введення плацебо, і рандомізовані для продовження прийому GLYX-13 або плацебо (рандомізована відміна) у наступні 6 тижнів введення препарату. Наприкінці періоду рандомізованої відміни суб'єкти одержували ін'єкції плацебо протягом 4 тижнів. Для суб'єктів лікування було замасковано. Оцінювання виконувала третя сторона, для якої вид лікування й протокол були замасковані. Лікувальну дозу й інтервал її введення розраховували за допомогою інтерактивної онлайн системи реагування на основі математичного алгоритму; для персоналу дослідницького центру лікування було замасковано.

[0073] Із усіх суб'єктів 67 % склали жінки, 33 % — чоловіки, середній вік учасників становив 50 років, медіанна тривалість діагностованого великого депресивного розладу становила 18 років. Оцінка за шкалою HDRS-17 на вихідному рівні в групах становила 23,2–24,1 бала. Протягом 6 тижнів (період часу введення адаптивної дози) 53 % із 368 суб'єктів досягли

відповіді. Приблизно у 67 % суб'єктів, що відповідають на лікування, рецидив відбувся у межах 2 тижнів після припинення введення GLYX-13, і їм призначили введення дози один раз на тиждень протягом періоду рандомізованої відміни, у той час як у 33 % суб'єктів рецидив розвивався повільніше, і їм було призначено введення дози один раз на два тижні. Наприкінці періоду рандомізованої відміни 65 % суб'єктів, що одержували дози GLYX-13 один раз на два тижні, досягли відповіді, а 45 % досягли ремісії (визначається як оцінка за шкалою HDRS ≤ 7 балів). Відсоткова частка суб'єктів, які досягли ремісії в групі введення дози 5 мг/кг один раз на тиждень статистично не відрізнялася від груп введення дози один раз на два тижні, тоді як лише 42 % суб'єктів, що одержували препарат у дозі 10 мг/кг один раз на тиждень досягли ремісії. Дослідники в центрах, для яких групи лікування й рівень дози були замасковані, також оцінювали досліджуваних суб'єктів із використанням шкали загального клінічного враження про тяжкість захворювання (CGI-S). Оцінка за шкалою загального клінічного враження про покращення захворювання (CGI-I) на вихідному рівні в групах склала 4,3–4,6 бала. Наприкінці періоду рандомізованої відміни оцінки за шкалою CGI-I зменшилися на $2,5 \pm 0,12$ бала в групах введення препарату один раз на два тижні, на $2,5 + 0,14$ бала в групі введення дози 5 мг/кг в/в один раз на тиждень, але лише на $1,6 \pm 0,15$ бала в групі введення дози 10 мг/кг в/в. Оцінки за шкалою HDRS-17 не повернулися до вихідного рівня у суб'єктів, рандомізованих у групу прийому плацебо, протягом другого 6-тижневого періоду й протягом фази вимивання, яка тривала 4 тижні після фази рандомізованої відміни. Оцінки за шкалою HDRS-17 залишилися на низькому рівні у суб'єктів, що одержували GLYX-13, а також у суб'єктів, що одержували плацебо. Таким чином, у суб'єктів, що одержували плацебо протягом 10 тижнів після досягнення відповіді на GLYX-13, підтримувалися низькі оцінки за шкалою HDRS-17.

[0074] Додаткове введення GLYX-13 призвело до зниження оцінок за шкалою HDRS-17 у суб'єктів з великим депресивним розладом, які неадекватно відгукнулися на введення іншого антидепресанту. Після введення перших декількох доз відбувся рецидив реакції протягом тижня або більше, але протягом продовження лікування спостерігалось поступове зниження оцінки HDRS-17 у відповідь на кожну дозу GLYX-13 так, що в наступні 6 тижнів введення дози у пацієнтів, що відповідають на лікування, оцінки зменшилися з $23,5 \pm 0,34$ бала на вихідному рівні до $10,3 \pm 0,65$ бала. Максимальне зниження оцінок за шкалою HDRS-17 у всіх групах дозування було очевидним до 10-го тижня (3-й тиждень рандомізованої відміни). Після 6 тижнів введення дози препарату відміна GLYX-13 не була пов'язана з поверненням оцінок за шкалою HDRS-17 до вихідного рівня протягом періоду тривалістю до 10 тижнів.

[0075] Усі дані представлені у вигляді середнього значення \pm СПС (стандартна помилка середнього). Ці дослідження аналізують за допомогою двофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Це дозволяє визначити основний ефект лікарської терапії, основний ефект мети, а також взаємодії між лікарською терапією й дослідженням об'єкта. За умови виявлення значного ефекту проводиться подальший ретроспективний аналіз із використанням t-критерію Стюдента для порівняння часу, витраченого на дослідження нового й знайомого об'єкта. Первинною кінцевою точкою є індекс дискримінації (ІД). Дані ІД (новий – знайомий / новий + знайомий) аналізували з використанням однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA з наступним виконанням тесту Бонфероні (за умови виявленні істотного ефекту в аналізі ANOVA).

[0076] Фахівці в цій галузі техніки розуміють або зможуть визначити множину еквівалентів конкретних варіантів реалізації винаходу, описаних у цьому документі, із застосуванням не більше ніж стандартних експериментів. Мається на увазі, що такі еквіваленти включені в об'єм нижченаведеної формули винаходу.

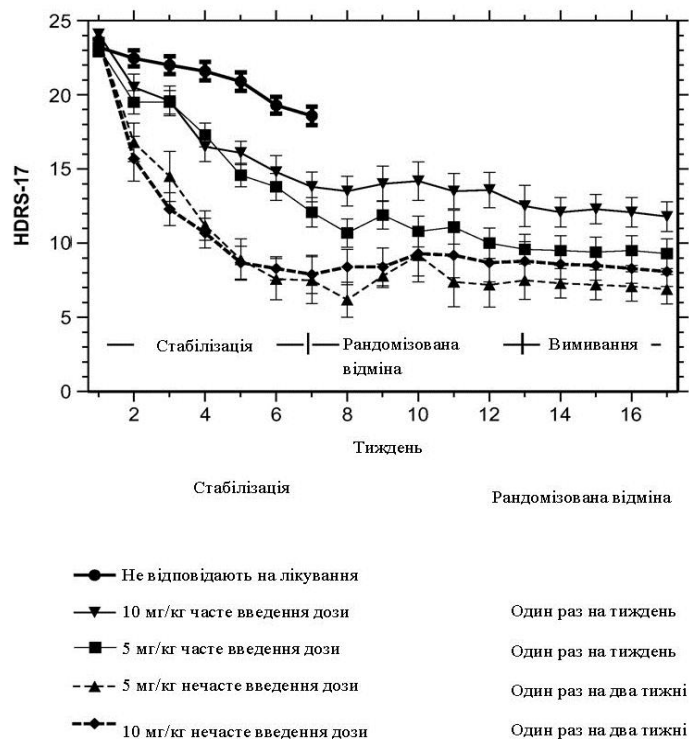
[0077] Таким чином, повний зміст усіх патентів, опублікованих патентних заявок, веб-сайтів і інших посилань, наведених у цьому описі, спеціально включено в цей документ у повному обсязі шляхом посилання.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб стабілізації стану пацієнта, який одержує лікування від депресії, що включає внутрішньовенне введення пацієнтові ефективної кількості композиції, яка містить GLYX-13, причому зазначену композицію вводять пацієнтові з частотою один раз на два тижні протягом індукційного періоду часу і причому пацієнтові, що одержує лікування від депресії, вводять інший антидепресант без досягнення повної відповіді на лікування під час проведення монотерапії згаданим іншим антидепресантом.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що індукційний період часу становить від приблизно п'яти тижнів до приблизно восьми тижнів або від приблизно трьох тижнів до приблизно дванадцяти тижнів, або більше.

3. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що індукційний період часу становить приблизно шість тижнів.
4. Спосіб за будь-яким із пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що після індукційного періоду часу пацієнтові не вводять композицію, що містить GLYX-13, протягом періоду часу відпочинку.
5. Спосіб за п. 4, який **відрізняється** тим, що під час періоду часу відпочинку пацієнтові вводять згаданий інший антидепресант.
6. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що індукційний період часу становить три тижні, чотири тижні, п'ять тижнів, два місяці або більше.
7. Спосіб за будь-яким із пп. 4-6, який **відрізняється** тим, що протягом періоду часу відпочинку у пацієнта по суті підтримується покращення симптомів депресії в порівнянні з покращенням, досягнутим після індукційного періоду часу, як показано за результатами оцінки за шкалою HDRS-17.
8. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що завдяки введенню згаданого іншого антидепресанту, протягом періоду часу відпочинку у пацієнта по суті підтримується покращення симптомів депресії в порівнянні з покращенням, досягнутим після індукційного періоду часу, як показано за результатами оцінки за шкалою HDRS-17.
9. Спосіб за будь-яким із пп. 4-8, який **відрізняється** тим, що протягом періоду часу відпочинку оцінка за шкалою HDRS-17 у пацієнта становить приблизно 7 балів або менше.
10. Спосіб за будь-яким із пп. 4-6, який **відрізняється** тим, що протягом періоду часу відпочинку у пацієнта по суті підтримується покращення симптомів депресії в порівнянні з покращенням, досягнутим після індукційного періоду часу, як показано за результатами оцінки за шкалою MADRS.
11. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що протягом періоду часу відпочинку оцінка за шкалою MADRS у пацієнта становить приблизно 10 балів або менше.
12. Спосіб за будь-яким із пп. 6-11, який **відрізняється** тим, що відразу після індукційного періоду й протягом періоду часу відпочинку у пацієнта підтримується зменшення симптомів депресії, що дорівнює приблизно 50 % або менше.
13. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що перед, під час або після індукційного періоду пацієнтові також вводять інший антидепресант.



Фіг. 1

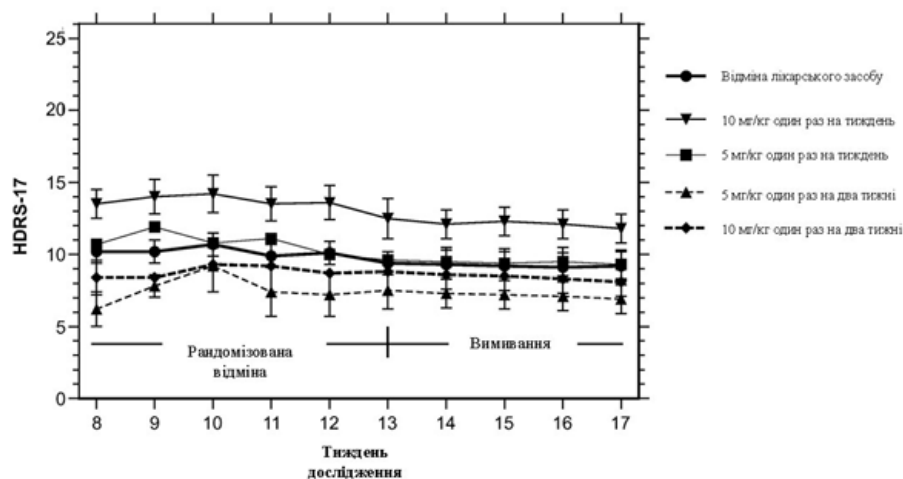


Fig. 2

Метапластичність GLYX-13 покращує ДТП протягом 24 годин і 1 тижня після одноразового введення і стійко покращує ДТП після багаторазового введення дози один раз на два тижні

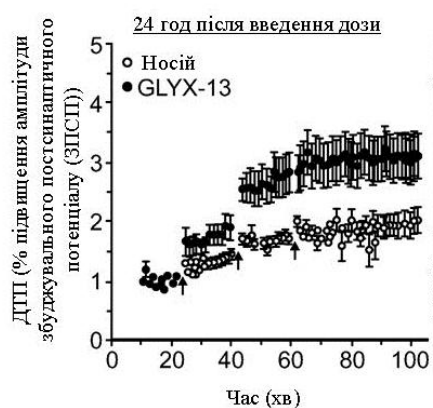


Fig. 3A

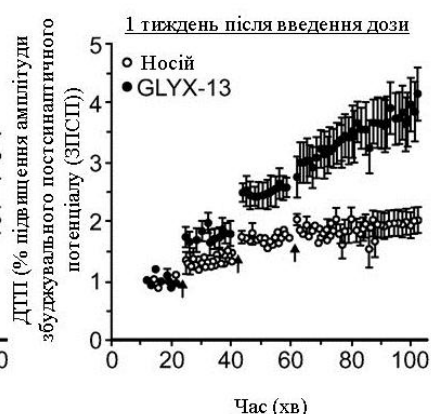


Fig. 3B

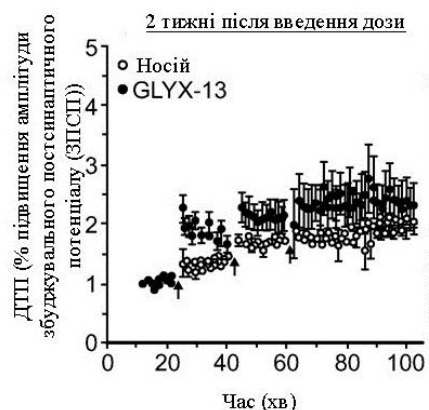


Fig. 3C

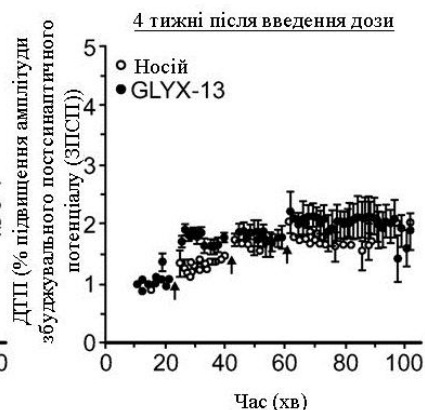
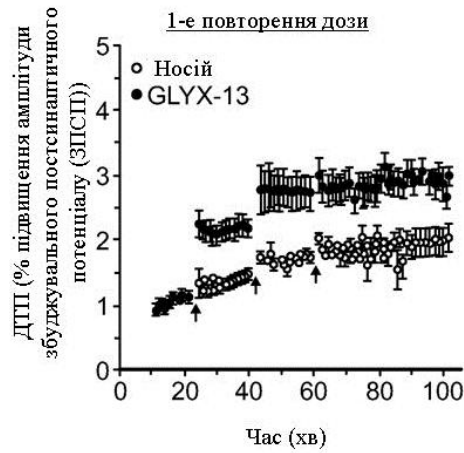
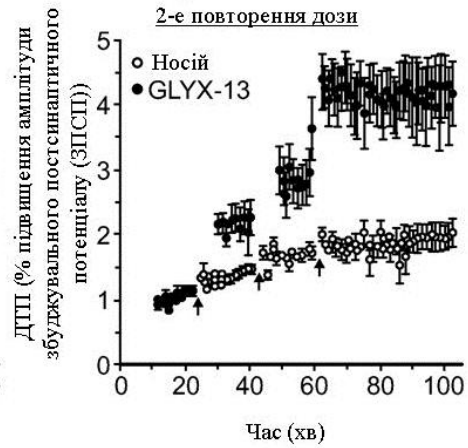


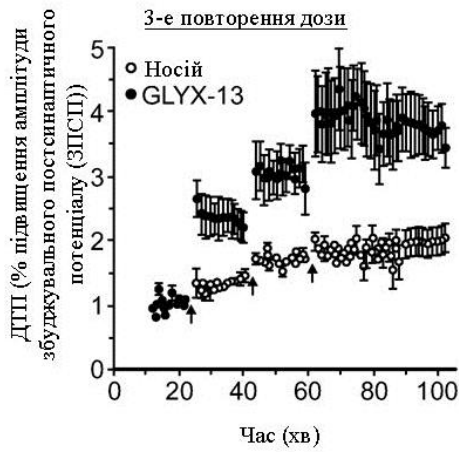
Fig. 3D



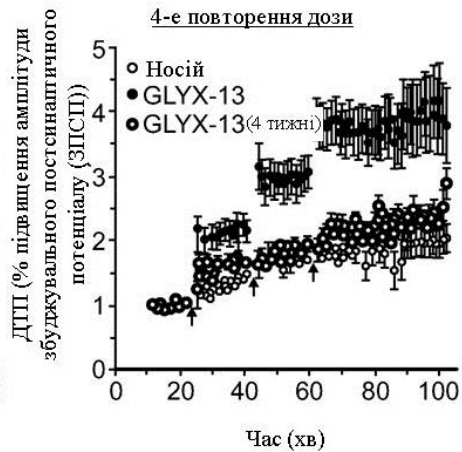
Фіг. 3Е



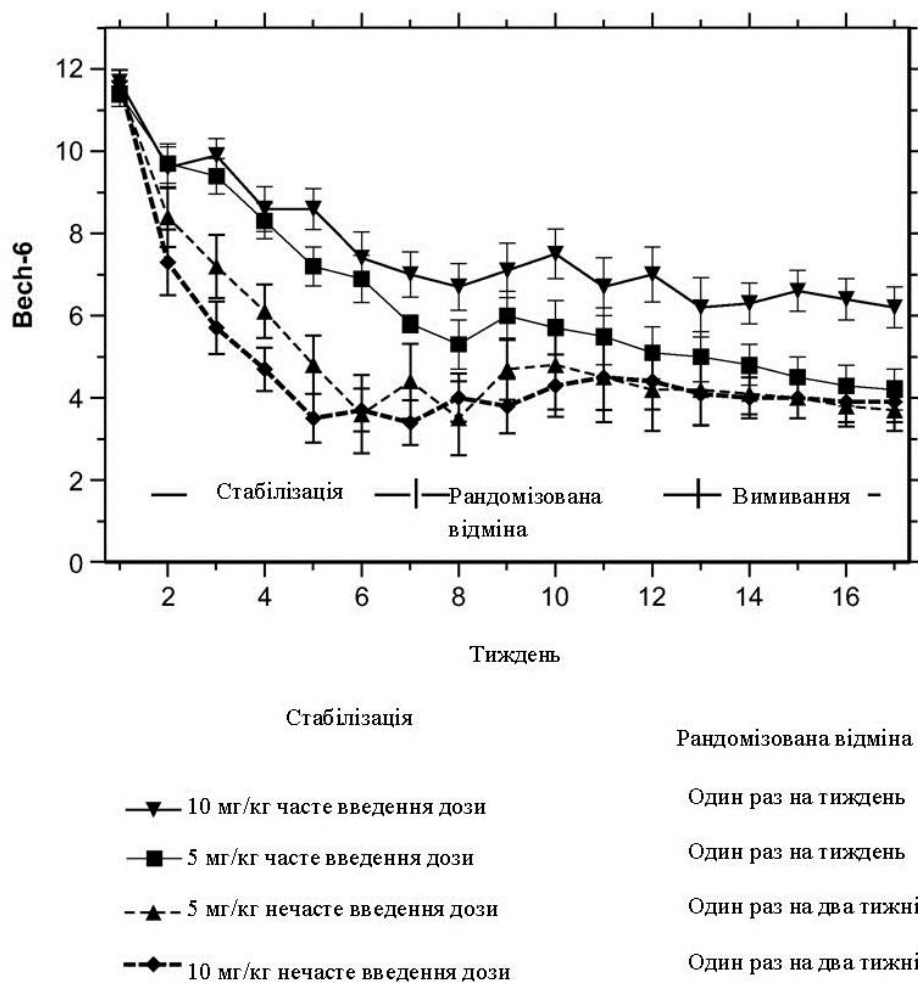
Фіг. 3F



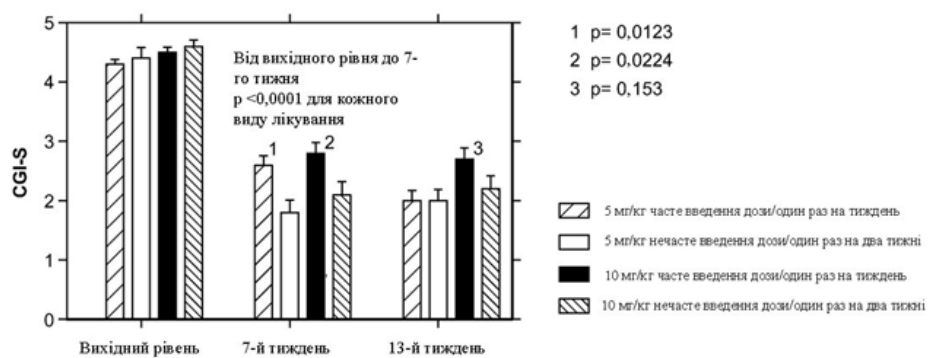
Фіг. 3G



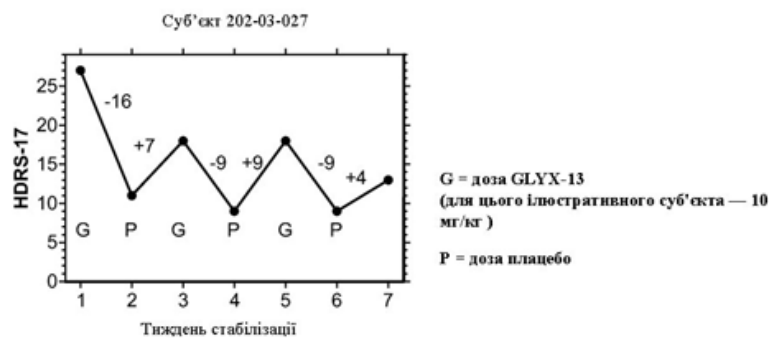
Фіг. 3H



Фіг. 4



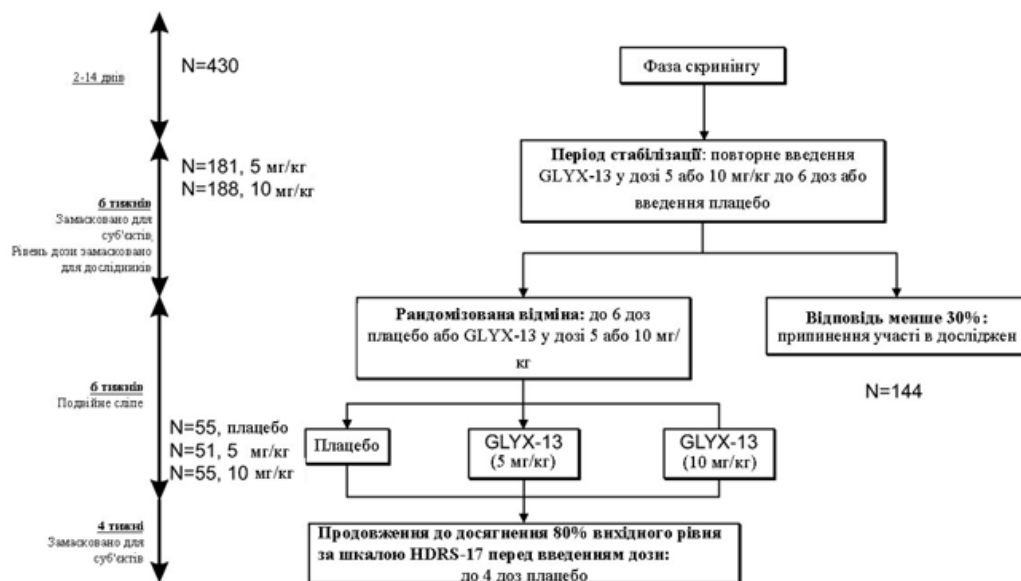
Фіг. 5



Розподілений Рандомізований Відмін	Зміна після GLYX-13	Зміна після плацебо	P-значення	Середня кількість доз GLYX-13
5 мг/кг один раз на тиждень	-2.4 ± 0.9	+4.0 ± 2.2	0.003	4
10 мг/кг один раз на тиждень	-2.2 ± 0.5	+4.1 ± 1.5	0.0002	4
5 мг/кг один раз на два тижні	-3.6 ± 1.9	+0.8 ± 0.3	0.04	2
10 мг/кг один раз на два тижні	-3.4 ± 1.8	+0.7 ± 0.3	0.03	2
Усі, що відповідають на лікування	-2.8 ± 1.1	+3.1 ± 2.0	0.03	4

Категоріальний аналіз
p < 0,0001

Фіг. 6



Фіг. 7A

