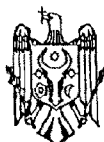




MD/EP 3426251 T2 2022.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3426251 (13) T2

(51) Int. Cl.: **A61K 45/06** (2006.01.01)
A61K 9/00 (2006.01.01)
A61K 9/10 (2006.01.01)
A61K 47/38 (2006.01.01)
A61K 9/20 (2006.01.01)
A61K 31/506 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2019 0089 (22) Data de depozit: 2017.03.09 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 17764092.7, 2017.03.09 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3426251, 2019.01.16 (31) Numărul cererii prioritare: 201662306487 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2016.03.10 (33) Țara cererii prioritare: US	(49) Data publicării traducerii fascicului de brevet european validat: BOPI nr. 09/2022, 2022.09.30 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 16/2022, 2022.04.20 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 02/2019, 2019.02.28
(71) Solicitant: JANSSEN PHARMACEUTICA NV, BE (72) Inventatori: KENT Justine M., US; DREVETS Wayne C., US; DE BOER Peter, BE (73) Titular: JANSSEN PHARMACEUTICA NV, BE (74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru	

(54) Metode de tratament al depresiei utilizând antagoniști ai receptorului orexină-2

(57) Rezumat:

1

Prezenta divulgare se referă la, printre altele, metode de tratament al unui subiect care suferă de, sau este diagnosticat cu depresie, cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de un astfel de tratament al unei cantități eficiente dintr-un compus cu formula (I), sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R1 până la R4 sunt descriși în

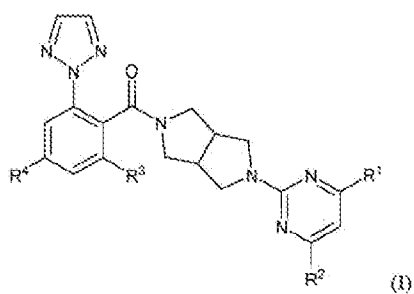
2

acest document și în care compusul este administrat înainte de adormire.

Revendicări: 27

Figuri: 16

MD/EP 3426251 T2 2022.09.30



(54) Methods of treating depression using orexin-2 receptor antagonists

(57) Abstract:

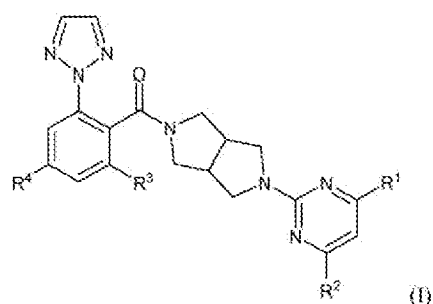
1

The present disclosure is directed to, inter alia, methods of treating a subject suffering from or diagnosed with depression, comprising administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R1 to R4 are described herein and wherein the compound is administered prior to sleep.

Claims: 27

Fig.: 16

2



Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****DOMENIUL TEHNIC**

Prezenta divulgare, care este definită prin revendicări, este direcționată către, printre altele, metode pentru tratamentul depresiei. Referirile la metodele de tratament din paragrafele ulterioare ale acestei descrieri trebuie să fie interpretate ca referiri la compuși, compozițiile farmaceutice și medicamentele din prezenta invenție pentru utilizare într-o metodă pentru tratamentul corpului uman (sau animal) prin terapie.

FUNDAL

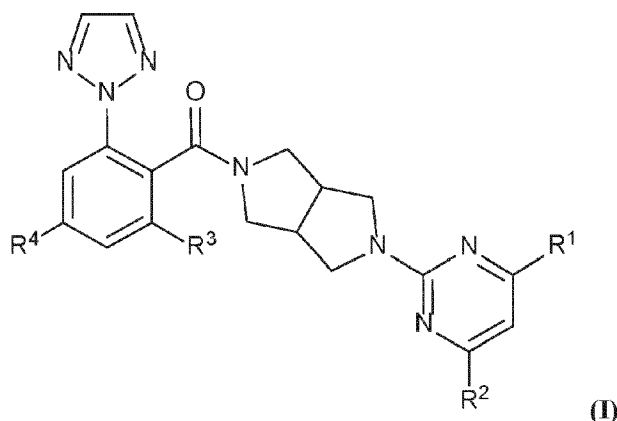
Orexinele (cunoscute de asemenea ca hipocretine) sunt neuropeptide exprimate de neuroni în zona perifornică, hipotalamusul dorsomedial și hipotalamusul lateral (de Lecea și colab., 1998; Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 95, 322-327; Sakurai și colab, 1998, Cell 92, 573-585). Neuronii orexinergici se proiectează în multe zone ale creierului incluzând alți nuclei hipotalamici, linia mediană a talamusului paraventricular, nucleii trunchiului cerebral, zona tegmentală ventrală și învelișul nucleului accumbens. (Peyron și colab., 1998, J. Neurosci. 18, 9996-10016) Neuropeptidele orexine, clasificate fie ca orexină-A sau fie ca orexină-B, se leagă la șapte receptori transmembranari cuplați cu proteina G orexină-1 (OX1R) și orexină-2 (OX2R) (de Lecea și colab., 1998; Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 95, 322-327; Sakurai și colab, 1998, Cell 92, 573-585). În timp ce orexina-A este non-selectivă pentru OX1R și OX2R, orexina-B prezintă afinitate mai ridicată pentru OX2R (Sakurai și colab, 1998, Cell 92, 573-585). Antagoniștii receptorului de orexină sunt clasificați ca antagoniști ai receptorului singur (SORA) sau ai receptorului dual (DORA) de orexină.

Neuronii orexinergici hipotalamici care exprimă descărcarea în timpul trezirii active, sunt virtual tăcuți în timpul somnului fără mișcări oculare rapide și prezintă descărcări tranzitorii în timpul somnului cu mișcări oculare rapide (Lee, 2005, J. Neuroscience 25(8): 6716 - 6720; Takahashi, 2008, Neuroscience, 153: 860 - 870). Acest tipar de activitate susține ideea că orexinele sunt peptide endogene, potente, care promovează trezirea (veghea). Studiile care utilizează înregistrări cu o singură unitate, arată de asemenea că neuronii care conțin OX sunt preferențial activați în timpul comportamentelor apetitive de recompensare (Hassani și colab., 2016, J Neuroscience 36(5): 1747-1757). Totuși, se presupune de asemenea că orexinele joacă un rol în trezirea excesivă (de exemplu hipervigilență, anxietate, tensiune somatică, agitare și/sau reflectare excesivă) care are loc în subseturile de pacienți cu tulburări de dispoziție. Până în prezent, se crede că activitatea antidepressivă intrinsecă a unui antagonist OX2 selectiv nu a fost explorată clinic. A1 al US2014171430 descrie „*compuși octahidropirolo[3,4-c]pirol disubstituiți, care sunt utili ca modulatori ai receptorului de orexină. Astfel de compuși pot fi utili în compoziții farmaceutice și metode pentru tratamentul stărilor de boală, tulburărilor, și afecțiunilor mediate de activitatea orexinei, cum ar fi insomnia*”. Descriere modificată pentru AR1.

Așa cum este cunoscut în domeniu, îmbunătățirea semnificativă clinic în simptomele de depresie la subiecții diagnosticați cu Tulburare Depresivă Majoră (MDD) poate dura 4-6 săptămâni după inițierea tratamentului cu antidepressivele disponibile în prezent. Prin urmare, nu este de așteptat ca subiecții cu MDD să beneficieze de perioade mai scurte de terapie antidepressivă, în special de 2 săptămâni sau mai puțin. Rămâne prin urmare o mare, necesitate medicală neîndeplinită de a furniza un tratament eficient pentru depresie.

REZUMAT

Invenția este definită prin revendicări. Într-un aspect, este furnizat un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau hidrat al acestuia, pentru utilizare în metodele pentru tratarea depresiei. Aceste metode cuprind administrarea la un subiect care are nevoie de un astfel de tratament a unei cantități eficiente dintr-un compus cu formula (I), sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic sau hidrat al acestuia, în care R¹-R⁴ sunt definite aici, și în care compusul cu formula (I) este administrat înainte de somn.



Într-o realizare, compusul cu formula (I) pentru utilizare în conformitate cu metodele descrise aici nu suferă, sau nu este diagnosticat cu o tulburare de insomnie.

Într-o realizare, compusul cu formula (I) pentru utilizare în conformitate cu metodele descrise aici este administrat noaptea.

SCURTĂ DESCRIERE A FIGURILOR

Prezenta divulgare poate fi înțeleasă mai ușor prin referință la următoarea descriere detaliată luată în legătură cu figurile și exemplele însoțitoare, care formează o parte din această divulgare. Trebuie să se înțeleagă că această divulgare nu este limitată la dispozitivele specifice, metodele, aplicațiile, condițiile sau parametrii descrise și/sau arătate aici, și că terminologia utilizată aici este în scopul de a descrie realizări particulare numai cu titlu de exemplu și nu intenționează să fie limitativă pentru invenția revendicată. De asemenea, așa cum s-a utilizat în specificație incluzând revendicările anexate, formele la singular „o”, „un”, și forma articulată includ pluralul, și referința la o valoare numerică particulară include cel puțin acea valoare particulară, în afară de cazul când contextul dictează clar altfel. Când este exprimat un interval de valori, o altă realizare include de la o valoare particulară și/sau la cealaltă valoare particulară. În mod similar, când valorile sunt exprimate ca aproximări, prin utilizarea antecedentului „aproximativ”, se va înțelege că valoarea particulară formează o altă realizare. Toate intervalele sunt inclusive și combinabile.

Rezumatul, precum și următoarea descriere detaliată, sunt înțelese mai bine când sunt citite în conjuncție cu figurile anexate:

Figurile 1-2 sunt profilele medii ale concentrației de plasmă în timp pentru formulări de [5(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-hexahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-il]-(2-fluoro-2-[1,2,3] triazol-2-il-fenil)-metanonă (Compus A).

Figurile 3-8 sunt profilele compozite ale concentrației de plasmă în timp pentru formulările Compusului A.

Figurile 9-11 sunt parametrii farmacocinetici ai plasmelor individuale și medii versus graficele de tratament pentru formulările Compusului A.

FIG. 12 este un grafic liniar al timpului (min) din momentul stingerii luminii la 10 minute de somn vs. modificarea față de linia de bază în ziua 10/11.

FIG. 13 este un grafic liniar al timpului (min) total de somn vs. modificarea față de linia de bază în ziua 10/11.

FIG. 14 este un grafic liniar al modificării latenței la somnul persistent (LPS) al scorului pe Scara de Notare a Depresiei Hamilton (HAM-D₆) față de linia de bază în ziua 10/11 vs. modificarea HAM-D₆ față de linia de bază în ziua 11.

FIG. 15 este un grafic liniar al modificării timpului total de somn (TST) a scorului HAM-D₆ față de linia de bază în ziua 10/11 vs. modificarea scorului HAM-D₆ față de linia de bază în ziua 11.

FIG. 16 este un grafic al fluxului de proces referitor la prepararea tabletelor utilizate aici.

DESCRIERE DETALIATĂ A REALIZĂRILOR ILUSTRATIVE

I. Definiții

Termenul „depresie” include tulburare depresivă majoră, tulburare depresivă persistentă, depresie asociată cu tulburare bipolară (depresie bipolară aka), tulburare afectivă sezonieră, depresie psihotică, depresie postpartum, tulburare disforică premenstruală, depresie situațională, anhedonie, melancolie, depresie a vârstei mijlocii, depresie a vârstei înaintate, depresie din cauza factorilor de stres identificabili, depresie rezistentă la tratament, sau combinații ale acestora. În anumite realizări, depresia este tulburare depresivă majoră. În alte realizări, tulburarea depresivă majoră este cu caracteristici melancolice sau de suferință anxioasă.

Metodele descrise aici sunt utile în tratamentul simptomelor de bază (sau psihice) ale depresiei. Aceste simptome includ dispoziția depresivă și pierderea de interes sau plăcere în aproape toate activitățile.

Termenul „debut al somnului” se referă la trecerea de la starea de veghe la somnul fără mișcare oculară rapidă (NREM); și „somnul” se referă în general la somnul fără mișcare oculară rapidă (NREM) sau la somnul cu mișcare oculară rapidă (REM).

Termenul „veghe” descrie o stare de alertă rezonabilă de conștiență caracterizată prin unde alfa și beta cum sunt detectate prin electroencefalogramă, mișcări oculare rapide voluntare și/sau clipirea ochilor. În alte realizări, o stare de veghe poate fi caracterizată ca absența somnului NREM sau REM.

Termenul „noapte” include perioada de timp de la apusul soarelui până la răsărit, care apare o dată la fiecare douăzeci și patru de ore. În unele realizări, noaptea se referă la un interval de timp într-o perioadă de douăzeci și patru de ore dintr-o zi care precede somnul de către un subiect.

O „tulburare de insomnie” se referă la un diagnostic care utilizează criteriile găsite în a cincea ediție a Asociației Psihiatrilor Americani a Manualului de Diagnostic și Statistică de Tulburări Mentale (DSM-V) și în a treia ediție a Clasificării Internaționale a Tulburărilor de Somn a Organizației Mondiale a Sănătății (ICSD-3). În unele realizări, o „tulburare de insomnie” include dificultatea de a iniția sau menține somnul și trezirea prea devreme și/sau de a obține un somn nerecuperator, unde dificultatea somnului conduce la unele forme de afectare în timpul zilei.

Unele din expresiile cantitative date aici nu sunt calificate cu termenul „aproximativ”. Se înțelege că indiferent dacă termenul „aproximativ” este utilizat explicit sau nu, fiecare cantitate dată aici este înțeleasă că se referă la valoarea dată actuală, și este de asemenea înțeleasă că se referă la aproximarea unei astfel de valori date care ar fi dedusă rezonabil pe baza calificării obișnuite în domeniu, incluzând aproximări datorate condițiilor experimentale și/sau de măsurare pentru o astfel de valoare dată.

Așa cum s-a utilizat în acest document, în afară de cazul când s-a notat altfel, termenii „tratare”, „tratament” și alții asemenea, vor include managementul și îngrijirea unui subiect sau pacient (preferabil mamifer, mai preferabil om) în scopul combaterii unei boli, afecțiuni, sau tulburări și includ administrarea dintr-un compus descris aici pentru a preveni debutul simptomelor sau complicațiilor, atenuarea simptomelor sau complicațiilor, sau eliminarea bolii, afecțiunii, sau tulburării. În mod similar, „tratament” este utilizat pentru a cuprinde (a) reducerea în frecvența unuia sau mai multor simptome; (b) reducerea în severitate a unuia sau mai multor simptome; (c) întârzierea sau evitarea dezvoltării de simptome suplimentare; și/sau (d) întârzierea sau evitarea dezvoltării tulburării sau afecțiunii, sau a oricărei combinații a acestora.

Așa cum s-a utilizat în acest document, în afară de cazul când s-a notat altfel, termenii „subiect” și „pacient” pot fi utilizați interschimbabil și se referă la un animal, preferabil un mamifer, cel mai preferabil un om, care a fost obiectul tratamentului, observării sau experimentului. În unele realizări, subiectul sau pacientul a experimentat și/sau a prezentat cel puțin un simptom al bolii sau tulburării ce urmează să fie tratată și/sau prevenită. O persoană calificată în domeniu va recunoaște în plus că metodele de tratament sunt direcționate spre subiecți sau pacienți care au nevoie de un astfel de regim de tratament, prevenire sau dozare, mai special la subiecții sau pacienții diagnosticați cu, sau care prezintă cel puțin un simptom de depresie (preferabil, îndeplinind criteriile pentru tulburare depresivă majoră sau episodică) indiferent de tipul sau cauza de bază. În alte realizări, subiectul nu suferă de, sau nu este diagnosticat cu o tulburare de insomnie.

O persoană calificată în domeniu va recunoaște că unde sunt descrise metode de prevenire, un subiect care are nevoie de acestea (adică un subiect care are nevoie de prevenire) va include orice subiect care a experimentat sau a prezentat cel puțin un simptom al tulburării, bolii sau afecțiunii ce trebuie să fie prevenită. În plus, un subiect care are nevoie de aceasta poate fi suplimentar un subiect (preferabil un mamifer, mai preferabil un om) care nu a prezentat nici un simptom al tulburării, bolii sau afecțiunii care trebuie să fie prevenită, dar care a fost considerat de către un medic, clinician sau alt profesionist medical ca fiind cu risc de a dezvolta respectiva tulburare, boală sau afecțiune. De exemplu, subiectul poate fi considerat cu risc de a avea noi episoade de depresie (și prin urmare are nevoie de prevenție secundară sau tratament preventiv) ca o consecință a istoricului medical al subiectului, incluzând, dar fără a se limita la, istoricul familial, predispoziție, tulburări sau afecțiuni coexistente (comorbiditate), testare genetică, și altele asemenea.

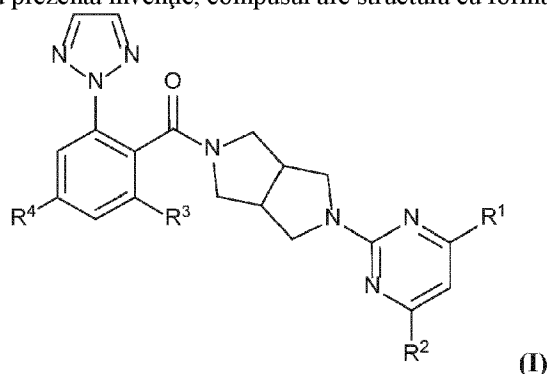
În plus, unele din expresiile cantitative de aici sunt enumerate ca interval de la aproximativ valoarea X până la aproximativ valoarea Y. Se înțelege că unde este enumerat un interval, intervalul nu este limitat la limitele superioară și inferioară enumerate, ci mai degrabă include întregul interval de la aproximativ valoarea X până la aproximativ valoarea Y, sau orice valoare sau interval de valori din acesta.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenii „incluzând”, „conținând” și „cuprinzând” sunt utilizați aici în sensul lor deschis, nelimitativ.

II. Compuși

Cum s-a discutat mai sus, compușii descriși aici sunt antagoniști de orexină-2 și pot fi utilizați în tratamentul depresiei. În unele realizări, compușii sunt administrați astfel încât ei au un timp până la concentrația maximă în plasmă de mai puțin de aproximativ 3 ore, mai puțin de aproximativ 2 ore, și preferabil mai puțin de aproximativ 1 oră, adică, mai puțin de aproximativ 45 minute, mai puțin de aproximativ 30 minute, mai puțin de aproximativ 15 minute, printre altele. În alte realizări, compusul are o perioadă de înjumătățire a eliminării de aproximativ 4 ore și de obicei mai puțin de aproximativ 4 ore. De exemplu, anumiți compuși din prezenta divulgare au o perioadă de înjumătățire de aproximativ 2 până la aproximativ 3 ore, *de exemplu*, aproximativ 2 ore, aproximativ 2,1 ore, aproximativ 2,2 ore, aproximativ 2,3 ore, aproximativ 2,4 ore, aproximativ 2,5 ore, aproximativ 2,6 ore, aproximativ 2,7 ore, aproximativ 2,8 ore, sau aproximativ 2,9 ore până la aproximativ 3 ore. Dată fiind perioada scurtă de înjumătățire, cantitatea compusului rămasă la subiect după trezire este de obicei sub pragul necesar pentru efectul farmacodinamic. De exemplu, compușii din prezenta divulgare au de obicei un efect farmacodinamic de la un nivel de dozare mai mare de aproximativ 5 mg.

În conformitate cu prezenta invenție, compusul are structura cu formula (I):



R^1 este alchil C_{1-4} . În unele realizări, R^1 este CH_3 .

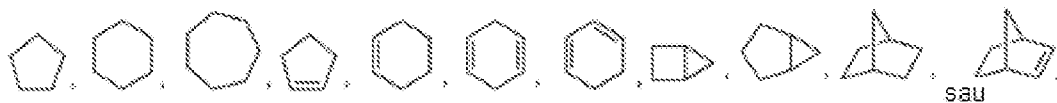
R^2 este alchil C_{1-4} . În unele realizări, R^2 este CH_3 .

R^3 este H sau halogen. În unele realizări, R^3 este halogen. În alte realizări, R^3 este fluor. În alte realizări, R^3 este H.

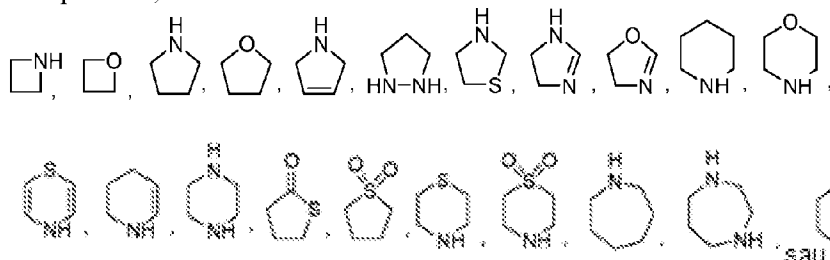
R^4 este H sau alcoxi C_{1-4} . În unele realizări, R^4 este H. În alte realizări, R^4 este alcoxi C_{1-4} . În alte realizări, R^4 este metoxi.

„Alchil” se referă la o grupare alchil cu catenă liniară sau cu catenă ramificată având de la 1 până la 12 atomi de carbon în catenă. Exemple de grupări alchil includ metil, etil, n-propil, izopropil, butil, izobutil, sec-butil, tert-butil și grupări care în lumina calificărilor obișnuite în domeniu și a învățăturilor furnizate aici ar fi considerate echivalente cu oricare dintre exemplele anterioare.

Termenul „cicloalchil” se referă la un carbociclu saturat sau parțial saturat, monociclic, policiclic fuzionat, sau policiclic spiro având de la 5 până la 7 atomi în inel pe carbociclu. Exemple ilustrative de grupări cicloalchil includ următoarele entități, în formă de radicali legați corespunzător:

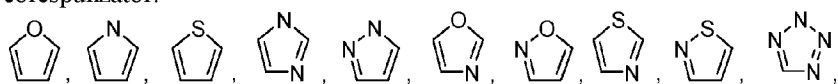


Un „heterocicloalchil” se referă la o structură de inel monociclic care este saturată sau parțial saturată și are de la 4 până la 7 atomi în inel pe structură inelară selectați dintre atomii de carbon și până la doi heteroatomi selectați dintre azot, oxigen, și sulf. Structura inelului poate conține opțional până la două grupări oxo pe membrii inelului de sulf. Entitățile ilustrative, sub formă de radicali legați corespunzător, includ:

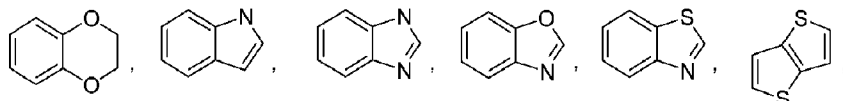
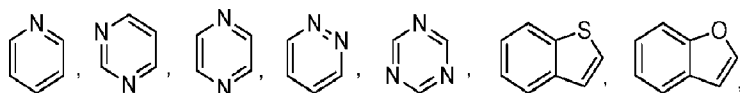
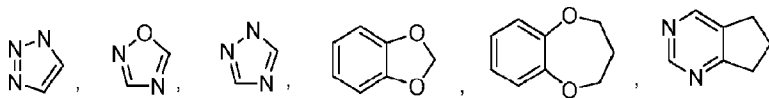


Termenul „heteroaril” se referă la un heterociclu aromatic monociclic, biciclic fuzionat, sau policiclic fuzionat (structură inelară având atomii din inel selectați dintre atomii de carbon și până la patru heteroatomi selectați dintre azot, oxigen, și sulf) având de la 3 până la 12 atomi în inel pe heterociclu.

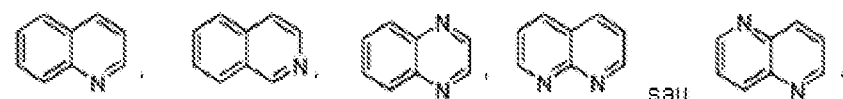
Exemplele ilustrative de grupări heteroaril includ următoarele entități, în formă de radicali legați corespunzător:



5



10



Cei calificați în domeniu vor recunoaște că speciile de heteroaril, cicloalchil, și grupările heterocicloalchil listate sau ilustrate mai sus nu sunt exhaustive, și că pot fi de asemenea selectate specii suplimentare din domeniul acestor termeni definiți.

15

„Alcoxi” include o grupare alchil cu catenă liniară sau ramificată cu un oxigen terminal care leagă gruparea alchil la restul moleculei. Alcoxi include metoxi, etoxi, propoxi, izopropoxi, butoxi, t-butoxi, și altele asemănătoare.

„Halogen” reprezintă clor, fluor, brom sau iod.

20

Când se face referire la orice formulă dată aici, selecția unui anumit radical dintr-o listă de specii posibile pentru o variabilă specificată nu este intenționată să definească aceeași alegere a speciilor pentru variabila care apare în altă parte. Cu alte cuvinte, unde o variabilă apare mai mult de o dată, alegerea speciilor dintr-o listă specificată este independentă de alegerea speciilor pentru aceeași variabilă în altă parte în formulă, în afară de cazul când s-a afirmat altfel.

25

Nomenclatura „C_{i-j}” cu $j > i$, când s-a aplicat aici unei clase de substituenți, se înțelege că se referă la realizări pentru care fiecare și fiecare dintre numărul de membri carbon, de la i la j incluzând i și j , este realizat independent. Cu titlu de exemplu, termenul C₁₋₃ se referă independent la realizări care au un membru carbon (C₁), la realizări care au doi membri carbon (C₂), și la realizări care au trei membri carbon (C₃).

30

Termenul alchil C_{n-m} se referă la o catenă alifatică, indiferent dacă liniară sau ramificată, cu un număr total N de membri carbon în catenă care satisface $n \leq N \leq m$, cu $m > n$.

35

Orice formulă dată aici intenționează să reprezinte un compus având o structură reprezentată prin formula structurală precum și anumite variații sau forme. În particular, un compus cu orice formulă dată aici poate avea centrul asimetric și prin urmare există în diferite forme enantiomerice. Toți izomerii și stereoisomerii optici ai compuşilor cu formula generală, și amestecurile acestora, sunt considerați în domeniul formulei. Astfel, orice formulă dată aici intenționează să reprezinte un racemat, una sau mai multe forme enantiomerice, una sau mai multe forme diastereomerice, una sau mai multe forme atropizomerice, și amestecuri ale acestora. Mai mult, anumite structuri pot exista ca izomeri geometrici (adică, izomeri cis și trans), ca tautomeri, sau ca atropizomeri.

40

Compușii îi pot include pe cei descriși în Brevetul SUA nr. 8.653.263 și Publicația brevetului US nr. 2014/0171430. În unele realizări, compusul este 5-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-hexahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-il]-(2-fluoro-6-[1,2,3] triazol-2-il-fenil)-metanonă sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. În alte realizări, compusul este 5-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-hexahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-il]-(2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanonă. În alte realizări, compusul este clorhidrat de 5-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-hexahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-il]-(2-fluoro-6-[1,2,3] triazol-2-il-fenil)-metanonă. În încă alte realizări, compusul este (5-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)hexahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanonă sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. În încă alte realizări, compusul este (5-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)hexahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanonă. În anumite realizări, compusul este hidrat de (5-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)hexahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanonă. În alte realizări, compusul este hidrat de clorhidrat de (5-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)hexahidropirol[3,4-c]pirol-

50

2(1H-il)(4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanonă. În alte realizări, compusul este hidrat de bromhidrat de (5-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)hexahidropirolo[3,4-c]pirol-2(1H-il)(4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanonă.

Suplimentar, orice formulă dată aici intenționează să se refere de asemenea la hidrați, solvați, și polimorfe ale unor astfel de compuși, și amestecuri ale acestora, chiar dacă astfel de forme nu sunt listate explicit. Un compus cu Formula (I) sau sărurile acceptabile farmaceutic ale unui compus cu Formula (I) pot fi obținute ca solvat. Solvații îi includ pe cei formați din interacțiunea sau complexarea unui compus cu unul sau mai mulți solvenți, fie în soluție sau fie ca formă solidă sau cristalină. În unele realizări, solventul este apă și apoi solvații sunt hidratați. În plus, formele cristaline ale unui compus cu Formula (I) sau sărurile acceptabile farmaceutic ale unui compus cu Formula (I) pot fi obținute ca co-cristale. În anumite realizări, un compus cu Formula (I) este obținut într-o formă cristalină. În alte realizări, o formă cristalină dintr-un compus cu Formula (I) este cubică în natură. În alte realizări, sărurile acceptabile farmaceutic ale compușilor cu Formula (I) sunt obținute într-o formă cristalină. În încă alte realizări, compușii cu Formula (I) sunt obținuți în una din câteva forme polimorfice, ca un amestec de forme cristaline, ca o formă polimorfică, sau ca o formă amorfă. În alte realizări, un compus cu Formula (I) se transformă în soluție între una sau mai multe forme cristaline și/sau forme polimorfice.

Orice formulă dată aici intenționează de asemenea să reprezinte forme nemarcate precum și forme marcate izotopic ale compușilor. Compușii marcați izotopic au structuri reprezentate prin formulele date aici cu excepția faptului că unul sau mai mulți atomi sunt înlocuiți cu un atom având o masă atomică sau număr de masă selectate. Exemple de izotopi care pot fi încorporați în compușii descriși aici includ izotopi de hidrogen, carbon, azot, oxigen, fosfor, fluor, și clor, cum ar fi ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{125}I , respectiv. Astfel de compuși marcați izotopic sunt utili în studiile metabolice (preferabil cu ^{14}C), studiile de cinetici ale reacției (cu, de exemplu ^2H sau ^3H), tehnici de detecție sau imagistice [cum ar fi tomografia cu emisie de pozitroni (PET) sau tomografia computerizată cu emisia unui singur foton (SPECT)] incluzând teste de distribuție ale medicamentului sau țesutului substratului, sau în tratamentul radioactiv al pacienților. În particular, un compus marcat cu ^{18}F sau ^{11}C poate fi în special preferat pentru PET sau un I^{123} pentru studii SPECT. În plus, substituția cu izotopi mai grei cum ar fi deuteriu (adică, ^2H) poate oferi anumite avantaje terapeutice care rezultă din stabilitatea metabolică mai mare, de exemplu perioada de înjumătățire crescută in vivo sau cerințele reduse de dozaj. Compușii marcați izotopic descriși aici și promedicamentele acestora pot fi preparați în general prin efectuarea procedurilor divulgate în schemele sau în exemplele și preparările descrise mai jos prin substituirea unui reactiv marcat izotopic disponibil cu ușurință cu un reactiv izotopic nemarcat.

Sunt de asemenea incluse sărurile acceptabile farmaceutic ale unui compus cu Formula (I) și a compușilor specifici exemplificați aici, și metodele de tratament care utilizează astfel de săruri.

O „sare acceptabilă farmaceutic” intenționează să însemne o sare a unui acid sau baze libere dintr-un compus reprezentat prin Formula (I) care este netoxică, tolerabilă biologic, sau altfel adecvată biologic pentru administrare către subiect. Vezi, în general, G.S. Paulekuhn, „Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database”, J. Med. Chem., 2007, 50:6665-72, S.M. Berge, „Pharmaceutical Salts”, J Pharm Sci., 1977, 66:1-19, și Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl și Wermuth, Eds., Wiley-VCH și VHCA, Zurich, 2002. Exemple de săruri acceptabile farmaceutic sunt cele care sunt eficiente farmacologic și adecvate pentru contactul cu țesuturile pacienților fără toxicitate nepotrivită, iritare, sau răspuns alergic.

Exemplele de săruri acceptabile farmaceutic includ sulfați, piosulfați, bisulfați, sulfiți, bisulfiți, fosfați, monohidrogen-fosfați, dihidrogenfosfați, metafosfați, pirofosfați, cloruri, bromuri, ioduri, acetati, propionați, decanoați, capriilați, acrilati, formați, izobutirati, caproați, heptanoați, propiolați, oxalați, malonați, succinați, suberați, sebacați, fumarati, maleați, butin-1,4-dioați, hexin-1,6-dioați, benzoați, clorobenzoați, metilbenzoați, dinitrobenzoați, hidroxibenzoați, metoxibenzoați, ftalați, sulfonați, xileniulfonați, fenilacetați, fenilpropionați, fenilbutirati, citrați, lactați, γ -hidroxibutirati, glicolați, tartrați, metan-sulfonați, propansulfonați, naftalenă-1-sulfonați, naftalenă-2-sulfonați, și mandelați.

Sarea dorită acceptabilă farmaceutic poate fi preparată prin orice metodă adecvată disponibilă în domeniu, de exemplu, tratamentul bazei libere cu un acid anorganic, cum ar fi acid clorhidric, acid bromhidric, acid sulfuric, acid sulfamic, acid azotic, acid boric, acid fosforic, și altele asemenea, sau cu un acid organic, cum ar fi acid acetic, acid fenilacetic, acid propionic, acid stearic, acid lactic, acid ascorbic, acid maleic, acid hidroximaleic, acid isetonic, acid succinic, acid valeric, acid fumaric, acid malonic, acid piruvic, acid oxalic, acid glicolic, acid salicilic, acid oleic, acid palmitic, acid lauric, un acid piranosidil, cum ar fi acid glucuronic sau acid galacturonic, un acid alfa-hidroxi, cum ar fi acid mandelic, acid citric, sau acid tartric, un aminoacid, cum ar fi acid aspartic, acid glutaric, sau acid glutamic, un acid aromatic, cum ar fi acid benzoic, acid 2-acetoxibenzoic, acid naftoic, sau acid cinamic, un acid sulfonic, cum ar fi acid laurilsulfonic, acid p-toluensulfonic, acid metansulfonic, acid etansulfonic, orice amestec compatibil de acizi cum ar fi cele date ca exemple aici, și orice alți acizi și amestecuri ale acestora care

sunt privite ca substituții echivalente sau acceptabile în lumina nivelului obișnuit de calificare în această tehnologie.

Când compusul cu Formula (I) este un acid, cum ar fi un acid carboxilic sau acid sulfonic, sarea dorită acceptabilă farmaceutic poate fi preparată prin orice metodă adecvată, de exemplu, tratamentul acidului liber cu o baza anorganică sau organică, cum ar fi o amină (primară, secundară, sau terțiară), un hidroxid de metal alcalin, un hidroxid de metal alcalin pământos, orice amestec compatibil de baze cum ar fi cele date ca exemple aici, și orice altă bază și amestec al acestora care sunt privite ca substituții echivalente sau acceptabile în lumina nivelului obișnuit de calificare în această tehnologie. Exemple ilustrative de săruri adecvate includ săruri organice derivate din aminoacizi, cum ar fi N-metil-D-glucamină, lizină, colină, glicină și arginină, amoniac, carbonați, bicarbonați, amine primare, secundare, și terțiare, și amine ciclice, cum ar fi trometamină, benzilamină, pirolidină, piperidină, morfolină, și piperazină, și săruri anorganice derivate din sodiu, calciu, potasiu, magneziu, mangan, fier, cupru, zinc, aluminiu, și litiu.

Promedicamentele acceptabile farmaceutic dintr-un compus cu Formula (I) și metodele de tratament care utilizează astfel de promedicamente acceptabile farmaceutic sunt de asemenea avute în vedere. Termenul „promedicament” înseamnă un precursor al unui compus denumit care, după administrare la un subiect, dă compusul in vivo printr-un proces chimic sau fiziologic cum ar fi solvoliza sau clivarea enzimatică, sau în condiții fiziologice (de exemplu, un promedicament care este adus la pH-ul fiziologic este convertit la compusul cu Formula (I)). Un „promedicament acceptabil farmaceutic” este un promedicament care este netoxic, tolerabil biologic, și altfel adecvat biologic pentru administrare către subiect. Procedurile ilustrative pentru selecția și prepararea derivaților promedicamentoși adecvați sunt descrise, de exemplu, în „Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Exemplele de promedicamente includ compuși având un rest de aminoacid, sau un lanț de polipeptidă din două sau mai multe (de exemplu, două, trei, sau patru) resturi de aminoacid, îmbinate covalent printr-o legătură amidică sau esterică la o grupare liberă amino, hidroxi, sau acid carboxilic a unui compus cu Formula (I). Exemple de resturi de aminoacid includ cei douăzeci de aminoacizi care apar natural, denumiți în mod obișnuit prin simboluri din trei litere, ca și 4-hidroxi-prolină, hidroxilizină, demozină, izodemozină, 3-metilhistidină, norvalin, beta-alanină, acid gama-aminobutiric, citrulină, homocisteină, homoserină, ornitină și metionină sulfonă.

Tipuri suplimentare de promedicamente pot fi produse, de exemplu, prin derivatizarea grupărilor carboxil libere ale structurilor cu Formula (I) ca amide sau alchil ester. Exemplele de amide le includ pe cele derivate din amoniac, amine alchil C₁₋₆ primare și amine di(alchil C₁₋₆) secundare. Aminele secundare includ heterocicloalchilul cu 5 sau cu 6 membri sau radicali ai inelului heteroaril. Exemplele de amide le includ pe cele care sunt derivate din amoniac, amine primare alchil C₁₋₃, și amine di(alchil C₁₋₂). Exemple de esterii includ alchil C₁₋₇, cicloalchil C₅₋₇, fenil, și esterii fenil(alchil C₁₋₆). Esterii preferați includ esterii metilici. Promedicamentele pot fi de asemenea preparate prin derivatizarea grupărilor hidroxi libere utilizând grupări care includ hemisuccinați, esterii fosfați, dimetilaminoacetați, și fosforiloximetiloxicarbonili, urmând proceduri cum ar fi cele prezentate în Fleisher, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130. Derivații carbamați ai grupărilor hidroxi și amino pot da de asemenea promedicamente. Derivații carbonați, esterii sulfonați, și esterii sulfați ai grupărilor hidroxi pot furniza de asemenea promedicamente. Derivatizarea grupărilor hidroxi ca eteri de (aciloxi)metil și (aciloxi)etil, în care gruparea acil poate fi un ester alchil, substituit opțional cu una sau mai multe funcționalități de eter, amină, sau acid carboxilic, sau unde gruparea acil este un ester aminoacid cum s-a descris mai sus, este de asemenea utilă pentru a da promedicamente. Promedicamentele de acest tip pot fi preparate cum s-a descris în Robinson, J. Med. Chem. 1996, 39(I), 10-18. Aminele libere pot fi de asemenea derivatizate ca amide, sulfonamide, sau fosfonamide. Toți dintre acești radicali promedicamentoși pot încorpora grupări care includ funcționalități de eter (-O-), amină (-N-), și acid carboxilic (COO-).

III. Compoziții

Compuși descriși aici, incluzând compuși cu formula (I), pot fi formulați ca compoziție farmaceutică pentru administrare la un subiect. Corespunzător, o compoziție farmaceutică poate cuprinde (a) o cantitate eficientă din cel puțin un compus descris aici și (b) un excipient acceptabil farmaceutic. Un „excipient acceptabil farmaceutic” se referă la o substanță care este netoxică, tolerabilă biologic, și altfel adecvată biologic pentru administrare la un subiect, cum ar fi o substanță inertă, adăugată la o compoziție farmacologică sau altfel utilizată ca vehicul, purtător, sau diluant pentru a facilita administrarea unui agent și care este compatibilă cu acesta. Exemplele de excipienți includ carbonat de calciu, fosfat de calciu, diferite zaharuri și tipuri de amidon, derivați de celuloză, gelatină, uleiuri vegetale, și polietilen glicoli.

Formele de livrare ale compozițiilor farmaceutice conținând una sau mai multe unități de dozare ale compușilor descriși aici pot fi preparate utilizând excipienți farmaceutici adecvați și tehnici de compunere cunoscute sau care devin disponibile celor calificați în domeniu. Compozițiile pot fi

administrare în metodele invenției printr-o cale de livrare adecvată, de exemplu, orală, parenterală, rectală, topică, pe căi oculare, sau prin inhalare.

Prepararea poate fi în formă de tablete, capsule, pliculețe, drajee, pulberi, granule, pastile, pulberi pentru reconstituire, sau preparari lichide. În unele realizări, compozițiile sunt formulate pentru perfuzie intravenoasă, administrare topică, sau administrare orală. În anumite realizări, compozițiile sunt formulate pentru eliberare imediată.

Pentru administrare orală, compușii pot fi furnizați în formă de tablete sau capsule, sau ca soluție, emulsie, sau suspensie. În anumite realizări, compușii pot fi luați cu alimente.

Tabletele orale pot include un compus amestecat cu excipienți acceptabili farmaceutic cum ar fi umpluturi inerte, diluanți, agenți de dezintegrare, agenți de legare, agenți de lubrifiere, agenți de îndulcire, agenți de aromatizare, agenți de colorare, agenți reologici și conservanți. Umpluturile inerte adecvate includ carbonat de sodiu și de calciu, fosfat de sodiu și de calciu, lactoză, lactoză monohidrat, amidon, zahăr, glucoză, metil celuloză, stearat de magneziu, manitol, sorbitol, hipromeloză, și altele asemenea. Exemple de excipienți lichizi orali includ etanol, glicerol, apă, și altele asemenea. Amidonul, polivinil-pirolidona, amidonul glicolat de sodiu, celuloza microcristalină, crospovidona (polivinil N-pirolidonă reticulată sau PVP), și acidul alginic sunt agenți de dezintegrare adecvați. Agenții de legare pot include hipromeloză (hidroxipropil metilceluloză sau HPMC), amidon și gelatină. Agentul de lubrifiere, dacă este prezent, poate fi stearat de magneziu, acid stearic, sau talc. Agentul reologic, dacă este prezent, poate fi siliciu (SiO_2) cum ar fi siliciu coloidal. Dacă se dorește, tabletele pot fi acoperite cu un material cum ar fi monostearatul de gliceril sau distearatul de gliceril pentru a întârzia absorbția în tractul gastrointestinal, sau pot fi acoperite cu o acoperire enterică.

Capsulele pentru administrare orală includ capsule tari și moi de gelatină. Pentru a prepara capsulele de gelatină tari, compusul poate fi amestecat cu un diluant solid, semi-solid, sau lichid. Capsulele moi de gelatină pot fi preparate prin amestecarea compusului cu apă, un ulei cum ar fi ulei de arahide sau ulei de măsline, parafină lichidă, un amestec de mono și di-gliceride de acizi grași cu catenă scurtă, polietilen glicol 400, sau propilen glicol.

Lichidele pentru administrare orală pot fi în formă de suspensii, soluții, emulsii, sau siropuri sau pot fi liofilizate sau prezentate ca produs uscat pentru reconstituire cu apă sau alt vehicul adecvat înainte de utilizare. Astfel de compoziții lichide pot conține opțional excipienți acceptabili farmaceutic cum ar fi agenți de punere în suspensie (de exemplu, sorbitol, metil celuloză, alginat de sodiu, gelatină, hidroxietilceluloză, carboximetilceluloză, stearat de aluminiu gel și altele asemenea); vehicule neapoase, de exemplu, ulei (de exemplu, ulei de migdale sau ulei fracționat din nuca de cocos), propilen glicol, alcool etilic, sau apă; conservanți (de exemplu, metil sau propil p-hidroxibenzoat sau acid sorbic); agenți de umectare cum ar fi lecitină; și, dacă se dorește, agenți de aromatizare sau de colorare.

Compușii descriși aici pot fi de asemenea administrați pe căi non-orale. De exemplu, compușii pot fi formulați pentru administrare rectală. Pentru utilizare parenterală, incluzând căile intravenoasă, intramusculară, sau intraperitoneală, compusul poate fi furnizat în soluții apoase sterile sau suspensii, tamponat la un pH și izotonicitate adecvate sau în ulei acceptabil parenteral. Vehiculele apoase adecvate includ soluție Ringer și clorură de sodiu izotonică. Astfel de forme vor fi prezentate în forme de dozare unitare cum ar fi fiole sau dispozitive de injecție de unică folosință, în forme de dozare multiple cum ar fi fiolele din care poate fi extrasă doza adecvată, sau într-o formă solidă sau pre-concentrată care poate fi utilizată pentru a prepara o formulare injectabilă. Dozele de perfuzie ilustrative pot varia de la aproximativ 1 până la 1000 $\mu\text{g/kg/minut}$ de compus, amestecat cu un purtător farmaceutic pe o perioadă care variază de la câteva minute la câteva zile.

Pentru administrare topică, compușii pot fi amestecați cu un purtător farmaceutic la o concentrație de aproximativ 0,1% până la aproximativ 10% de medicament la vehicul. Un alt mod de administrare a compusului poate utiliza o formulare plasture pentru a afecta livrarea transdermală.

Compușii pot fi administrați alternativ prin inhalare, pe căi nazale sau orale, de exemplu, într-o formulare de pulverizare care conține de asemenea un purtător adecvat.

VI. Metode pentru tratarea depresiei

Cum s-a descris aici, inventatorii au descoperit un efect surprinzător, robust antidepressiv când se utilizează compușii descriși pe subiecții diagnosticați cu depresie. Deși nu se intenționează să fie limitată de teorie, se crede că datorită faptului că activitatea neuronilor care conțin orexină este neglijabilă în timpul somnului (de obicei noaptea), eficacitatea antidepressivă a compușilor discutați aici este surprinzătoare. Cum s-a divulgat aici, administrarea înainte de somn (de obicei noaptea) a compușilor din divulgare este asociată cu eficacitatea antidepressivă semnificativă statistic, cu eficacitatea neasociată cu efectul asupra elementelor de somn.

Corepunzător, este furnizat un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic sau hidrat al acestuia, pentru utilizare în metodele de tratarea a depresiei. Aceste metode cuprind administrarea la un subiect care are nevoie de un astfel de tratament a unei cantități eficiente dintr-un compus descris aici. În anumite realizări, compusul este cu formula (I).

Compusul este administrat preferabil o dată zilnic și este administrat subiectului înainte de somn. De exemplu, compusul este administrat cu aproximativ 2 ore înainte de somn, cu aproximativ 1 oră, sau cu aproximativ 30 minute înainte de somn. În alte realizări, compusul este administrat cu cel puțin aproximativ 4 ore înainte ca subiectul să se trezească sau intenționează să se trezească din somn, incluzând aproximativ 5 ore, aproximativ 5,5 ore, aproximativ 6 ore, aproximativ 6,5 ore, aproximativ 7 ore, aproximativ 7,5 ore, aproximativ 8 ore, aproximativ 8,5 ore, aproximativ 9 ore, aproximativ 9,5 ore, aproximativ 10 ore, aproximativ 10,5 ore, aproximativ 11 ore, aproximativ 11,5 ore, sau aproximativ 12 ore înainte ca subiectul să se trezească sau intenționează să se trezească din somn. În anumite realizări, compusul este administrat cu cel puțin 6 ore până la aproximativ 12 ore înainte ca subiectul să se trezească sau intenționează să se trezească din somn. În realizările preferate, compusul este administrat noaptea.

După administrarea compusului, compusul suferă cel puțin o perioadă de înjumătățire înainte ca subiectul să se trezească din somn. În alte realizări, compusul suferă cel puțin două perioade de înjumătățire, și preferabil cel puțin trei perioade de înjumătățire înainte ca subiectul să se trezească din somn.

De dorit, compusul este sub pragul necesar pentru efectul farmacodinamic după aproximativ 6 până la aproximativ 8 ore după administrarea compusului. Acest lucru diferă de antidepresivele din domeniu care sunt concepute pentru a obține o concentrație a stării stabile de antidepresiv la pacient. Metodele descrise aici diferă prin aceea că, de la una până la opt ore după administrarea medicamentului, concentrația de medicament va scădea sub nivelurile farmacodinamice și va rămâne la acele niveluri pentru restul perioadei de tratament de 24 ore până când este administrată următoarea doză de medicament.

Cantitățile eficiente terapeutic pentru compușii descriși aici includ cantități care provoacă răspunsul biologic sau medicinal într-un sistem tisular, animal sau uman care este urmărit de un cercetător, veterinar, medic, sau alt clinician, care include ameliorarea simptomelor bolii sau tulburării care este tratată. Dozajele optime pentru a fi administrate pot fi cu ușurință determinate de către cei calificați în domeniu, și pot varia funcție de modul de administrare, puterea preparării și evoluția afecțiunii bolii. Astfel de factori includ pacientul particular care este tratat, incluzând sexul pacientului, vârsta, greutatea, dieta, timpul de administrare și bolile concomitente, printre altele. În anumite realizări, cantitatea eficientă a fiecărei doze a compușilor descriși aici este de la aproximativ 0,001 până la aproximativ 200 mg de compus pe kg de greutate corporală a subiectului pe zi, de la aproximativ 0,05 până la 100 mg/kg/zi, sau de la aproximativ 1 până la 35 mg/kg/zi, în unități de dozare singure sau divizate (exemple de astfel de unități de dozare includ tablete de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, și 20 mg). Pentru un om de 70 de kg, un interval ilustrativ pentru o cantitate de dozare adecvată este de la aproximativ 0,05 până la aproximativ 7 g/zi, sau de la aproximativ 0,2 până la aproximativ 2,5 g/zi.

Cantitatea eficientă a compusului descris aici poate fi de asemenea descrisă fără referință la greutatea subiectului. Corespunzător, cantitatea eficientă a compusului este de la aproximativ 10 până la aproximativ 60 mg. În unele realizări, cantitatea eficientă a compusului este de aproximativ 10 mg, aproximativ 15 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 25 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 35 mg, sau aproximativ 40 mg, sau într-un interval definit de oricare două din aceste valori.

Cantitatea eficientă a compusului poate fi administrată într-o singură doză zilnică. În alte realizări, compusul este administrat zilnic și unul sau mai multe simptome ale depresiei sunt reduse sau ameliorate în aproximativ 11 zile de la prima administrare, adică, ziua 1.

Ajustarea frecvenței poate fi realizată printr-o comutare o dată a frecvenței sau poate fi determinată după două sau mai multe administrări. Procedând astfel, medicul curant sau alții asemenea pot determina o frecvență optimă de administrare și prin urmare pot adapta administrarea la pacient.

Este de asemenea avută în vedere de către aceste metode administrarea de doze de salvare ale compușilor descriși aici. Termenul „doză de salvare” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la una sau mai multe doze suplimentare dintr-un compus descris aici în plus față de doza regulată prescrisă. Cantitatea dintr-un compus descris aici din doza de salvare poate fi determinată de către medicul curant sau clinician și va depinde de oricare din factorii discutați aici. În anumite realizări, doza de salvare a unor compuși descriși aici este aceeași ca doza eficientă utilizată în timpul programului normal de administrare. În alte realizări, doza de salvare diferă de doza eficientă utilizată în timpul programului normal de administrare.

O persoană calificată în domeniu va recunoaște că în metodele descrise aici, întreținerea răspunsului la un pacient poate fi determinată de exemplu, de către un clinician, medic, psihiatru, psiholog, sau alt profesionist medical adecvat. Suplimentar, întreținerea răspunsului antidepresiv poate fi stabilită prin de exemplu, absența recidivei depresiei (sau a unuia sau mai multor simptome ale depresiei), o absență a necesității de tratamente suplimentare sau alternate pentru depresie, sau o absență a înrăutățirii depresiei. Medicul sau clinicianul curant pot utiliza orice tehnică cunoscută în domeniu incluzând, fără limitare, evaluarea generală a pacientului, chestionare de diagnostic, și evaluări cum ar fi Impresia Clinică

Globală - scara de Severitatea (CGI-S), EuroQol; dimensiunea 5; nivelul 5 (EQ-5D-5L), Chestionar de Sănătate al Pacientului- 9 articole (PHQ-9), Scara de Dizabilitate Sheehan (SDS), Inventar al Simptomatologiei Depresive-evaluat de clinician, scara cu 30 de articole (IDS-C₃₀), Chestionar pentru Scara de Evaluare a Depresiei Montgomery-Asberg (MADRS), Scara de evaluare Hamilton pentru depresie (HAM-D sau HDRS) Scara Beck pentru Depresie, sau Inventarul Rapid al Simptomatologiei Depresive (QIDS). Frecvența poate fi evaluată și/sau modificată dacă scorul de la una sau mai multe din scările sau chestionarele notate de mai sus se modifică.

În plus, compușii pot fi utilizați în combinație cu ingrediente active suplimentare în tratamentul afecțiunilor de mai sus. Ingredientul activ suplimentar poate fi administrat simultan, separat sau secvențial. În unele realizări, ingredientul activ suplimentar este eficient în tratamentul afecțiunilor, tulburărilor, sau bolilor mediate de activitatea orexinei, cum ar fi un alt modulator de orexină sau un compus activ împotriva unei alte ținte asociate cu afecțiunea, tulburarea, sau boala particulară. Combinația poate servi pentru a crește eficacitatea (de exemplu, prin includerea în combinație a unui compus de potențiere a potenței sau eficacității unui compus de aici), pentru a scădea unul sau mai multe efecte secundare, sau pentru a scădea doza necesară a compusului descris aici sau a agentului activ suplimentar. În anumite realizări, ingredientul activ suplimentar este un antidepresiv. În alte realizări, ingredientul activ suplimentar este un antidepresiv monoaminergic.

Corespunzător, compusul cu formula (I) poate fi utilizat în combinație cu un al doilea antidepresiv. Al doilea antidepresiv poate fi un medicament convențional utilizat pentru a combate depresia cum ar fi antagoniștii receptorului N-metil-D-aspartat, inhibitor al reabsorbției de norepinefrină, inhibitor selectiv al reabsorbției de serotonină (SSRI-uri), inhibitori de oxidază monoamină (MAOI-uri), inhibitori reversibili de oxidază monoamină (RIMA-uri), inhibitor al reabsorbției de serotonină și noradrenalină (SNRI-uri), antidepresive serotonergice noradrenergice și specifice (NaSSA-uri), antagoniști ai factorului de eliberare al corticotropinei (CRF), antagoniști ai alfa-adrenoreceptorului și antidepresive atipice. În unele realizări, antagonistul receptorului N-metil-D-aspartat (NMDA) este o ketamină incluzând racemații săi esketamină, arketamină, sau combinații ale acestora. În alte realizări, inhibitorul reabsorbției de norepinefrină include amitriptilină, clomipramină, doxepin, imipramină, trimipramină, amoxapină, desipramină, maprotilină, nortriptilină, protriptilină, reboxetină, sau săruri acceptabile farmaceutic ale acestora. În alte realizări, inhibitorul selectiv al reabsorbției de serotonină include fluoxetină, fluvoxamină, paroxetină, sertralină, sau săruri acceptabile farmaceutic ale acestora. În alte realizări, inhibitorul de oxidază monoamină include isocarboxazid, fenelzină, tranilcipromină, selegilina și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora. În încă alte realizări, inhibitorul reversibil al oxidazei monoamină include moclobemidă sau săruri acceptabile farmaceutic ale acesteia. În încă alte realizări, inhibitorul reabsorbției de serotonină și noradrenalină include venlafaxină sau săruri acceptabile farmaceutic ale acesteia. În alte realizări, antidepresivul atipic include bupropion, litiu, nefazodonă, trazodonă, viloxazină, sibutramină, sau săruri acceptabile farmaceutic ale acestora. În încă alte realizări, al doilea antidepresiv include adinazolam, alaproclat, aminaptină, combinația de amitriptilină/chlordiazepoxidă, atipamezol, azamianserină, bazineprină, befuralină, bifemelan, binodalină, bipenamol, brofaromină, bupropion, caroxazon, cericlamina, cianopramină, cimoxatonă, citalopram, clemeprol, clovoxamină, dazepinil, deanol, demexiptilina, dibenzepin, dotiepin, droxidopa, enefexină, estazolam, etoperidonă, femoxetină, fengabină, fezolamină, fluotracen, idazoxan, indalpină, indeloxazină, iprindol, levoprotitilina, litoxetină, lofepramină, medifoxamină, metapramină, metralindol, mianserină, milnacipran, minaprină, mirtazapină, monirelină, nebracetam, nefopam, nialamidă, nomifenzină, norfluoxetină, orotirelină, oxaflozan, pinazepam, pirlindona, pizotilina, ritanserină, rolipram, sercloremină, setiptilina, sibutramină, sulbutiamină, sulpiridă, teniloxazină, tozalinonă, timoliberin, tianeptină, tiflucarină, tofenacin, tofisopam, toloxatonă, tomoxetină, veralipridă, vicualină, zimelidină, zometapină, sau săruri acceptabile farmaceutic ale acestora; sau plantă de sunătoare St. John, Hipericum perforatum, sau extracte ale acesteia.

În unele realizări, compusul cu formula (I) este coadministrat cu esketamină. În alte realizări, compusul cu formula (I) este administrat separat de esketamină cum ar fi, de exemplu, secvențial. Compusul cu formula (I) poate fi administrat înainte de, sau ulterior esketaminei.

V. Truse

Sunt de asemenea descrise truse pentru administrarea unuia sau mai multor compuși descriși aici unui pacient pentru tratamentul depresiei. Trusele reprezentative includ una sau mai multe unități de dozare cuprinzând o cantitate eficientă dintr-unul sau mai mulți compuși descriși aici pentru administrare la un pacient și la o frecvență dată.

Unitatea de dozare poate fi formulată pentru livrare prin orice mijloace. În anumite realizări, unitatea de dozare este formulată pentru livrare orală, intravenoasă, intranasală, intramusculară, sublinguală, transdermală, otică, sau rectală. În anumite realizări, unitatea de dozare este formulată pentru livrare orală.

Unitatea de dozare poate fi formulată pentru a conține orice cantitate dintr-un compus descris aici, depinzând de calea de administrare. Corespunzător, fiecare unitate de dozare poate cuprinde dozajul necesar pentru pacient sau poate cuprinde o porțiune dintr-un compus descris aici care este necesară pentru un singur dozaj.

De asemenea inclus opțional în truse este un chestionar al scării de evaluare a simptomelor depresiei. Chestionarul poate fi pentru utilizare de către pacient singur sau în combinație cu un medic. Chestionarul poate fi util pentru determinarea nivelului de depresie al pacientului la orice stadiu de administrare al compusului. Într-o realizare, chestionarul este unul sau mai multe din chestionarele notate aici.

Instrucțiunile pentru efectuarea metodelor revendicate și administrarea compusului pot fi de asemenea incluse în trusele descrise aici.

Trusele pot fi organizate pentru a indica o singură formulare conținând un compus descris aici sau combinație de formulări, fiecare conținând un compus descris aici. Compoziția poate fi subdivizată pentru a conține cantități adecvate dintr-un compus descris aici. Dozajul unitar poate fi în compoziții ambalate cum ar fi pulberi, flacoane, fiole, seringi preumplute, tablete, caplete, capsule, sau pliculețe ambalate conținând lichide.

Compusul descris aici poate fi o singură doză sau pentru administrare continuă sau periodică discontinuă. Pentru administrare continuă, o trusă poate include un compus descris aici în fiecare unitate de dozare. Când sunt dorite diferite concentrații ale unui compus descris aici, componente ale compoziției care conține compusul descris aici, sau rapoarte relative ale compusului descris aici sau alți agenți dintr-o compoziție în timp, o trusă poate conține o secvență de unități de dozare.

Trusa poate conține ambalajul sau un recipient cu un compus descris aici formulat pentru calea de livrare dorită. Trusa poate conține de asemenea instrucțiuni de dozare, un insert referitor la compusul descris aici, instrucțiuni pentru monitorizarea nivelurilor în circulație ale compusului, sau combinații ale acestora. Materialele pentru utilizarea compusului pot fi incluse suplimentar și includ, fără limitare, reactivi, plăci cu godeuri, recipiente, markeri, sau etichete, și altele asemenea. Astfel de truse pot fi ambalate într-o manieră adecvată pentru tratamentul unei afecțiuni dorite.

Alte componente adecvate pentru a fi incluse în astfel de truse vor fi cu ușurință evidente unei persoane calificate în domeniu, luând în considerare afecțiunea dorită și calea de livrare. Trusele pot include de asemenea, sau pot fi ambalate cu, instrumente ajutătoare pentru injectarea/administrare compusului la pacient. Astfel de instrumente includ, fără limitare, un inhalant, seringă, pipetă, forceps, lingură de măsurare, pipetă de ochi, sau orice astfel de mijloace de livrare aprobate medical. Alte instrumentare pot include un dispozitiv care permite citirea sau monitorizarea reacțiilor in vitro.

Compusul poate fi furnizat în forme uscate, liofilizate, sau lichide. Când reactivii sau componentele sunt furnizate ca formă uscată, reconstituirea este în general prin adăugarea unui solvent. Solventul poate fi furnizat într-un alt mijloc de ambalare și poate fi selectat de către o persoană calificată în domeniu.

Un număr de ambalaje sau truse sunt cunoscute celor calificați în domeniu pentru distribuirea de agenți farmaceutici. În anumite realizări, ambalajul este un ambalaj blister etichetat, ambalaj dozator cu cadran, sau sticlă.

Sunt de asemenea furnizate metodele pentru optimizarea unui dozaj al compusului pentru un pacient având sau fiind predispus la depresie. Aceste metode pot include (a) administrarea unei cantități eficiente de compus pacientului, (b) analizarea efectelor compusului, și (c) administrarea unei cantități eficiente de compus pacientului mai puțin frecvent cu o durată definită.

Următoarele Exemple sunt stabilite pentru a ajuta la înțelegerea divulgării, și nu sunt intenționate și nu trebuie să fie interpretate ca a limita în nici un fel invenția stabilită în revendicările care urmează apoi.

EXAMPLE

Exemplul 1

Acest exemplu a fost efectuat pentru a determina farmacocinetica plasmatică (PK) și biodisponibilitatea unei formulări cu doză solidă de [5(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-hexahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-il]-(2-fluoro-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanonă (Compus A) după administrarea unei tablete în doză unică față de o formulare suspensie. Sunt de asemenea adresate efectul unei afecțiuni de semi-înfometare asupra vitezei și măsurii biodisponibilității formulării cu doză solidă și tolerabilității formulărilor solide și cu suspensii orale.

(i) Reactivi și parametri de testare

[5(4,6-Dimetil-pirimidin-2-il)-hexahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-il]-(2-fluoro-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanona (Compus A) a fost preparată cum s-a descris în metoda B în Exemplul 107 Brevetul SUA nr. 8.653.263 cu excepția faptului că recristalizarea a fost efectuată utilizând etanol în locul unui amestec de etanol/2-propanol.

Chemical structure of compound 1, showing a fluorinated indole derivative with a pyridine ring and a 1,3,5-trimethyl-2,4,6-triazine-4,6-diyne system.

Cc1c(Cl)c[nH]1

Sistem HPLC	
Pompă	LC-10 Advp (Shimadzu) cu controler de sistem SCL-10 Avp și degazor on-line DGI-14A
Limite de presiune (psi)	0-3500
Mod de pompare	Binar
Debit total (mL/min)	0,350
Conc. pompei inițiale B (%)	20,0
Încălzitor coloană	Shimadzu CTO10ACvp
Temperatură cuptor (°C)	30,0
Autoeșantionator	SIL HTc (Shimadzu)
Volum injecție (μL)	2,00
Temperatură congelator (°C)	4
Proprietăți Shima SIL-HTc proprietăți Shimadzu SIL-HTc	
Volum clătire (μL)	500

Sistem HPLC	
Pompă	LC-10 Advp (Shimadzu) cu controler de sistem SCL-10 Avp și degazor on-line DGI-14A
Cursă ac (mm)	47
Viteză clătire (μL/s)	35
Viteză de eșantionare (μL/s)	5,0
Timp de purjare (min)	1,0
Timp scufundare de clătire (sec)	5
Mod de clătire	Înainte și după aspirare

Gradient

Timp (min)	Modul	Evenimente	Parametru
1,50	Pompă	Conc. pompă B	50
1,51	Pompă	Conc. pompă B	90
2,50	Pompă	Conc. pompă B	90
2,51	Pompă	Conc. pompă B	20
3,00	Controlor	Stop	

Tabelul 2

Detector	
Detector	Spectrometru de masă API 4000 (AB Sciex)
Sursă de ioni	Turbo pulverizator de ioni
Durata (min)	4,00
Polaritate	MRM pozitivă
Rezoluție Q1	unitate
Rezoluție Q3	unitate
Intensitate prag (cps)	0,00
CUR	30,0
CAD	5,00
GAZ 1 (psi)	40,0
GAZ 2 (psi)	50,0
IS (V)	5000
Temperatură (°C)	600
Ihe	Pe

Tabelul 3

Parametrii dependenți de masă						
Compus	Masă Q1	Masă Q3	DP (V)	CE (V)	CXP (V)	Timp (ms)
Compus A	408,2	190,0	80	39	13	300
Standard intern Compus B	411,2	190,0	80	39	13	300

Tabelul 4

Matrice goală		
Matrice	Specii	Anti-coagulant
Plasmă	uman	EDTA
Coloană analitică	Coloană XBridge BEH C18	

Matrice goală		
Matrice	Specii	Anti-coagulant
Dimensiuni (mm)	50 x 2,1	
Dimensiunea particulei (μm)	3,5	
Contrapresiune tipică	1500	
Pre-coloană / filtru	Filtru Frit	
Reactivi HPLC		
Fază mobilă A	0,1% acid formic în apă Amestec acid formic (2,00 mL) cu apă (2000 mL)	
Fază mobilă B	acetonitril	
Solvent de clătire	2-propanol : acetonitril : apă : acid formic (40:40:20:0,1v v/v/v/v) Amestec propanol (400 mL) cu acetonitril (400 mL) cu apă (200 mL) și acid formic (1 mL)	
Solvent de diluție	0,1% acid formic în apă Amestec acid formic (1,00 mL) cu apă (1000 mL)	
Diluție stoc	dimetilsulfoxid : acetonitril (50:50, v/v)	
Solvent	Amestec dimetilsulfoxid (50,0 mL) cu acetonitril (50,0 mL)	
Solvent de diluție pentru verificarea sistemului	0,1% acid formic în apă : acetonitril (80:20, v/v) Amestec 0,1% acid formic (80,0 mL) în apă cu acetonitril (20,0 mL)	

S-au preparat două soluții stoc pentru Compusul A și o soluție stoc pentru standardul intern Compus B în conformitate cu următoarele:

- 5 • Soluție stoc de Compus A: această soluție a fost preparată prin dizolvarea Compusului A (1,00 mg) în solvent de diluție stoc (10,0 mL)
- Soluția stoc de deasupra curbei Compusului A: această soluție a fost preparată prin dizolvarea Compusului A (2,00 mg) în 2,00 mL de solvent de diluție stoc (2,00 mL)
- Soluție stoc de Compus B: această soluție a fost preparată prin dizolvarea Compusului B (1,00 mg) în 10,0 mL de solvent de diluție stoc (2,00 mL).
- 10 Soluțiile stoc standard au fost preparate pentru Compusul A și referința internă în conformitate cu următoarele:
 - Soluția standard de Compus A 1 (10,0 μg/mL): soluția stoc de Compus A (1000 μL) a fost combinată cu Solvent de diluție stoc (10,0 mL).
 - Soluția standard de Compus A 2 (1,00 μg/mL): soluția stoc de Compus A (100 μL) a fost
 - 15 combinată cu Solvent de diluție stoc (10,0 mL).
 - Soluția standard de Compus A 3 (0,100 μg/mL): soluția stoc de Compus A (10,0 μL) a fost combinată cu Solvent de diluție stoc (10,0 mL).
 - Soluția de lucru cu Compus B (200 mg/mL): soluția stoc de Compus B (200 μL) a fost combinată cu Solvent de diluție stoc (100 mL).
- 20 Mostrele au fost preparate pentru testare utilizând următorul protocol:
 - (i) Mostrele plasmatice la temperatura camerei au fost omogenizate.
 - (ii) Mostrele au fost centrifugate timp de 5 minute la aproximativ 2500 x g și 20°C.
 - (iii) Mostra plasmatică (50,0 μL) a fost pipetată într-o placă rotundă de colectare de 1,2 mL cu godeuri.
 - (iv) S-a adăugat solventul de diluție stoc (50,0 μL) la goluri și s-a adăugat soluția de lucru a standardului
 - 25 intern la toate celelalte tuburi. Tuburile au fost apoi vortexate timp de 10 secunde.
 - (v) S-a adăugat acetonitril (100 μL) la fiecare tub și tuburile au fost din nou vortexate-amestecate timp de 10 secunde.
 - (vi) S-a adăugat suplimentar acetonitril (250 μL) la fiecare tub și tuburile au fost din nou vortexate-amestecate timp de 60 secunde.
 - 30 (vii) Mostrele au fost centrifugate timp de 5 minute la aproximativ 2500 x g și 20°C.
 - (viii) Supernatantul (50,0 μL) a fost transferat într-o placă de colectare de 1,2 mL rotundă, cu godeuri utilizând lichidatorul.

(ix) S-a adăugat acid formic (0,1%; 400 µL) în apă la fiecare tub și tuburile au fost vortexate-amestecate timp de 10 secunde.

Graficele cromatogramelor și integrările zonei maxime au fost efectuate cu Analyst (versiunea 1.6.2, MDS Sciex, Concord, Canada). Calculele au fost făcute utilizând LIMS bioanalitică Watson 7.3 (Thermo Fisher Scientific).

(ii) Compoziții medicamentoase

Suspensia conținând Compusul A a fost preparată prin reconstituirea unei pulberi (100 mg Compus A) cu soluție de hipromeloză (5 mg/mL) pentru a furniza o suspensie orală de 5 mg/mL a Compusului A. Hipromeloză utilizată pentru reconstituire este o soluție de hipromeloză 0,5% în apă sterilă pentru injecție.

Procedura specifică pentru prepararea suspensiei este următoarea:

(i) o pulbere conținând Compusul A a fost adăugată la o fiolă.

(ii) Pentru a obține concentrație dorită de suspensie, o cantitate adecvată de soluție HPMC 0,5% a fost adăugată la fiolă.

(iii) S-a adăugat o bară de agitare curată la fiolă.

(iv) Deoarece a fost necesar să se suspende substanța medicamentoasă, fiola cu bară de agitare a fost plasată pe o placă de agitare magnetică și viteza a fost ajustată pentru a crea ușor un vortex în lichid. Odată ce s-a obținut vortexul ușor, viteza barei de agitare a crescută pentru a vortexa rapid la 2500 RPM (aproximativ 2400 până la aproximativ 2600).

(v) Compoziția a fost amestecată pentru un minim de la aproximativ 24 până la aproximativ 36 ore.

(vi) După amestecare, suspensia a fost gata de utilizare și volumul necesar a fost extras pentru dozare.

Tablete conținând Compusul A au conținut componentele stabilite în Tabelul 5.

Tabelul 5

Componentă	Cantitate/doză unitară	
	(în mg/tabletă)	(în % g/g)
Compus A	20	13,3
Monohidrat de lactoză	80	53,3
Celuloză microcristalină	40,5	27
Crospovidonă	7,5	5
Siliciu coloidal	1	0,7
Stearat de magneziu	1	0,7
Total	150	100

Tabletele au fost preparate cum s-a descris în FIG. 16 și în conformitate cu următorul proces de comprimare directă:

A. Selecție & amestecare

1. Toate materialele au fost trecute printr-un Quadro Comil utilizând selecția 07L039R03125 la 1000 rpm, cu excepția stearatului de magneziu. Următoarea secvență a materialelor adăugate la selecție a fost după cum urmează:

(i) Aproximativ ½ din monohidratul de lactoză

(ii) Compus A

(iii) Dioxid de siliciu coloidal

(iv) Crospovidonă

(v) Celuloză microcristalină

(vi) Aproximativ jumătate din monohidratul de lactoză

2. Amestecul a fost amestecat timp de 20 minute la 20 rpm.

3. Stearatul de magneziu a fost deplasat printr-o sită de #40.

4. Amestecul din etapa 3 a fost amestecat timp de 5 minute la 20 rpm.

B. Comprimare

Tabletele au fost comprimate utilizând o presă rotativă prevăzută cu poansoane concave mici rotunde de 7,0 mm de tip „D” și matrițe adecvate. Parametrii în-proces sunt stabiliți în Tabelul 6.

Tabelul 6

Parametrii tabletei	Limite
Descriere	Tablete biconvexe circulare albe până la aproape albe, simple pe

Parametrii tabletei	Limite
	ambele părți
Friabilitate	nu mai mult de (NMT) 1,0%
Duritate	5,0-13,0 kp (țintă 8,0 kp)
Timp de dezintegrare	NMT 15 minute
Variația masei tabletei individuale	150 mg $\pm$ 7,5% (139,0-161,0 mg)
Masa grupului de 10 tablete	1,5g $\pm$ 5% (1,425g - 1,575 g)
Grosime	3,35mm - 3,75 mm (țintă 3,50 mm)

(iii) Măsurarea parametrilor PK

Au fost testați optsprezece subiecți masculi cu vârste între 18 și 55 ani, inclusiv. Subiecții care nu au primit un inhibitor citocrom potent P450(CYP)3A și CYP2C19 în decurs de 14 zile sau pe o perioadă de mai mică de 5 ori decât perioada de înjumătățire a medicamentului (oricare a fost mai lungă) sau un inductor potent CYP3A sau CYP2C19 cu 30 zile înainte de administrarea medicamentului de studiu în Ziua 1 a Perioadei 1 au fost excluși.

Subiecții au primit o singură doză orală de 20 mg de Compus A (suspensie sau ca formulare cu doză solidă) în Ziua 1 a fiecăreia din cele 3 perioade de tratament. Durata totală a studiului pentru fiecare subiect (incluzând selecția și vizita de urmărire) ar fi trebuit să fie de aproximativ 7 până la 8 săptămâni.

Acest studiu a constat din 3 faze: o examinare a selecției de eligibilitate (între 21 zile și 2 zile înainte de administrarea primei doze), o fază de tratament cu etichetă deschisă cu doză unică încrucișată în 3 căi care a constat din 3 perioade de tratament separate de o perioadă de eliminare de cel puțin 6 zile între doze, și o vizită de urmărire (în termen de 7 până la 14 zile după ultima doză administrată).

Toți subiecții înscrși au fost repartizați aleator la unul din trei tratamente:

- Tratamentul A: 20 mg formulare de suspensie orală a Compusului A (stare de înfometare)
- Tratamentul B: 20 mg formulare solidă a Compusului A (stare de înfometare)
- Tratamentul C: 20 mg formulare solidă a Compusului A (stare de semi-înfometare)

(iii) Rezultate

Un model cu efect amestecat a fost aplicat log-ului natural transformat C_{max} și AUC. Modelul a inclus secvența, perioada, tratamentul ca efecte fixate, și subiectul ca un efect aleator. Pentru fiecare dintre parametrii, comparațiile au inclus:

- Formularea de dozare solidă (înfometare) vs. formularea cu suspensie orală (înfometare)
- Formularea de dozare solidă (înfometare) vs. formularea cu doză solidă (semi-înfometare)

După administrarea orală, Compusul A a fost absorbit rapid și a atins C_{max} cu valori t_{max} mediane care variază de la 0,5 până la 1,0 oră. După C_{max} , concentrațiile de Compus A au scăzut rapid într-o manieră mono-exponențială (de până la 12 ore după dozare). Valorile $t_{1/2}$ medii pentru suspensie (înfometare) și tabletă (semi-înfometare) au fost similare (~2 ore). Totuși, valoarea $t_{1/2}$ medie pentru tabletă în condiții de înfometare a fost mai lungă decât cea așteptată (~5 ore). Nivelurile scăzute extinse ale concentrațiilor plasmatice în timpul fazei terminale au fost găsite la unii subiecți conducând la valori $t_{1/2}$ care variază de la 1,9 până la 17,3 ore. Vezi, Figurile 1-11.

Exemplul 2

Acest exemplu a fost efectuat ca studiu multi-centru, dublu-mascat, controlat cu difenhidramină și placebo. Au fost înscrși bărbați și femei cu un diagnostic de MDD între vârstele de 18 și 64, inclusiv. La selecție, subiecții au avut un scor total ≥ 30 pe IDS-C₃₀, corespunzător depresiei moderate la severă.

S-au colectat sânge și salivă pentru evaluarea biomarkerilor, printre altele. Probele de sânge venos (3 mL fiecare) au fost colectate în condiții de înfometare între 8:00 și 10:00 am pentru a determina concentrațiile plasmatice și biomarkerii [5(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-hexahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-il]-(2-fluoro-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanonei, asociate activității sistemului imunitar, activării axei adrenale piuitare a hipotalamusului (HPA), și s-au măsurat factorii neurotropici și factorii metabolici. S-au colectat de asemenea probe de sânge farmacocinetice (PK). Mostrele plasmatice au fost analizate pentru a determina concentrațiile de Compus A utilizând LC-MS/MS. Saliva a fost colectată pentru măsurarea concentrațiilor de cortizol. Concentrațiile de salivă de cortizol au fost adăugate ca biomarker.

Patruzeci și opt de subiecți au fost repartizați aleator (într-un raport de 2:1:1) până la 20 mg de Compus A, 25 mg difenhidramină sau placebo q.d. (o dată zilnic) seara peste 10 zile pentru femeile cu potențial fertil (WOCBP) sau 4 săptămâni pentru bărbații și femeile fără potențial fertil (WONCBP). Subiecții au primit medicația ca capsule conținând 1 tabletă de 20 mg Compus A, 1 tabletă de 25 mg difenhidramină sau placebo. Bărbații și WONCBP au luat 1 capsulă în fiecare seară chiar înainte de culcare din Ziua 1 până în ziua 28. WOCBP au luat 1 capsulă în fiecare seară chiar înainte de culcare din Ziua 1 până în ziua 10. Au existat 2 vizite de urmărire care au avut loc în zilele 3 și 14.

Pentru evaluarea simptomelor de depresie, evaluările au fost făcute la selecție și în timpul studiului. Specific, simptomele de depresie au fost efectuate utilizând interviul Mini Interviu Neuropsihiatric Internațional (MINI) 6.0, sau scara de evaluare Hamilton pentru Depresie-17 (HDRS 17). De asemenea, polisomnografia (PSG) a fost efectuată pentru a cuantifica etapele de somn incluzând latența până la persistența somnului (LSP) și timpul total de somn (TST). Apoi, simptomele de depresie au fost în zilele 11 și 29 în timpul tratamentului și în zilele 3 și 14 după tratament. PSG a fost înregistrată peste noapte după administrarea primei și celei de a zecea doze a medicației de studiu.

(i) Posologie

Compusul A a fost găsit ca fiind un activ oral, antagonist selectiv al receptorului de orexină-2. După administrarea orală a 20 mg, Compusul A a avut un timp scurt până la concentrațiile plasmatice maxime ($T_{max} < 1$ oră) și a fost caracterizat printr-o perioadă scurtă de înjumătățire (2 - 3 ore). Administrarea în timpul zilei a Compusului A a indus somnolență la subiecții sănătoși în timp ce administrarea pe timpul nopții a redus latența la somnul persistent (LPS) și a prelungit timpul total de somn (TST) la subiecții cu tulburări de insomnie (ID). Mărima efectului Compusului A asupra LPS și TST este direct legată de nivelul de insomnie al liniei de bază. Vezi, Figurile 12-15.

Administrarea pe timpul nopții (cu 30 minute înainte de culcare) a condus la expunerea intermitentă a Compusului A la plasmă. Astfel, s-a demonstrat că administrarea repetată (10 zile) a dozei zilnice nu a condus la acumulare.

(ii) HDRS₁₇ / HAM-D₆

Un scor total HDRS₁₇ a fost calculat prin însumarea scorurilor celor 17 articole luate în timpul studiului. Un scor total HDRS₁₇ variază de la 0 până la 52, cu scoruri mai ridicate care indică o severitate de depresie mai mare. Pentru a corecta un efect posibil al medicației studiului asupra somnului, elementele asociate cu somnul au fost îndepărtate de HDRS₁₇ pentru a calcula un HDRS ajustat (element de somn). Corespunzător, un scor total HDRS₁₇ ajustat a fost calculat prin însumarea scorurilor elementelor excluzând cele 3 întrebări despre insomnie (4-Insomnie timpurie, 5-Insomnie medie și 6-Insomnie târzie). Un scor total HDRS₁₇ ajustat variază de la 0 până la 46. O subscară din 6 elemente din HDRS₁₇ (HAM-D₆) a fost analizată și a furnizat informația despre simptomele depresive de bază și este sensibilă la răspunsul la tratament. Cele șase elemente au inclus dispoziția depresivă, senzația de vinovăție, munca și interesele, retardarea psihomotorie, anxietatea psihică, și somaticile generale (oboseală și dureri).

Tabelul 7

Scor mediu ± deviație standard				
Studiu	Timp	Compus		
		Placebo (N=12)	Compus A 20 mg (N=22)	Difenhidramină 25 mg (N=13)
HDRS ₁₇ total	Linia de bază	18,7 (5,71)	18,7 (4,65)	20,0 (5,12)
	Modificare în ziua 11 față de linia de bază	-3,6 (4,03)	-5,5 (3,86)	-4,1 (3,66)
HDRS ₁₇ ajustat mediu	Linia de bază	13,7 (4,98)	14,4 (3,36)	15,1 (4,41)
	Modificare în ziua 11 față de linia de bază	-2,3 (3,03)	-4,5 (2,76)*	-2,3 (2,81)

Rezultatele din Tabelul 7 arată că îmbunătățirea în total HDRS₁₇ observată după administrarea a 20 mg de Compus A nu este în cea mai mare parte legată de modificările în somn (-5,5 versus -4,5 puncte) în timp ce modificările legate de somn par să fie mai importante pentru difenhidramină (-4,1 versus -2,3).

Scorul HAM-D₆ a fost calculat prin însumarea scorurilor celor 6 elemente, și variază de la 0 până la 22. Scorurile mai ridicate au indicat o severitate mai mare a simptomelor de bază.

Tabelul 8

Scoruri medii ± deviația standard				
Scor	Timp	Compus		
		Placebo (N=12)	Compus A 20 mg (N=22)	Difenhidramină 25 mg (N=13)
Anxietate	Linia de bază	4,3 (1,56)	4,8 (1,56)	5,1 (1,80)

Scoruri medii $\pm$ deviația standard				
Scor	Timp	Compus		
		Placebo (N=12)	Compus A 20 mg (N=22)	Difenhidramină 25 mg (N=13)
HDRS ₁₇ medie/scor al factorului de somatizare	Modificare în ziua 11 față de linia de bază	-0,8 (1,40)	-1,6 (1,50)	-0,9 (1,12)
HAM-D ₆ medie	Linia de bază	9,0 (3,57)	10,4 (2,09)	10,6 (3,31)
	Modificare în ziua 11 față de linia de bază	-1,5 (2,15)	-3,8 (2,22)**	-1,8 (2,01)

Rezultatele din Tabelul 8 arată că modificarea față de linia de bază din factorul de anxietate/somatizare HDRS nu a luat în considerare îmbunătățirea observată în evaluările depresiei din grupul cu Compusul A. Totuși, simptomele de bază ale depresiei (pe HAM-D₆) au luat în considerare îmbunătățirea observată în evaluările depresiei din grupul cu Compusul A.

5 (iii) Polisomnografie

Efectele medicației de studiu asupra parametrilor derivați din polisomnografie (PSG) au fost evaluate peste noapte în Zilele 1/2 și 10/11. În plus, PSG a fost înregistrată până la și după o trezire forțată peste noapte în Ziua 5/6. Au fost făcute două înregistrări PSG de selecție și valorile liniei de bază au fost calculate ca media valorilor înregistrate la selecțiile 1 și 2.

10 (a) Timpul total de somn (TST)

TST este definit ca total minute petrecute în somnul cu mișcarea oculară rapidă (REM) și non-REM. În comparație cu placebo, ambele Compusul A și difenhidramina au crescut TST peste noapte în ziua 1/2. Datorită unei creșteri a TST la subiecții tratați cu placebo în ziua 10/11, efectul relativ al Compusului A și difenhidraminei a fost mai puțin pronunțat. Vezi, Tabelul 9. Deși per total populația de studiu nu a îndeplinit criteriile pentru tulburări de insomnie (TST < 360 minute), subiecții individuali au avut valori TST ale liniei de bază de până la 263 minute. Astfel, populația a fost mixtă în ceea ce privește prezența tulburării de insomnie.

Tabelul 9

Timp (min)	Compus		
	Placebo (N=12)	Compus A 20 mg (N=22)	Difenhidramină 25 mg (N=13)
Linia de bază	376 (56,2)	380 (50,1)	382 (47,2)
Ziua 1/2 Modificare față de linia de bază	7,4 (52,07)	30,9 (54,06)	28,3 (33,92)
Ziua 10/11 Modificare față de linia de bază	20,7 (64,44)	26,56 (56,11)	33,92 (46,01)

Efectul compusului A asupra TST este proporțional cu durata TST la linia de bază (FIG. 13). Totuși, nu s-a observat nici o relație între mărimea modificării LPS și îmbunătățirea în simptomele drepresive de bază (FIG. 15) care să susțină un efect antidepresiv independent de un efect asupra insomniei.

(b) Latența la somnul persistent

LPS este definit ca timpul scurs (în minute) de la stingerea luminii până la 10 minute de somn continuu. În comparație cu placebo, ambele Compusul A și difenhidramina au redus modest LPS peste noapte în ziua 1/2. Datorită unei scăderi în LPS la pacienții tratați cu placebo peste noapte în ziua 10/11, efectul relativ al Compusului A și difenhidraminei a fost mai puțin pronunțat. Vezi, Tabelul 10. Per total, populația de studiu a fost caracterizată printr-o LPS prelungită (> 20 minute). Similar ca pentru TST, populația a fost mixtă față de prezența tulburărilor de insomnie la linia de bază cu valori LPS de până la 4,5 minute.

Tabelul 10

Timp (min)	Compus		
	Placebo (N=12)	Compus A 20 mg (N=22)	Difenhidramină 25 mg (N=13)
Linia de bază	53,8 (40,12)	40,9 (22,62)	36,0 (19,20)

Timp (min)	Compus		
	Placebo (N=12)	Compus A 20 mg (N=22)	Difenhidramină 25 mg (N=13)
Ziua 1/2 Modificare față de linia de bază	3,4 (46,39)	8,7 (36,04)	6,7 (26,40)
Ziua 10/11 Modificare față de linia de bază	17,5 (51,40)	9,2 (30,41)	0,3 (30,57)

Efectul Compusului A asupra LPS este proporțional cu durata LPS la linia de bază (FIG. 12). Totuși, nu s-a observat nici o relație între mărimea modificării LPS și îmbunătățirea simptomelor depresive de bază (FIG. 14) care să susțină un efect antidepresiv independent de un efect asupra insomniei.

5 (iv) Rezumat

Aceste rezultate arată că, în comparație cu placebo și difenhidramina, efectul antidepresiv al Compusului A a fost mai mare și relevant clinic. În mod surprinzător, efectul Compusului A a fost pe larg legat de un efect asupra simptomelor de bază ale depresiei și per total nelegat de efectul său asupra elementelor legate de somn. Efectul antidepresiv a fost susținut cel puțin 14 zile după întreruperea tratamentului. Important, îmbunătățirile au fost observate deja în ziua 11 (prima evaluare) și au fost susținute la întreruperea tratamentului.

Exemplul 3

Acest exemplu a fost efectuat pentru a ilustra faptul că Compusul A poate fi utilizat într-o terapie adjuvantă. Specific, Compusul A a fost administrat subiecților diagnosticați cu MDD (i) ca monoterapie și (ii) în combinație cu un antidepresiv cunoscut și simptomele de depresie ale subiecților au fost evaluate utilizând scara HDRS17 și HAM-D6.

În Grupul 1, treizeci și șapte de subiecți au fost repartizați aleator (într-un raport de 2:1:1) la 20 mg de Compus A, 25 mg difenhidramină sau placebo q.d. seara timp de 10 zile. În Grupul 2, zece subiecți au fost repartizați aleator (într-un raport de 2:1:1) la 20 mg de compus A, 25 mg difenhidramină sau placebo q.d. seara timp de 10 zile. Fiecare subiect din Grupul 2 a luat de asemenea o cantitate de antidepresiv selectat dintre duloxetină, citalopram, paroxetină, sau sertralină și așa cum a fost prescrisă de către medicul lor curant. Pentru evaluarea simptomelor de depresie pentru ambele grupuri, evaluările au fost efectuate în mod independent la selecție și în ziua 11, adică, la o zi după studiu, utilizând HDRS₁₇ și HAM-D₆ cum s-a descris în Exemplul 2. Rezultatele evaluărilor sunt rezumate în Tabelele 11 și 12. În Tabelele 11-12, # înseamnă mărimea efectului Cohen, * înseamnă P<0,05 (semnificativă statistic), și ** înseamnă P<0,01.

Tabelul 11

Scoruri medii ± SD				
Grup 1				
Scară	Timp	Placebo (N=8)	Compus A 20 mg (N=18)	Difenhidramină 25 mg (N=11)
HDRS17	Linia de bază	19,5 (5,40)	19,4 (4,80)	21,5 (3,78)
	Ziua 11 Modificare față de linia de bază	-2,5 (4,14)	-5,1 (3,97)	-4,2 (4,00)
	Mărimea efectului Compusului A vs Placebo#		-0,64	
HDRS ajustată	Linia de bază	14,4 (4,50)	14,9 (3,37)	16,4 (3,35)
	Ziua 11 Modificare față de linia de bază	-1,4 (3,29)	-4,3 (2,97)*	-2,1 (3,02)
	Mărimea efectului Compusului A vs Placebo#		-0,93	
Anxietate-factor de somatizare	Linia de bază	4,4 (1,41)	5,1 (1,53)	5,5 (1,51)
	Ziua 11 Modificare față de linia de bază	-0,8 (1,49)	-1,6 (1,65)	-0,8 (1,17)
	Mărimea efectului		-0,51	

Scoruri medii $\pm$ SD				
Grup 1				
Scară	Time	Placebo (N=8)	Compus A 20 mg (N=18)	Difenhidramină 25 mg (N=11)
	Compusului A vs Placebo [#]			
HAM-D ₆	Linia de bază	9,6 (3,70)	10,8 (2,07)	11,7 (2,05)
	Ziua 11 Modificare față de linia de bază	-0,8 (2,25)	-3,6 (2,33)**	-1,7 (2,15)
	Mărimea efectului Compusului A vs Placebo [#]		-1,22	

Tabelul 12

Grup 2				
		Placebo (N=4)	Compus A 20 mg (N=4)	Difenhidramină 25 mg (N=2)
HDRS17	Linia de bază	17,0 (6,78)	15,5 (2,08)	11,5 (0,71)
	Ziua 11 Modificare față de linia de bază	-5,8 (3,20)	-7,0 (3,37)	-3,5 (0,71)
	Mărimea efectului Compusului A vs Placebo [#]		-0,37	
HDRS ajustată	Linia de bază	12,3 (6,29)	11,8 (1,89)	8,0 (1,41)
	Ziua 11 Modificare față de linia de bază	-4,3 (0,96)	-5,5 (1,29)	-3,5 (0,71)
	Mărimea efectului Compusului A vs Placebo [#]		-1,06	
Anxietate-factor de somatizare	Linia de bază	4,3 (2,06)	3,5 (1,00)	2,5 (0,71)
	Ziua 11 Modificare față de linia de bază	-1,0 (1,41)	-1,8 (0,50)	-1,5 (0,71)
	Mărimea efectului Compusului A vs Placebo [#]		-0,76	
HAM-D ₆	Linia de bază	7,8 (3,40)	8,8 (1,26)	4,5 (0,71)
	Ziua 11 Modificare față de linia de bază	-3,0 (0,82)	-4,8 (1,50)	-2,0 (1,41)
	Mărimea efectului Compusului A vs Placebo [#]		-1,49	

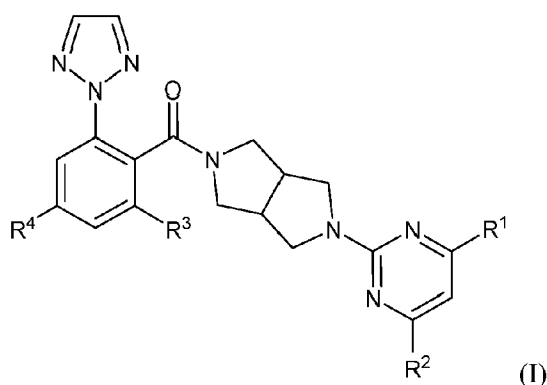
Aceste rezultate arată că Compusul A are eficacitate antidepresivă la subiecții cu MDD netratați și tratați cu medicamente antidepresive care susțin eficacitatea sa ca monoterapie și terapie adjuvantă.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- MICHAEL A. LETAVIC ET AL: "Novel Octahydropyrrolo[3,4- c]pyrroles Are Selective Orexin-2 Antagonists: SAR Leading to a Clinical Candidate", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 58, no. 14, 8 July 2015 (2015-07-08), pages 5620-5636, XP55493378, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00742
- WO-A1-2015/095108
- MANKA JASON T ET AL: "Octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole negative allosteric modulators of mGlu1", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 23, no. 18, 23 July 2013 (2013-07-23) , pages 5091-5096, XP028694527, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2013.07.029
- US-A1- 2005 176 680
- US-A1- 2006 241 102
- US-A1- 2006 258 672
- US-A1- 2011 152 235
- US-A1- 2014 171 430

(57) Revendicări:

1. Un compus cu formula (I) pentru utilizare într-o metodă de tratare a depresiei, metoda cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de un astfel de tratament a unei cantități eficiente dintr-un compus cu formula (I):



în care:

- R¹ este alchil C₁₋₄;
- R² este alchil C₁₋₄;
- R³ este H sau halogen; și
- R⁴ este H sau alcoxi C₁₋₄;

sau o sare acceptabilă farmaceutic sau hidrat al acestuia, în care compusul este administrat înainte de somn.

2. Compusul cu formula (I) pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1 în care subiectul nu suferă de, sau nu este diagnosticat cu o tulburare de insomnie.

3. Compusul cu formula (I) pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, în care R³ este halogen, opțional fluor.

4. Compusul cu formula (I) pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, în care R⁴ este H.

5. Compusul cu formula (I) pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, în care R⁴ este alcoxi C₁₋₄, opțional metoxi.

6. Compusul cu formula (I) pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, în care R³ este H.

7. Compusul cu formula (I) pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, în care R¹ este CH₃.

8. Compusul cu formula (I) pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, în care R² este CH₃.

9. Compusul cu formula (I) pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, în care compusul este [5-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-hexahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-il]-(2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanonă sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

10. Compusul cu formula (I) pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, în care compusul este [5-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-hexahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-il]-(2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanonă.

11. Compusul cu formula (I) pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, în care compusul este clorhidrat de [5-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-hexahidro-pirol[3,4-c]pirol-2-il]-(2-fluoro-6-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-metanonă.

12. Compusul cu formula (I) pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, în care compusul este (5-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)hexahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanonă sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

13. Compusul cu formula (I) pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, în care compusul este (5-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)hexahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-il)(4-metoxi-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanonă.

14. Compusul cu formula (I) pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, în care compusul este administrat noaptea.

15. Compusul cu formula (I) pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, în care compusul este administrat zilnic.

16. Compusul cu formula (I) pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, în care compusul este administrat oral.

17. Compusul cu formula (I) pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, în care cantitatea eficientă este de la 10 până la 40 mg.

18. Compusul cu formula (I) pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, în care depresia cuprinde tulburare depresivă majoră, depresie asociată cu boala bipolară, sau depresie rezistentă la tratament, în care opțional depresia este tulburare depresivă majoră sau depresie rezistentă la tratament.

19. Compusul cu formula (I) pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, cuprinzând în plus administrarea unui al doilea antidepressiv, în care opțional respectivul al doilea antidepressiv este un inhibitor selectiv al reabsorbției de serotonină, inhibitor al reabsorbției de serotonină și noradrenalină, sau combinații ale acestora.

20. Compusul pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 9, în care subiectul nu suferă de, sau nu este diagnosticat cu o tulburare de insomnie.

21. Compusul pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 9 sau 20, în care compusul este administrat noaptea.

22. Compusul pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 9, 20 sau 21, în care depresia este tulburare depresivă majoră.

23. Compusul pentru utilizare conform oricare dintre revendicările 9 sau 20-22, cuprinzând în plus administrarea unui al doilea antidepressiv.

24. Compusul pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 23, în care al doilea antidepressiv este un inhibitor selectiv al reabsorbției de serotonină, inhibitor al reabsorbției de serotonină și noradrenalină, sau combinații ale acestora.

25. Compusul pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 23 sau 24, în care cantitatea eficientă de compus este de la 10 până la 40 mg.

26. Compusul pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 23 sau 24, în care cantitatea eficientă de compus este de 20 mg.

27. Compusul pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 25 sau 26, în care compusul este administrat o dată zilnic.

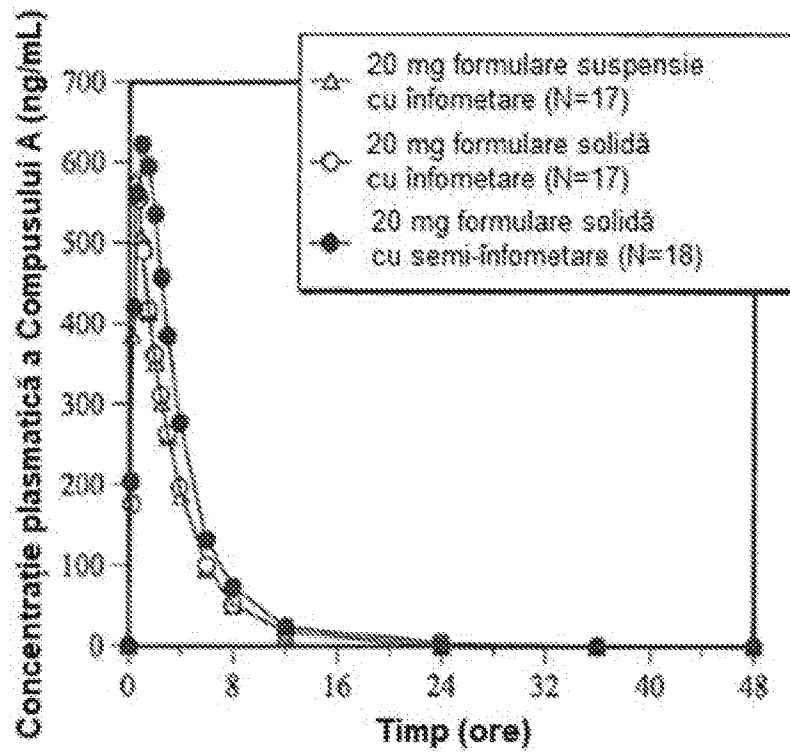


FIG. 1

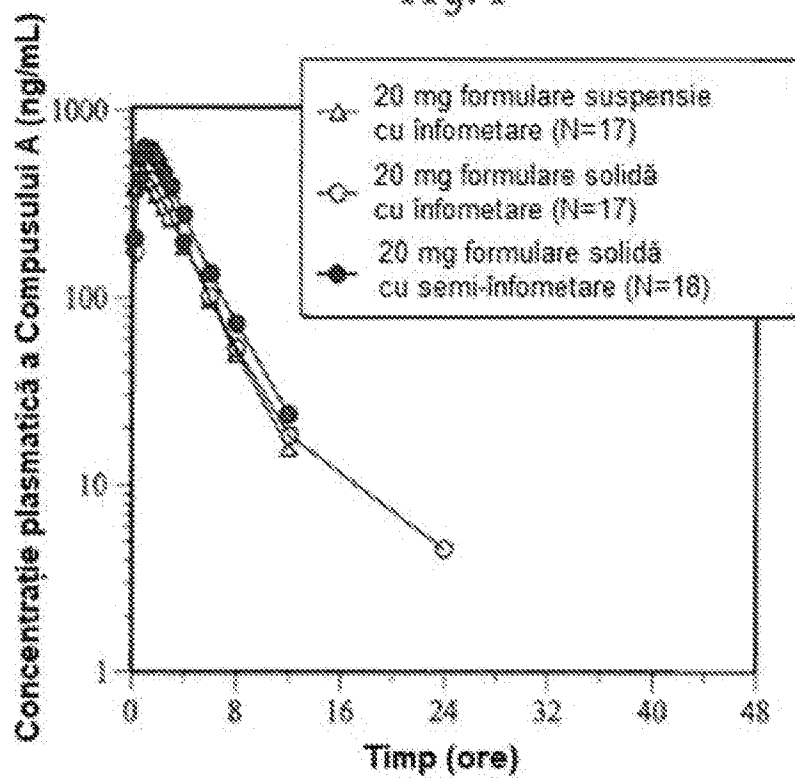


FIG. 2

TRATAMENT = Compus A 20 mg suspensie cu infometare

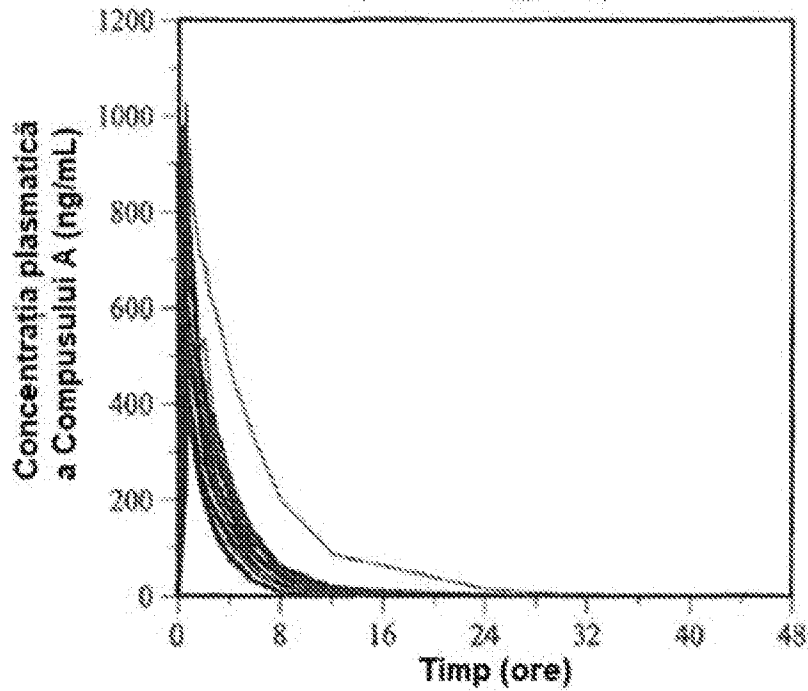


FIG. 3

TRATAMENT = Compus A 20 mg suspensie cu infometare

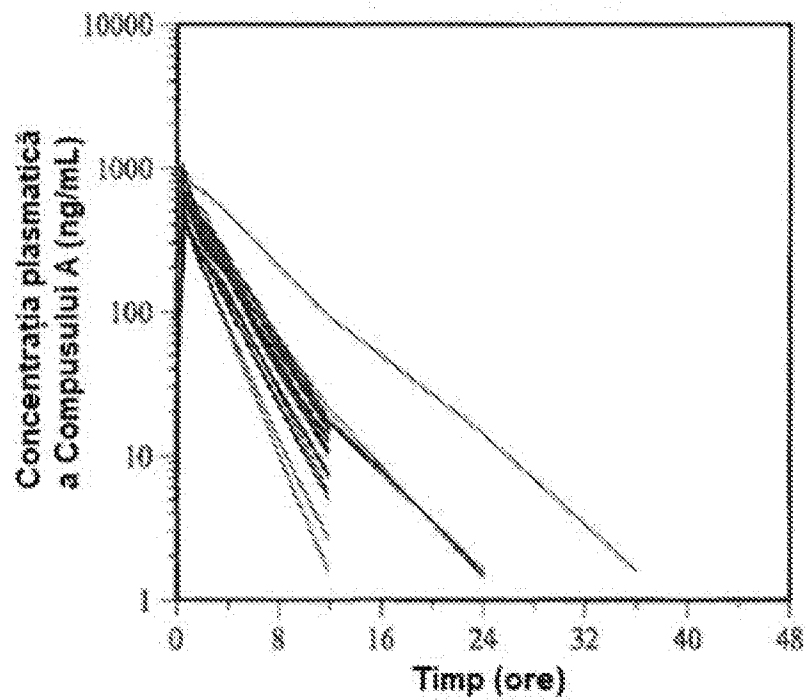


FIG. 4

TRATAMENT = Compus A 20mg formulare solidă cu înfometare

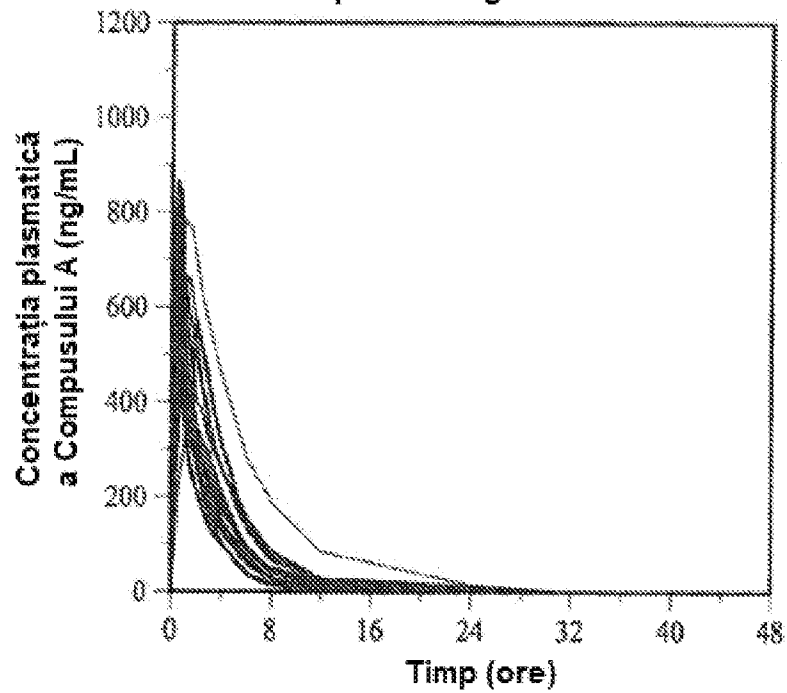


FIG. 5

TRATAMENT = Compus A 20mg formulare solidă cu înfometare

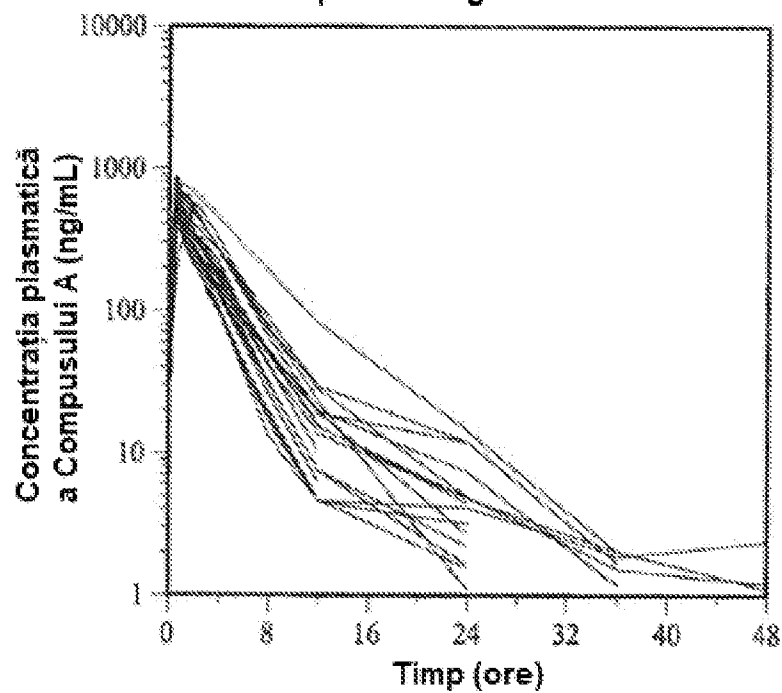


FIG. 6

TRATAMENT = Compus A 20 mg formulare solidă cu semi-infometare

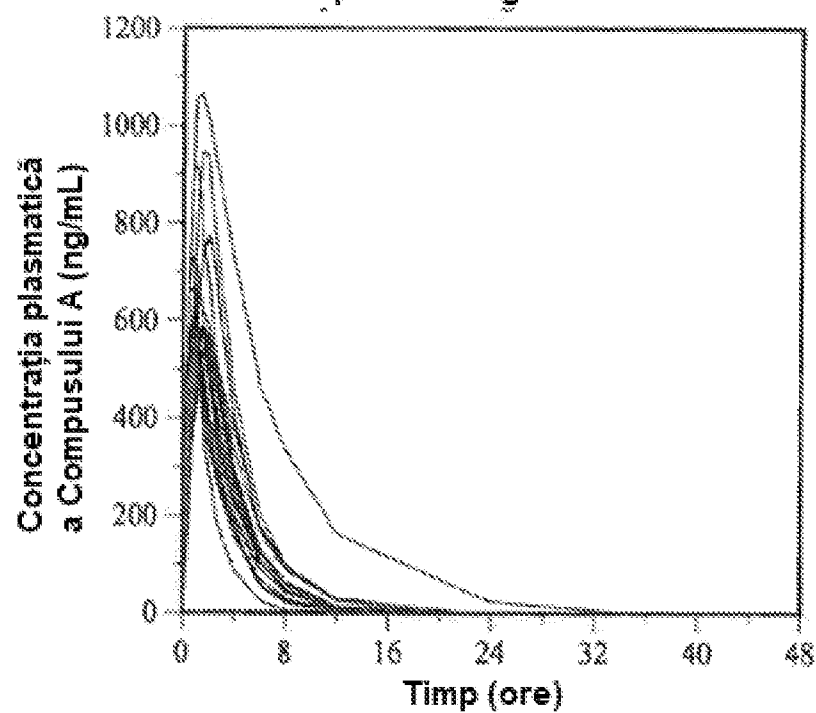


FIG. 7

TRATAMENT = Compus A 20 mg formulare solidă cu semi-infometare

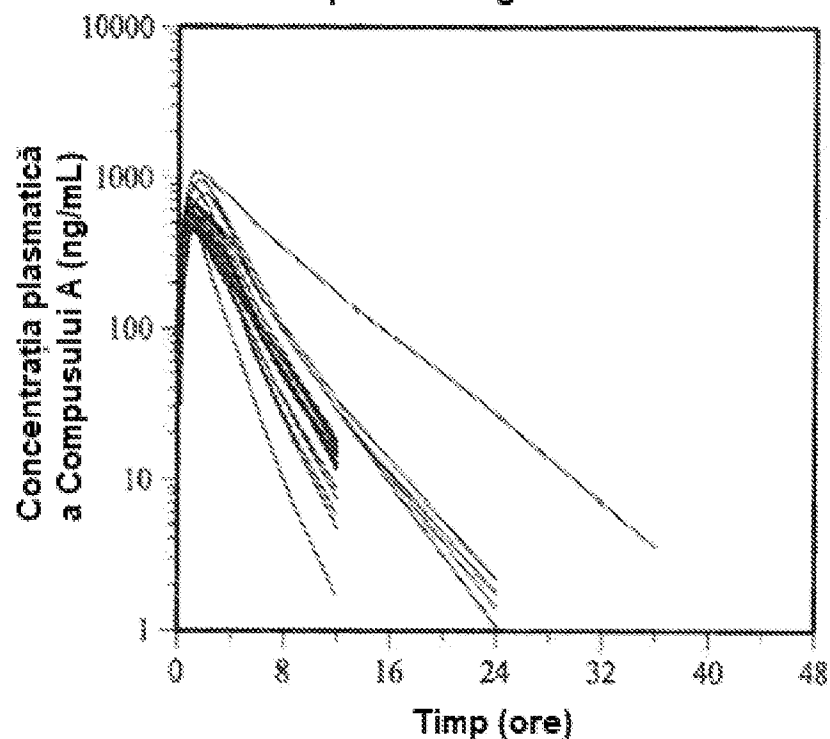


FIG. 8

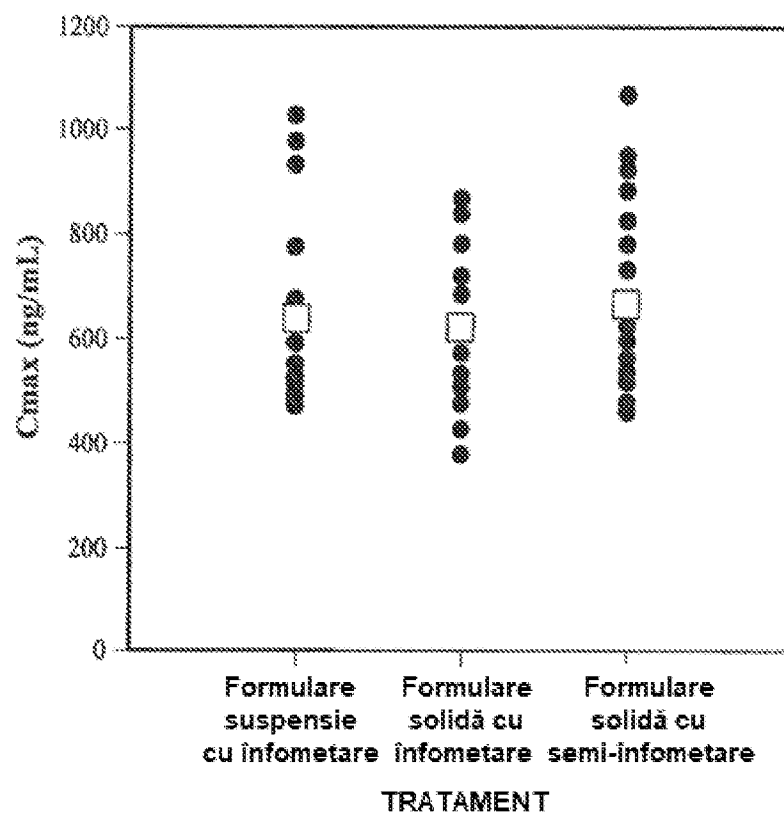


FIG. 9

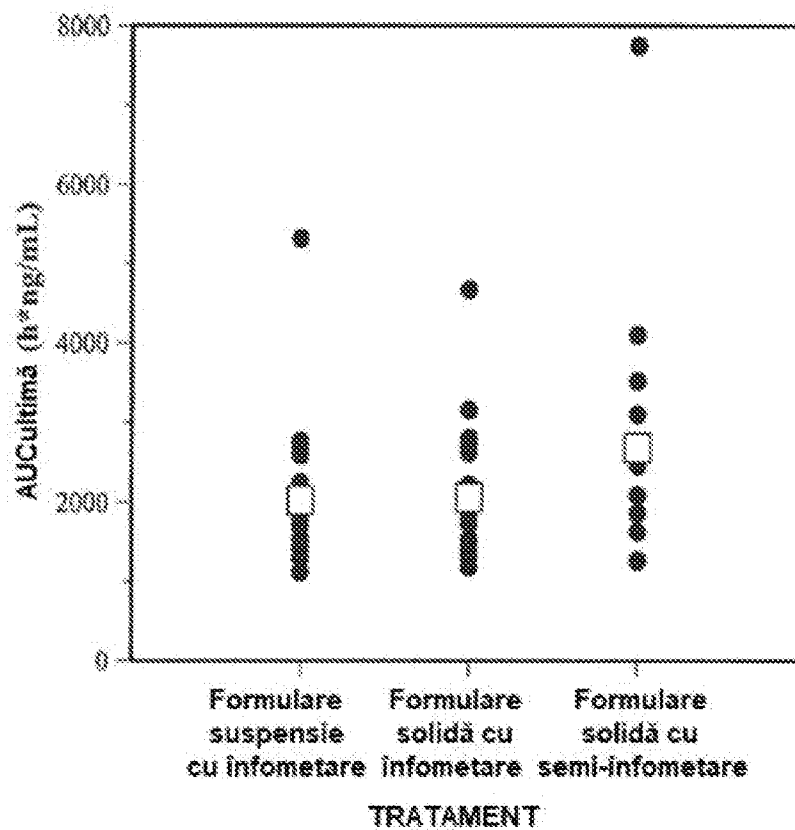


FIG. 10

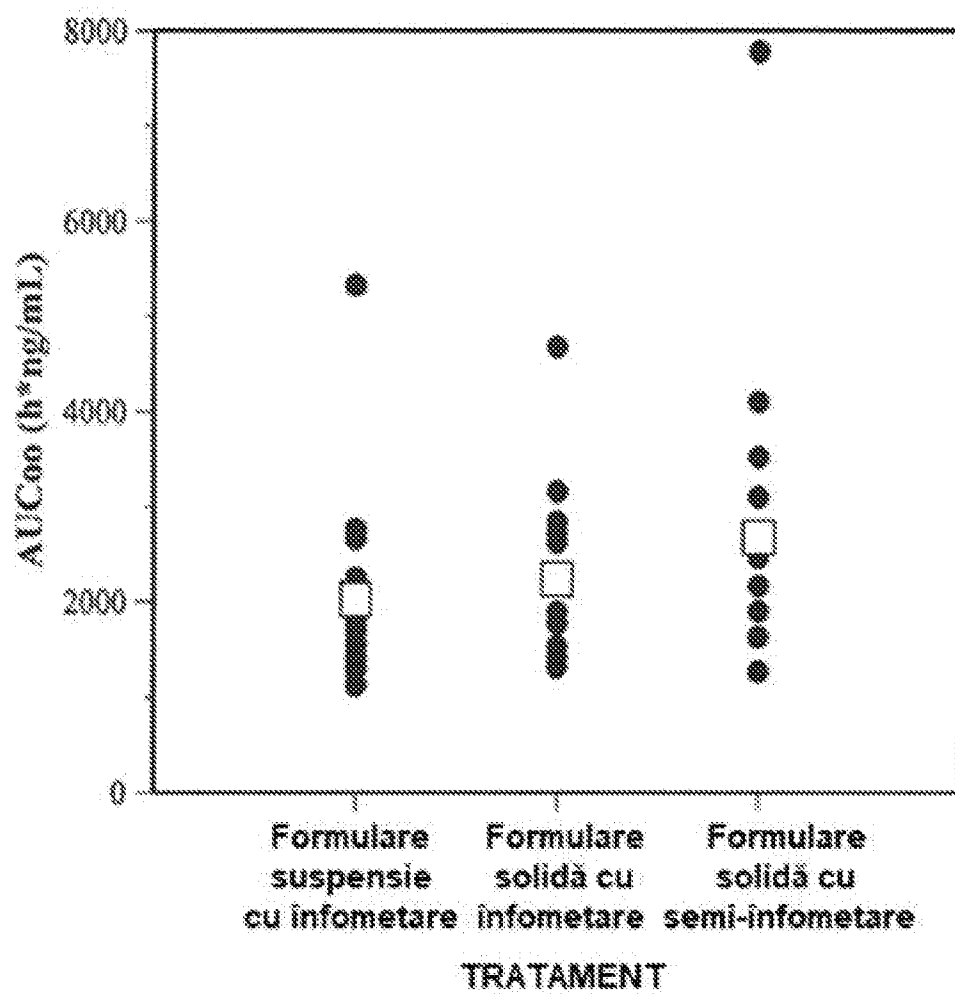


FIG. 11

Modificări față de linia de bază în ziua 10/11

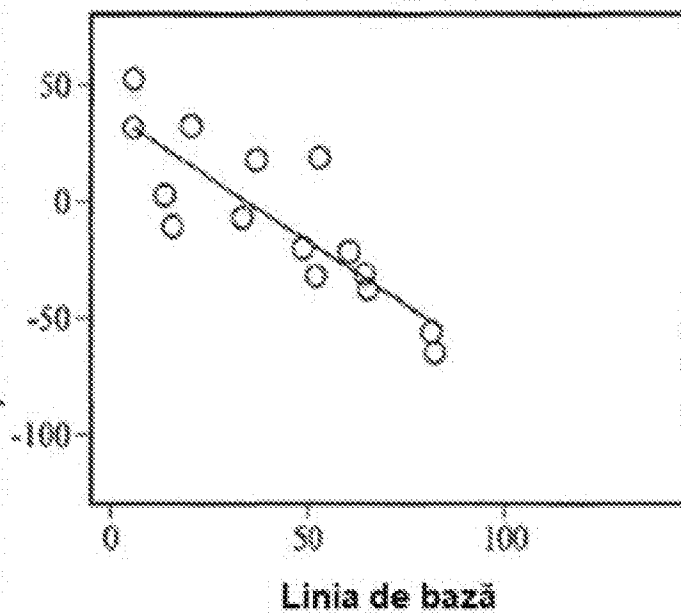
De la stingerea luminilor, 10 min până
la somnul continuu (LSP = min)

FIG. 12

Modificări față de linia de bază în ziua 10/11

Timp total de somn (TST) - min

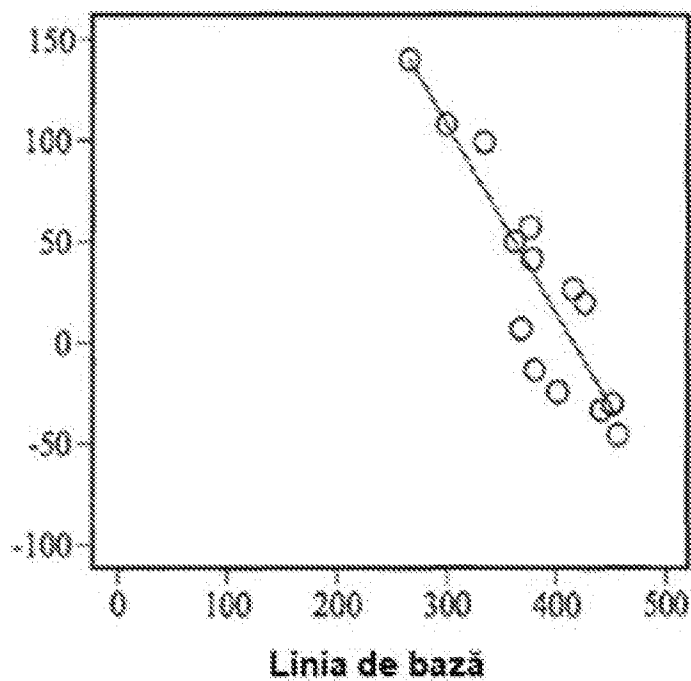


FIG. 13

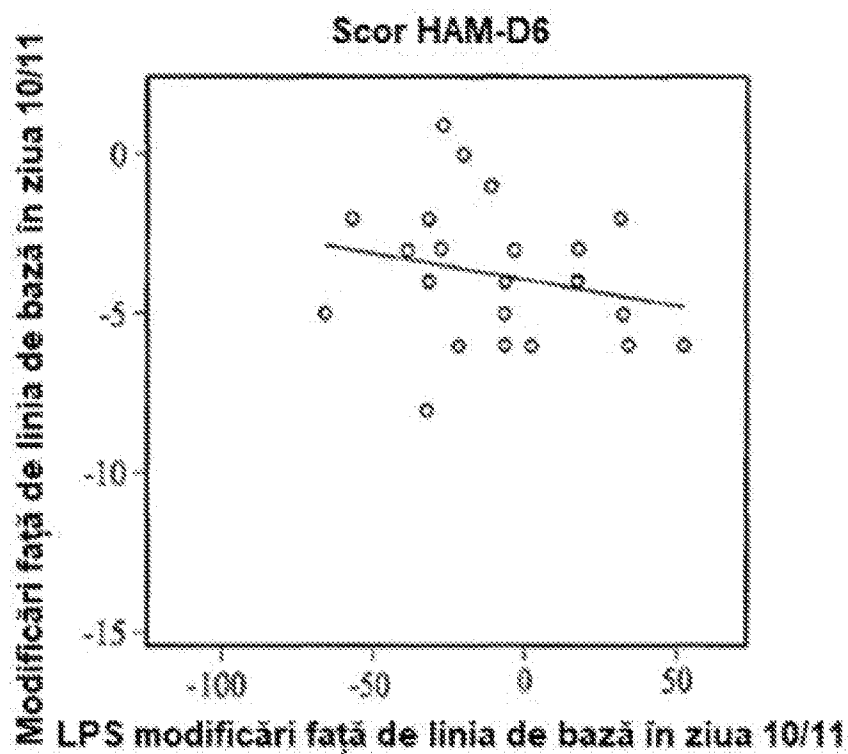


FIG. 14

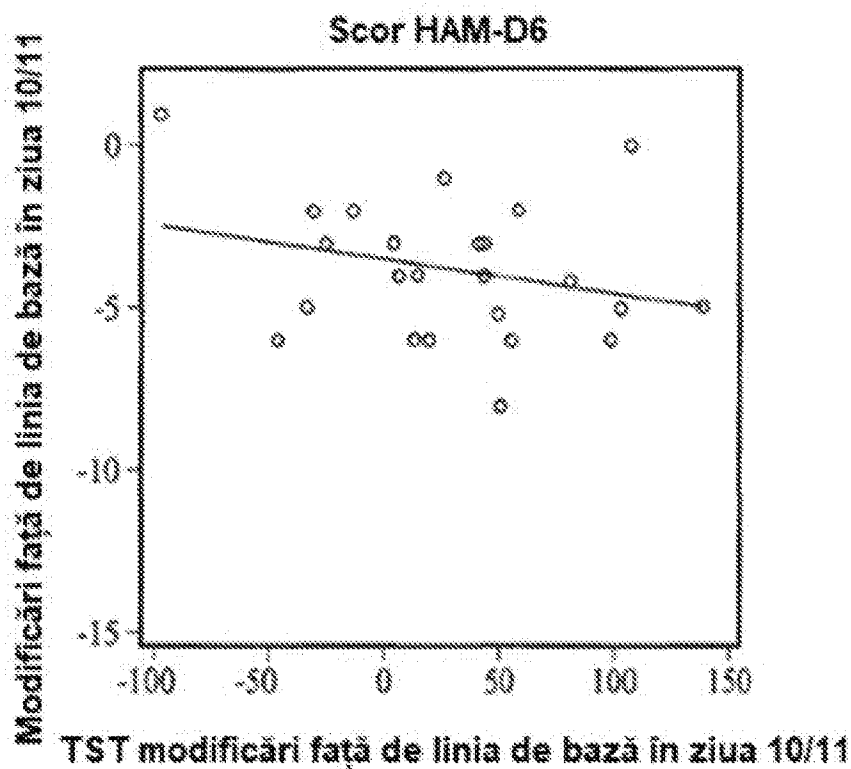


FIG. 15

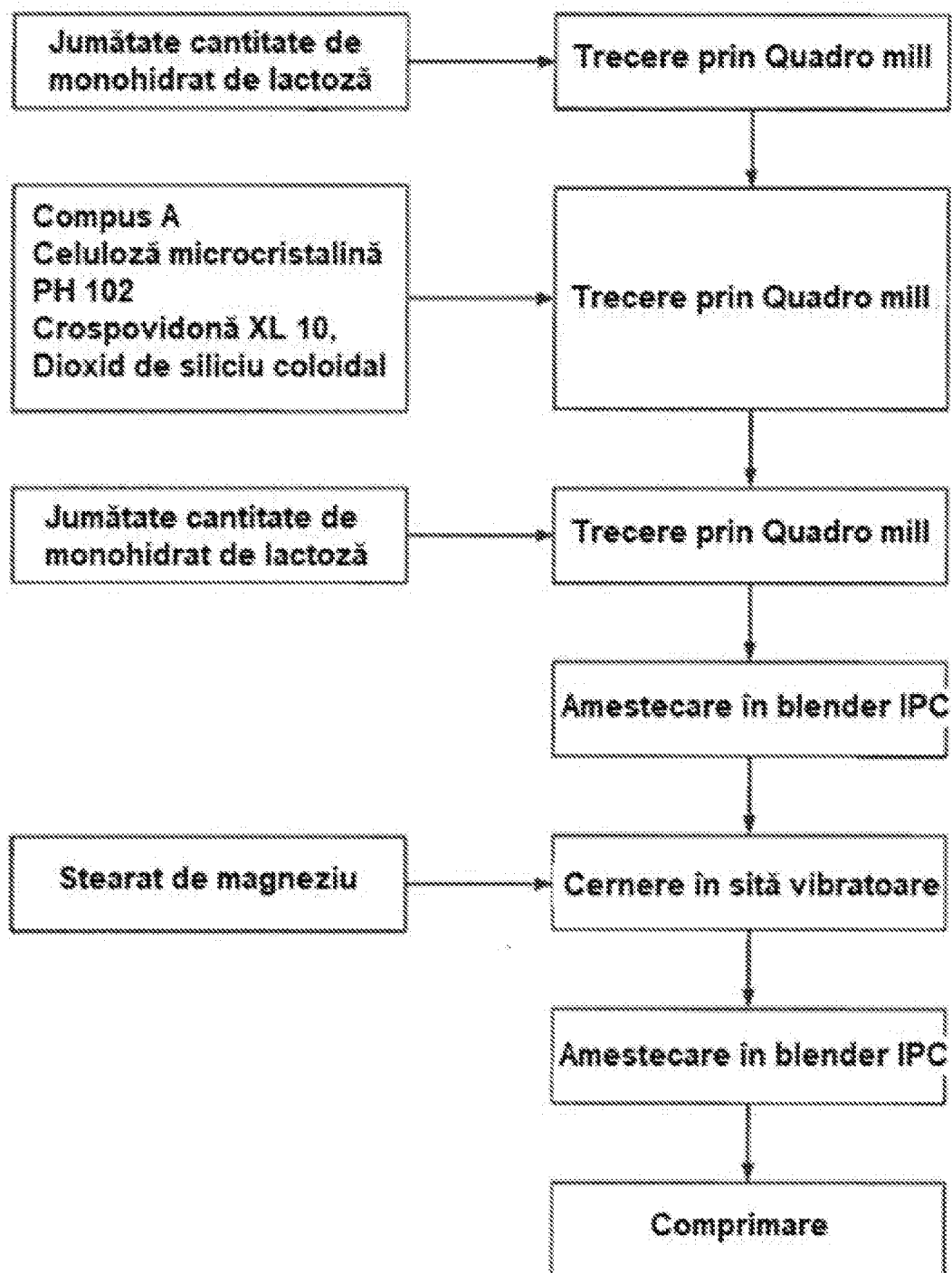


FIG. 16