

Изобретение относится к фармацевтической химии и психиатрии и обеспечивает способ лечения психического расстройства, известного как синдром дефицита внимания/гиперактивности.

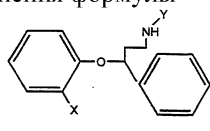
На протяжении нескольких десятилетий отмечалось, что значительное количество детей постоянно проявляют повышенную активность и способны сосредоточиться лишь на столь короткий период времени, что страдает их успеваемость в школе и личные взаимоотношения. Несомненно, что ранее в учебных заведениях таких детей исключили бы как неисправимых и подвергали бы наказаниям или даже изолировали бы. Однако уже достаточно давно сложилось убеждение о том, что такие дети не способны контролировать свою повышенную активность и невнимательность, и медики старались помочь им. В течение некоторого времени для лечения таких детей применяли метилфенидат (Ritalin™), и его применение часто значительно способствовало появлению их способности к работе и сосуществованию с другими людьми в школе и дома. Однако данное лекарственное средство обладает недостатками, такими как необходимость ежедневного введения нескольких доз и развития обратного эффекта в виде эффекта постепенного исчезновения дозы. Далее, у некоторых пациентов оно вызывает бессонницу и отсутствие аппетита. Метилфенидат обладает как норадренергической, так и дофаминергической активностями.

В некоторых случаях проявления синдрома дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) также применяют имипрамин, дезипрамин, нортриптилин, амитриптилин и кломипрамин. Однако трициклические соединения обладают целым рядом физиологического воздействия и как класс имеют тенденцию к вызыванию ряда побочных эффектов, поэтому их применение требует тщательного надзора и титрования дозы.

За последнее десятилетие психиатры пришли к убеждению о том, что СДВГ является не только детским заболеванием, но зачастую продолжается и у взрослых. Очевидно, что данная гиперактивность и короткий промежуток сосредоточенности вызывают серьезные нарушения в жизнедеятельности взрослого человека, но только с недавнего времени такие пациенты могут получить лечение.

В психиатрии продолжает оставаться проблемой потребность в безопасном и удобном способе лечения СДВГ, применимом как у детей, так и у взрослых, и не обладающим недостатками, свойственными метилфенидату.

Настоящее изобретение описывает применение соединения формулы



где X = C₁-C₄ алкилтио и Y = C₁-C₂ алкил или его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль, для лечения синдрома дефицита внимания/гиперактивности.

Изобретение также описывает фармацевтические композиции для лечения СДВГ, которые содержат соединения, описанные выше, и фармацевтически приемлемый носитель.

Также предлагается применение соединений, описанных выше, для производства лекарственного препарата для лечения СДВГ. Соединения формулы (I) описаны в патенте США 5281624 авторов Gehlert, Robertson и Wong, и в Gehlert et al., Life Sciences, 56(22), 1915-1920, 1995. Там описаны соединения, являющиеся ингибиторами обратного захвата норадреналина в головном мозге. Также поясняется, что соединения существуют в виде стереоизомеров, и что они, соответственно, включают не только рацематы, но также и выделенные индивидуальные изомеры. Например, соединения формулы 1 включают следующие показательные соединения:

N-этил-3-фенил-3-(2-метилтиофенокси)пропиламинбензоат;
(R)-N-этил-3-фенил-3-(2-пропилтиофенокси)пропиламингидрохлорид;
(S)-N-этил-3-фенил-3-(2-бутилтиофенокси)пропиламин;
N-метил-3-фенил-3-(2-этилтиофенокси)пропиламинмалонат;
(S)-N-метил-3-фенил-3-(2-трет-бутилтиофенокси)пропиламиннафталин-2-сульфонат;
(R)-N-метил-3-(2-метилтиофенокси)-3-фенилпропиламин.

Соединения, используемые в данном изобретении, представляют собой безопасные лекарственные средства, и их применение при СДВГ как у взрослых, так и у детей, является наилучшим лечением данного расстройства по причине их безопасности. Соединения являются чрезвычайно селективными, обладая малым количеством, если вообще обладая, каких-либо физиологических эффектов, помимо эффекта воздействия на метаболизм норадреналина, и, таким образом, свободны от побочных эффектов и нежелательных активностей. Далее, они эффективны в относительно низких дозах, как обсуждалось ниже, и могут быть безопасно и эффективно введены один раз в сутки. Таким образом, можно полностью избежать трудностей, возникающих из-за многократного введения дозы пациентам, которые представляют собой детей и неорганизованных взрослых.

Настоящее изобретение описывается как способ лечения СДВГ. Разумеется, не подразумевается, что каждое использование изобретения будет приводить к полному излечению расстройства. Лечение психических заболеваний не столь однозначно. Однако, полагают, что использование изобретения приведет к улучшению состояния подвергающегося лечению па-

циента, страдающего СДВГ, которое в некоторых случаях позволяет достичь полного излечения. В других случаях улучшение состояния будет достигнуто в меньшей степени, что все равно принесет пользу пациенту. Такое лечение проводят путем введения эффективного количества выбранного соединения. Следует понимать, что количество представляет собой количество, которое приведет к излечению пациента в ближайшем времени.

Эффективная доза соединения по данному изобретению при СДВГ находится в интервале приблизительно от 1 до 100 мг/сутки. Предпочтительная доза у взрослых находится в интервале приблизительно от 5 до 80 мг/сутки, и более предпочтительная доза у взрослых находится в интервале от 10 до 60 мг/сутки. Разумеется, доза у детей меньше и находится в интервале приблизительно от 1 до 70 мг/сутки, более предпочтительно от 5 до 60 мг/сутки и еще более предпочтительно от 5 до 50 мг/сутки. Как всегда, оптимальная доза для каждого пациента должна быть установлена лечащим врачом, принимая во внимание физические параметры пациента, другие необходимые пациенту курсы лечения, тяжести заболевания и все остальные особенности пациента.

Поскольку данные соединения легко всасываются при пероральном применении и требуют лишь однократного ежедневного введения, не существует или существует мало причин вводить их каким-либо иным путем, помимо перорального. Они могут быть получены в виде чистых стабильных кристаллов и, таким образом, легко поддаются включению в состав в обычных фармацевтических формах для перорального применения, таких как таблетки, капсулы, суспензии и тому подобные.

Обычные методы, применяемые в фармацевтике, применимы в данном случае. Они могут быть успешно введены в других фармацевтических формах, таких как растворы для инъекций, медленно всасывающиеся растворы для инъекций, суппозитории и тому подобное, которые хорошо известны и изучены в фармацевтике, если возникает необходимость такого введения при особых обстоятельствах. Однако, по существу, всегда предпочтительным является введение соединения в форме таблетки или капсулы, и такие фармацевтические формы рекомендуются.

Предпочтительной энтеросолюбильной формой, содержащей соединение, является состав в виде пилюли, содержащий: а) ядро, состоящее из соединения и фармацевтически приемлемого наполнителя; б) необязательный разделительный слой; в) энтеросолюбильный слой, состоящий из ацетилсукцинилгидроксипропилметилцеллюлозы (АСГПМЦ) и фармацевтически приемлемого наполнителя; д) необязательный конечный слой.

Больного СДВГ довольно легко распознать, и большинство людей сталкивалось с детьми, если не со взрослыми, которые проявляют некоторые или все симптомы данного расстройства. Наилучшим описанием расстройства являются диагностические критерии СДВГ, опубликованные Американской Ассоциацией психиатров (American Psychiatric Association) в сборнике "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", Fourth Version (1994), которые приведены ниже.

Диагностические критерии синдрома дефицита внимания/гиперактивности

А. Либо (1), либо (2):

(1) шесть (или более) следующих симптомов невнимательности наблюдались в течение, по крайней мере, 6 месяцев до степени дезадаптации и несовместимости с уровнем развития.

Невнимательность:

(а) часто не способен обратить пристальное внимание на детали или делает небрежные ошибки в работе в классе, на работе или в других занятиях;

(б) часто затрудняется сосредоточить внимание на заданиях или игровых занятиях;

(в) часто не слушает при непосредственном обращении;

(г) часто не следует инструкциям и не способен закончить работу в классе, домашнюю работу или служебные обязанности (не по причине противоречивого поведения или неспособности понять инструкции);

(д) часто затрудняется организовать выполнение заданий или занятия;

(е) часто избегает, не любит или с неохотой занимается выполнением заданий, если оно требует длительного умственного усилия (таких, как работа в классе или домашняя работа);

(ж) часто теряет предметы, необходимые для выполнения заданий или для занятий (например, игрушки, школьные принадлежности, карандаши, книги или инструменты);

(з) часто легко отвлекается посторонними стимулами;

(и) часто забывчив в повседневных занятиях;

(2) шесть (или более) следующих симптомов гиперактивности-импульсивности стойко наблюдались в течение, по крайней мере, 6 месяцев до степени дезадаптации и несовместимости с уровнем развития.

Гиперактивность:

(а) часто совершает беспокойные движения руками и ногами или ерзает на стуле;

(б) часто покидает место в классе или в иных ситуациях, когда следует сидеть;

(в) часто суетится или проявляет чрезмерную активность в ситуациях, когда такое поведение является неподходящим (у подростков или взрослых это может ограничиваться субъективным ощущением нетерпеливости);

(г) часто затрудняется спокойно играть или заниматься спокойными занятиями;

(д) часто "пребывает в движении" или часто совершает действия, "как заведенный";

(е) часто говорит чересчур энергично;

Импульсивность:

(ж) часто выпаливает ответы прежде, чем заканчиваются вопросы;

(з) часто затрудняется ожидать очереди;

(и) часто назойлив и перебивает других (например, вмешивается в разговоры или игры).

Б. Некоторые симптомы гиперактивности-импульсивности или невнимательности, вызывающие снижение способностей, наблюдались в возрасте до 7 лет.

В. Некоторое снижение способностей из-за данных симптомов наблюдается в двух или более учреждениях (например, в школе [или на работе] и дома).

Г. Должна быть ясная очевидность клинически значимого ухудшения в социальной, учебной и профессиональной деятельности.

Д. Данные симптомы не присутствуют исключительно при глубоком нарушении развития (Pervasive Developmental Disorder), шизофрении или ином психотическом расстройстве и не объясняются иным умственным расстройством (например, расстройством настроения, состоянием патологической тревоги, синдромом разобщения умственной деятельности или изменением личности).

Следует понимать, что СДВГ представляет собой синдром, состоящий из двух компонентов, компонента дефицита внимания и компонента гиперактивности, которые до некоторой степени независимы. Лечение данными соединениями эффективно у пациентов, которые изначально страдают либо от одного компонента, либо от всего комплекса симптомов.

Несмотря на то, что СДВГ, по-прежнему, исходно рассматривается как расстройство у детей, в настоящее время понятно, что многие пациенты, страдающие СДВГ, до 50%, продолжают страдать данным расстройством в течение всего подросткового периода и далее в периоде зрелости. Biederman с сотрудниками тщательно изучали СДВГ у взрослых пациентов и встретили множество случаев. В качестве примера, смотри Biederman et al., Am. J. Psychiatry 150, 1792-98 (1993). Они обнаружили, что случаи СДВГ у взрослых часто встречаются среди родителей и взрослых сибсов детей, страдающих СДВГ. Таким образом, оказывается, что заболевание не только сохраняется в зрелом возрасте, но и является наследственным.

В статье Biederman et al., процитированной чуть выше, равно как и в другой статье тех же авторов. Am. J. Psychiatry 148, 564-77 (1991), сообщается об исследовании пациентов, страдающих СДВГ, также страдающих одним или более других психических расстройств. Авторы отмечают, что такая совместная заболеваемость

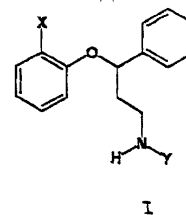
психическими заболеваниями совершенно обычна у пациентов, страдающих СДВГ, и, естественно, затрудняет диагностику и лечение таких пациентов. Данные соединения эффективны для лечения СДВГ даже несмотря на то, что состояние пациентов, подвергающихся лечению, осложняется совместной заболеваемостью одним или более дополнительных заболеваний.

Полный перечень вышеуказанных диагностических критериев указывает на серьезность СДВГ и на вред, который он наносит пациенту. Человек, страдающий СДВГ умеренной степени тяжести, по существу, полностью неспособен к выполнению умственной работы или к обучению; постоянно мешает и доставляет неудобства окружающим ее или его людям своей бессмысленно импульсивной активностью, которую вызывает данное расстройство; и расходует средства своей семьи на чистку и устранение ущерба и разрушений, которые он или она производит. Такой пациент школьного возраста может нанести значительный урон способности учителя добиваться своей цели во время урока, так как ребенок, страдающий СДВГ, будет постоянно срывать уроки, отвлекать других детей и сводить на нет усилия учителя. Таким образом, совершенно очевидно, что усовершенствованный способ лечения СДВГ необходим и, соответственно, что настоящее изобретение представляет важность для многих людей.

Способ по настоящему изобретению эффективен для лечения пациентов, которые являются детьми, подростками или взрослыми людьми, и значительных различий в симптомах или способе лечения между пациентами различных возрастов не существует. Однако, вообще говоря, в целях настоящего изобретения ребенком считают пациента, не достигшего возраста полового созревания, подростком считают пациента в возрасте от полового созревания до возраста приблизительно 18 лет и взрослым человеком считают пациента 18 лет и старше.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения формулы



где X = C₁-C₄алкилтио и Y = C₁-C₄алкил или его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль, для лечения синдрома дефицита внимания/гиперактивности.

2. Применение по п.1, где лечению подлежит синдром дефицита внимания/гиперактивности, преимущественно характеризующийся невнимательностью.

3. Применение по п.1, где лечению подлежит синдром дефицита внимания/гиперактивности, преимущественно характеризующийся гиперактивностью-импульсивностью.

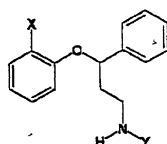
4. Применение по п.1, где лечению подлежит синдром дефицита внимания/гиперактивности смешанного типа.

5. Применение по п.1, где подлежащий лечению пациент является ребенком.

6. Применение по п.1, где подлежащий лечению пациент является подростком.

7. Применение по п.1, где подлежащий лечению пациент является взрослым человеком.

8. Применение соединения формулы I



где X = C₁-C₄алкилтио и Y = C₁-C₄алкил или его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль, для производства лекарственного препарата для лечения синдрома дефицита внимания/гиперактивности.

9. Применение по п.8, где лечению подлежит синдром дефицита внимания/гиперактивности, преимущественно характеризующийся невнимательностью.

10. Применение по п.8, где лечению подлежит синдром дефицита внимания/гиперактивности, преимущественно характеризующийся гиперактивностью-импульсивностью.

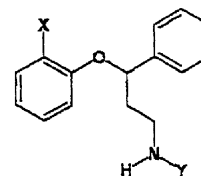
11. Применение по п.8, где лечению подлежит синдром дефицита внимания/гиперактивности смешанного типа.

12. Применение по п.8, где подлежащий лечению пациент является ребенком.

13. Применение по п.8, где подлежащий лечению пациент является подростком.

14. Применение по п.8, где подлежащий лечению пациент является взрослым человеком.

15. Применение фармацевтической композиции, которая содержит фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы I



где X = C₁-C₄алкилтио и Y = C₁-C₄алкил или его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль, для лечения синдрома дефицита внимания/гиперактивности.

16. Применение по п.15, где лечению подлежит синдром дефицита внимания/гиперактивности, преимущественно характеризующийся невнимательностью.

17. Применение по п.15, где лечению подлежит синдром дефицита внимания/гиперактивности, преимущественно характеризующийся гиперактивностью-импульсивностью.

18. Применение по п.15, где лечению подлежит синдром дефицита внимания/гиперактивности смешанного типа.

19. Применение по п.15, где подлежащий лечению пациент является ребенком.

20. Применение по п.15, где подлежащий лечению пациент является подростком.

21. Применение по п.15, где подлежащий лечению пациент является взрослым человеком.

22. Применение по любому из пп.1-14, где соединение представляет собой N-метил-3-(2-метилтиофенокси)-3-фенилпропиламин или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль.

23. Применение по любому из пп.15-21, где композиция содержит соединение, представляющее собой N-метил-3-(2-метилтиофенокси)-3-фенилпропиламин или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль.

