



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2007140348/15, 06.04.2006

(30) Конвенционный приоритет:
06.04.2005 US 60/669,290
22.11.2005 US 11/285,905

(43) Дата публикации заявки: 20.05.2009 Бюл. № 14

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 06.11.2007(86) Заявка РСТ:
US 2006/013506 (06.04.2006)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/121560 (16.11.2006)

Адрес для переписки:
191186, Санкт-Петербург, а/я 230,
"АРС-ПАТЕНТ", пат.пов. И.И.Липатовой,
рег. № 554

(71) Заявитель(и):
АДАМАС ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК.
(US)(72) Автор(ы):
ВЕНТ Грегори Т. (US),
ФУЛЬЦ Тимоти Дж. (US)

(54) СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦНС

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, содержащая:

- а) антагонист рецептора NMDA;
б) ингибитор ацетилхолинэстеразы (ингибитор АЧе),

где по меньшей мере один из указанного антагониста рецептора NMDA или указанного второго средства предоставляется в лекарственной форме с пролонгированным высвобождением и где средство в указанной лекарственной форме с пролонгированным высвобождением имеет параметр растворения *in vitro*, равный менее 70% в течение 1 ч, менее 90% в течение 2 ч, более 40% в течение 6 ч и более 85% в течение 12 ч, измеренный с использованием системы измерения растворения USP type 2 (paddle) при 50 об./мин, при температуре $37\pm0,5^\circ$, с водой в качестве среды для растворения.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где указанный антагонист рецептора NMDA имеет значение dC/dT меньше, чем приблизительно 80% от скорости для рецептуры с немедленным высвобождением (immediate release, IR).

3. Фармацевтическая композиция по п.1, где указанный антагонист рецептора NMDA имеет $C_{МАКС}/C_{СРЕДН}$ приблизительно 1,6 или менее в период времени от приблизительно 2 ч до по меньшей мере 12 ч после введения указанной

RU 2007140348 A

RU 2007140348 A

композиции индивидууму.

4. Фармацевтическая композиция по п.1, где относительное значение изм $C_{\text{отн}}$ для указанного антагониста рецептора NMDA и указанного второго средства составляет менее 100% в период времени от 2 до 12 ч после введения указанной композиции индивидууму.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, где фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме, не предусматривающей повышения дозы и вводимой дважды в день, один раз в день или через день.

6. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что антагонист рецептора NMDA выбран из группы, состоящей из мемантинина, амантадина, римантадина, кетамина, элипродила, ифенпродила, дизоцилпина, ремацемида, ямотригина, рилузола, алтиганела, фенциклидина, флутириптина, селфотела, фелбамата, нерамексана, спермина, спермидина, левемопамила, дексстрометорфана, дексторфана и их фармацевтически приемлемых солей.

7. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанный ингибитор AChE выбран из группы, состоящей из донепезила, ривастигмина, такрина, метрифоната, Хуперзина-А и их фармацевтически приемлемых солей.

8. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция приготовлена для доставки пероральным, трансназальным, парентеральным, полуместным, трансэпителиальным путем, с помощью черезкожных накладок, под кожным или ингаляционным путем.

9. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция приготовлена в виде суспензий, капсул, таблеток, свечей, лосьонов или накладок.

10. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что антагонист рецептора NMDA является мемантином, а ингибитор AChE является донепезилом, или их фармацевтически приемлемыми солями.

11. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что антагонист рецептора NMDA является мемантином и при этом композиция приготовлена так, чтобы предоставить мемантин в количестве 2,5-80 мг в день, 20-67,5 мг в день, 22,5-57,5 мг в день или 42,5-80 мг в день.

12. Способ предотвращения или лечения связанного с ЦНС состояния, включающий введение нуждающемуся в этом индивидууму терапевтически эффективного количества:

- а) антагониста рецептора NMDA;
- б) ингибитора ацетилхолинэстеразы,

где по меньшей мере один из указанного антагониста рецептора NMDA или указанного второго средства предоставляется в лекарственной форме с пролонгированным высвобождением и где средство в указанной лекарственной форме с пролонгированным высвобождением имеет параметр растворения *in vitro*, составляющий менее 70% в течение 1 ч, менее 90% в течение 2 ч, более 40% в течение 6 ч и более 85% в течение 12 ч, измеренный с использованием системы измерения растворения USP type 2 (paddle) при 50 об./мин, при температуре $37\pm0,5^\circ$, с водой в качестве среды для растворения.

13. Способ по п.12, отличающийся тем, что указанное связанное с ЦНС состояние является болезнью Альцгеймера или болезнью Паркинсона.

14. Способ по п.12, отличающийся тем, что указанный антагонист рецептора NMDA предоставляется в лекарственной форме с пролонгированным высвобождением.

15. Способ по п.14, отличающийся тем, что указанный антагонист рецептора NMDA вводят, по существу, идентичными суточными дозами.

16. Способ по п.15, отличающийся тем, что терапевтически эффективная стационарная концентрация указанного антагониста рецептора NMDA в плазме указанного индивидуума достигается в пределах 15 дней после указанного введения.

17. Способ по п.14, отличающийся тем, что указанный антагонист рецептора NMDA имеет dC/dT меньше, чем приблизительно 80% от скорости для рецептуры с немедленным высвобождением (IR).

18. Способ по п.14, отличающийся тем, что указанный антагонист рецептора NMDA имеет $C_{МАКС}/C_{СРЕДН}$ приблизительно 1,6 или меньше в период времени от приблизительно 2 ч до по меньшей мере 12 ч после введения указанной композиции индивидууму.

19. Способ по п.12, отличающийся тем, что относительное значение $измC_{ОТН}$ для указанного антагониста рецептора NMDA и указанного ингибитора AChE составляет менее 100% в период времени от 2 до 12 ч после введения указанной композиции индивидууму.

20. Способ по п.19, отличающийся тем, что относительное значение $измC_{ОТН}$ для указанного антагониста рецептора NMDA и указанного ингибитора AChE составляет менее 70% от значения для соответствующей рецептуры IR в период времени от 2 до 12 ч после введения указанной композиции индивидууму.

21. Способ по п.12, отличающийся тем, что указанный антагонист рецептора NMDA выбран из группы, состоящей из мемантинина, амантадина, римантадина, кетамина, элипродила, ифенпродила, дизоциллина, ремацемида, ямотригина, рилузола, аптиганела, фенциклидина, флутириптина, селфотела, фелбамата, нерамексана, спермина, спермидина, левемопамила, дексстрометорфана, дексторфана и их фармацевтически приемлемых солей.

22. Способ по п.21, отличающийся тем, что указанный антагонист рецептора NMDA является мемантином или его фармацевтически приемлемой солью.

23. Способ по п.22, отличающийся тем, что количество мемантина находится в диапазоне между 10 и 80 мг в дозе.

24. Способ по п.23, отличающийся тем, что количество мемантина находится в диапазоне между 20 и 60 мг в дозе.

25. Способ по п.23, отличающийся тем, что количество мемантина находится в диапазоне между 40 и 80 мг в дозе.

26. Способ по п.13, отличающийся тем, что указанный ингибитор ацетилхолинэстеразы выбран из группы, состоящей из донепезила, ривастигмина, такрина, метрифоната, Хуперзина-А и их фармацевтически приемлемых солей.

27. Способ по п.12, отличающийся тем, что антагонист рецептора NMDA является мемантином, а ингибитор AChE является донепезилом, или их фармацевтически приемлемыми солями.

28. Способ по п.12, отличающийся тем, что указанный антагонист рецептора NMDA и указанное второе средство вводят одновременно или последовательно.

29. Способ по п.12, отличающийся тем, что указанный антагонист рецептора NMDA и указанное второе средство вводят в виде одной композиции.

30. Способ лечения, предотвращения или ослабления состояния, связанного с нарушением регуляции активности рецептора NMDA, включающий введение индивидууму, имеющему риск указанного состояния или имеющему указанное состояние, композиции, содержащей антагонист рецептора NMDA, предоставляемый в лекарственной форме с пролонгированным высвобождением, и второе средство, причем указанное второе средство ингибитор AChE выбрано из группы, состоящей из донепезила, ривастигмина, такрина, метрифоната, Хуперзина-А; при этом указанную

композицию вводят, по существу, идентичными суточными дозами.

31. Способ по п.30, отличающийся тем, что указанную фармацевтическую композицию вводят не чаще, чем один раз каждые 24 ч.

32. Способ по п.30, отличающийся тем, что величина указанной суточной дозы указанного антагониста рецептора NMDA находится в диапазоне между 15 и 35 мг.

33. Способ по п.32, отличающийся тем, что величина указанной суточной дозы указанного антагониста рецептора NMDA находится в диапазоне между 20 и 25 мг.

34. Способ по п.30, отличающийся тем, что терапевтически эффективная стационарная концентрация указанного антагониста рецептора NMDA в плазме указанного индивидуума достигается в пределах 15 дней после указанного введения.

35. Способ по п.30, отличающийся тем, что профиль средней концентрации указанного антагониста рецептора NMDA в плазме указанного индивидуума имеет начальный наклон в течение промежутка времени от 2 до 4 ч после введения, составляющий менее 50% от наклона для рецептуры IR с таким же антагонистом рецептора NMDA с такой же вводимой дозой.

36. Применение антагониста рецептора NMDA и ингибитора ацетилхолинэстеразы в производстве комбинированного препарата для предотвращения или лечения связанного с ЦНС состояния, где по меньшей мере один из указанного антагониста рецептора NMDA или указанного ингибитора ацетилхолинэстеразы имеет параметр растворения *in vitro*, составляющий менее 70% в течение 1 ч, менее 90% в течение 2 ч, более 40% в течение 6 ч и более 85% в течение 12 ч, измеренный с использованием системы измерения растворения USP type 2 (paddle) при 50 об./мин, при температуре $37\pm0,5^\circ$, с водой в качестве среды для растворения.

37. Применение по п.36, отличающееся тем, что комбинированный препарат содержит антагонист рецептора NMDA и указанный ингибитор ацетилхолинэстеразы в составе различных рецептур.

38. Применение по п.36, отличающееся тем, что комбинированный препарат содержит антагонист рецептора NMDA и указанный ингибитор ацетилхолинэстеразы в составе одной рецептуры.

39. Применение по п.38, отличающееся тем, что эта одна рецептура не является рецептурой с повышением дозы.

40. Применение антагониста рецептора NMDA в производстве лекарства для предотвращения или лечения связанного с ЦНС состояния у нуждающегося в этом пациента путем комбинационной терапии, причем указанная комбинационная терапия включает введение индивидууму указанного антагониста рецептора NMDA и ингибитора ацетилхолинэстеразы и при этом по меньшей мере один из указанного антагониста рецептора NMDA или указанного ингибитора AChE имеет параметр растворения *in vitro*, составляющий менее 70% в течение 1 ч, менее 90% в течение 2 ч, более 40% в течение 6 ч и более 85% в течение 12 ч, измеренный с использованием системы измерения растворения USP type 2 (paddle) при 50 об./мин, при температуре $37\pm0,5^\circ$, с водой в качестве среды для растворения.

41. Применение ингибитора AChE в производстве лекарства для предотвращения или лечения связанного с ЦНС состояния у нуждающегося в этом пациента путем комбинационной терапии, причем указанная комбинационная терапия включает введение индивидууму указанного ингибитора AChE и антагониста рецептора NMDA и при этом по меньшей мере один из указанного антагониста рецептора NMDA или указанного ингибитора AChE имеет параметр растворения *in vitro*, составляющий менее 70% в течение 1 ч, менее 90% в течение 2 ч, более 40% в течение 6 ч и более 85% в течение 12 ч, измеренный с использованием системы измерения растворения USP type 2 (paddle) при 50 об./мин, при температуре $37\pm0,5^\circ$, с водой в качестве среды для

растворения.

42. Набор, включающий:

- а) антагонист рецептора NMDA;
- б) ингибитор ацетилхолинэстеразы, выбранный из группы, состоящей из донепезила, ривастигмина, такрина, метрифоната, Хуперзина-А;
- в) инструкции для лечения или предотвращения связанных с ЦНС состояний, таких как болезнь Альцгеймера,

причем по меньшей мере один из указанного антагониста рецептора NMDA или указанного ингибитора AChE имеет параметр растворения *in vitro*, составляющий менее 70% в течение 1 ч, менее 90% в течение 2 ч, более 40% в течение 6 ч и более 85% в течение 12 ч, измеренный с использованием системы измерения растворения USP type 2 (paddle) при 50 об./мин, при температуре $37\pm0,5^\circ$, с водой в качестве среды для растворения.

43. Набор по п.42, отличающийся тем, что указанный антагонист рецептора NMDA и указанное второе средство включены в состав одной рецептуры.

44. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что антагонист рецептора NMDA и ингибитор AChE введены в состав гранул и при этом соотношение активных фармацевтических ингредиентов и количества активных фармацевтических ингредиентов можно варьировать, изменения количества и соотношения гранул в конечной лекарственной форме.

45. Фармацевтическая композиция по п.44, отличающаяся тем, что отношение антагониста рецептора NMDA к ингибитору AChE находится в диапазоне от 0,1:100 до 100:0,1.

46. Фармацевтическая композиция по п.45, отличающаяся тем, что отношение антагониста рецептора NMDA к ингибитору AChE находится в диапазоне от 1:100 до 100:1.

47. Фармацевтическая композиция, содержащая:

- а) мемантин в дозе, находящейся в диапазоне между 20 и 30 мг; и
- б) донепезил в дозе, находящейся в диапазоне между 2 и 5 мг;

причем мемантин и донепезил оба предоставлены в лекарственной форме с пролонгированным высвобождением и при этом указанная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением имеет параметр растворения *in vitro*, составляющий менее 70% в течение 1 ч, менее 90% в течение 2 ч, более 40% в течение 6 ч и более 85% в течение 12 ч, измеренный с использованием системы измерения растворения USP type 2 (paddle) при 50 об./мин, при температуре $37\pm0,5^\circ$, с водой в качестве среды для растворения.

48. Фармацевтическая композиция по п.47, отличающаяся тем, что соотношение дозировок в указанной композиции приводит к ослаблению побочного действия на желудочно-кишечную и сердечно-сосудистую системы.

49. Фармацевтическая композиция по п.47, отличающаяся тем, что профиль высвобождения мемантина в основном идентичен профилю высвобождения донепезила.