



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003124059/14, 24.01.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
24.01.2002

(30) Конвенционный приоритет:
02.02.2001 US 60/266,194

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2005

(45) Опубликовано: 20.02.2008 Бюл. № 5

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 00/61138 A1, 19.10.2000. RU 2139875 C1, 20.10.1999, описание - с.1-2. WO 00/61164 A1, 19.10.2000. WO 1999/051097 A1, 14.10.1999, реферат, с.1-8 описания. WO 2000/067744 A1, 16.11.2000, реферат, с.1-3 описания. Бертрам Г.Катцунг. Базисная и клиническая фармакология, в 2 тт., пер. с англ., 1998. - М.: Бином, СПб.: Невский Диалект, т.2, с.624, кол. (см. прод.)

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
01.08.2003

(86) Заявка РСТ:
US 02/03096 (24.01.2002)

(87) Публикация РСТ:
WO 02/064085 (22.08.2002)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег.№ 517

(72) Автор(ы):

ПЛАТА-САЛАМАН Карлос (US),
СМИТ-СВИНТОСКИ Вирджиния (US)

(73) Патентообладатель(и):

ОРТО-МАКНЕЙЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛ, ИНК. (US)

(54) ЛЕЧЕНИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ СУЛЬФАМАТОВ ФРУКТОПИРАНОЗЫ И ЭРИТРОПОЭТИНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, к способу, композиции или комбинации топирамата и эритропоэтина и их применению для стимуляции роста нейритов. Композиция включает топирамат и эритропоэтин в концентрациях: эритропоэтина 1

фМ в сочетании с 1 пМ топирамата или эритропоэтина 10 фМ в сочетании с 1 пМ или 100 пМ топирамата и фармацевтически приемлемый носитель. Указанные комбинации и композиции обеспечивают синергически усиленную стимуляцию роста нейритов. 3 н.п. ф-лы, 3 табл.

(56) (продолжение):

1. Приложение II. Важнейшие взаимодействия лекарственных средств. Фармакодинамические механизмы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/7032 (2006.01)**A61K 38/18** (2006.01)**A61P 25/00** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2003124059/14, 24.01.2002**(24) Effective date for property rights: **24.01.2002**(30) Priority:
02.02.2001 US 60/266,194(43) Application published: **27.01.2005**(45) Date of publication: **20.02.2008 Bull. 5**(85) Commencement of national phase: **01.08.2003**(86) PCT application:
US 02/03096 (24.01.2002)(87) PCT publication:
WO 02/064085 (22.08.2002)Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg.№ 517**

(72) Inventor(s):

**PLATA-SALAMAN Karlos (US),
SMIT-SVINTOSKI Virdzhinija (US)**

(73) Proprietor(s):

ORTO-MAKNEJL FARMAS'JuTIKAL, INK. (US)**(54) TREATMENT OF NEUROLOGICAL DYSFUNCTION BY USING FRUCTOPYRANOSE AND ERYTHROPOIETIN SULFAMATES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, in particular composition or combination of topiramate and erythropoietin topiramate and erythropoietin and application thereof for neurite growth stimulation.

SUBSTANCE: claimed composition contains 1 fM of topiramate and 1 pM of erythropoietin or 10 fM

of topiramate in combination with 1 pM or 100 pM of erythropoietin and pharmaceutically acceptable carrier.

EFFECT: synergistically enhanced neurite growth stimulation.

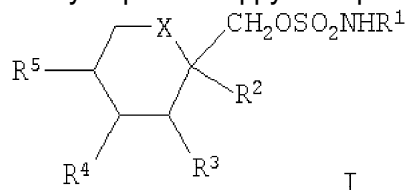
3 cl, 3 tbl, 3 ex

Перекрестная ссылка на родственную заявку

Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки США №60/226194, поданной 2 февраля 2001 года, содержание которой включено в данный текст в виде ссылки.

Предпосылки создания изобретения

Сульфаматы фруктопиранозы, соединения формулы I,



представляют собой структурно новые противоэпилептические соединения, которые являются весьма эффективными противосудорожными средствами при испытаниях на животных (Maryanoff et al., J. Med. Chem. (1987) 30:880-887; Maryanoff et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. (1993) 3:2653-2656; Shank et al., Epilepsia (1994) 35:450-460 и Maryanoff et al., J. Med. Chem. (1998) 41:1315-1343). Указанные соединения охвачены тремя патентами США: №4513006, №5242942 и №5384327. Одно из данных соединений, сульфамат 2,3:4,5-бис-О-(1-метилэтилиден)-β-D-фруктопиранозы, известное как топирамат, использовали в клинических испытаниях на людях для лечения эпилепсии, которые показали, что оно является эффективным при вспомогательной терапии или монотерапии в лечении легких и сложных парциальных эпилептических припадков и вторичных генерализованных эпилептических припадков (Faught et al., Epilepsia (1995) 36(S4):33; Sachdeo et al., Epilepsia (1995) 36(S4):33; T.A. Glauser, Epilepsia (1999) 40(S5):S71-80 и R.C.Sachdeo, Clin. Pharmacokinet. (1998) 34:335-346) и в настоящее время имеется в продаже для лечения эпилептических припадков у больных с легкой и сложной парциальной эпилепсией и эпилептических припадков у больных с первичными или вторичными генерализованными припадками в Соединенных Штатах, Европе и на большинстве других рынков по всему миру.

Вначале было обнаружено, что сульфаматы фруктопиранозы, соединения формулы I, обладают противосудорожным действием в испытаниях на мышах, у которых стандартный большой эпилептический припадок вызван электрошоком (MES) (Shank et al., Epilepsia (1994) 35:450-460). Последующие исследования показали, что соединения формулы I также были весьма эффективными при испытаниях MES на крысах. Исследователями было обнаружено, что топирамат эффективно блокирует эпилептические припадки у грызунов с некоторыми моделями эпилепсии (Nakamura et al., Eur. J. Pharmacol. (1994) 254:83-89) и у животных с моделью спровоцированной эпилепсии (A.Wauquier and S.Zhou, Epilepsy Res. (1996) 24:73-77).

Shank et al. в международной публикации WO 98/00124 описывает применение сульфаматов фруктопиранозы, соединений формулы I, для лечения постишемического дегенеративного заболевания. Кроме того, было обнаружено, что топирамат обладает дозозависимым и зависимым от назначения нейропротективным действием в том случае, когда препарат используют через два часа после эмболизации МСА (средней мозговой артерии), осуществляемой на крысиной модели фокальной ишемии (Yang et al., Brain Res. (1998) 804(2):169-76). Также описано нейропротективное действие топирамата на поврежденные нервные клетки после глобальной ишемии у песчанок путем окклюзии билатеральной сонной артерии и у крыс путем остановки сердца (Lee et al., Neuroscience Lett. (2000) 281(2-3):183-186; Edmonds et al., Life Sciences (2001) 69:2265-2277).

Позднее было предположено, что добавление топирамата к урокиназе, используемой в низкой дозе, благоприятно воздействует на лечение приступа ишемии, способствуя улучшению восстановления нервной системы, уменьшению обширности инфаркта и снижению риска мозгового поражения (Yang et al., Neuropharm. (2000) 39(5):881-888; Yang et al., J. Neurosurg. (2000) 92(5):841-847).

R.P. Shank в международной публикации WO 00/61138 описывает применение

сульфаматов фруктопиранозы, соединений формулы I, для лечения хронических нейродегенеративных расстройств. R.P.Shank в патенте США №5753694 описывает применение сульфаматов фруктопиранозы, соединений формулы I, для лечения амиотрофического бокового склероза (ALS).

5 Последние исследования показали, что топирамат способствует росту нейритов в культуре нервных клеток крыс и восстановлению функции после размождения лицевого нерва у крыс. В данных исследованиях нейротрофное действие топирамата было дозозависимым (Smith-Swintosky et al., *NeuroReport* (2001) 17:1031-1034).

10 Существует предположение, что топирамат может ухудшать внимание у некоторых индивидуумов, что является часто наблюдаемым побочным эффектом противосудорожных средств (L.A.Burton and C.Harden, *Epilepsy Res.* (1997) 27:29-32). Было сообщено, что топирамат при определенных обстоятельствах может проявлять отрицательное воздействие на познавательную способность, что соответствует субъективным жалобам некоторых больных (Thompson et al., *J. Neuro. Neurosurg. Psych.* (2000) 69(5):636-641). Однако указанное воздействие топирамата на центральную нервную систему является, в основном, слабым или умеренным, причем обычно воздействие имеет место на ранних стадиях лечения (часто в течение титрования), устраняется при продолжающемся лечении и является обратимым (Reife et al., *Epilepsia* (2000) 41(Suppl 1):S66-S71). Кроме того, постепенное введение топирамата способствует снижению степени ухудшения познавательной способности (Aldenkamp et al., *Epilepsia* (2000) 41(9):1167-1178).

Эритропоэтин (ЕРО) является гормоном, представляющим собой гликопротеин, секретируемый почками в ответ на тканевую гипоксию, который стимулирует образование эритроцитов в костном мозге. Ген для эритропоэтина клонировали и экспрессировали в яичниках китайского хомячка (CHO), как описано в патенте США №4703008.

25 Рекомбинантный эритропоэтин человека (r-HuЕРО, rhЕРО, эпозтин альфа) имеет аминокислотную последовательность, идентичную последовательности эритропоэтина, присутствующего в моче человека, и оба являются неотличимыми в химических, физических и иммунологических тестах. Рекомбинантный эритропоэтин человека действует

30 путем увеличения количества клеток, способных дифференцироваться в зрелые эритроциты, запуская их дифференциацию и повышая синтез гемоглобина в развивающихся эритроблестах (S.B.Krantz, *Blood* (1991) 77:419-434; B.S.Beckman and M.Mason-Garcia, *Faseb Journal* (1991) 5:2958-2964).

Эпозтин альфа разрешен к продаже во многих странах для лечения анемии. Эпозтин альфа имеет другое возможное применение, которое включает, но не ограничивается, анемию при хронической почечной недостаточности (диализ и пре-диализ), анемию у ВИЧ-положительных больных, которых лечат зидовудином, анемию у больных раком, которых подвергают химиотерапии, основанной на платине, в качестве агента, способствующего аутологичному переливанию крови, и в качестве адъюванта в случае хирургического вмешательства для снижения вероятной потребности аллогенных трансфузий крови у больных, подвергающихся ортопедической операции.

ЕРО влияет на нейронные стволовые клетки, вероятно, в процессе развития эмбриона и, возможно, во время экспериментов *in vitro*, связанных с дифференциацией (Juul et al., *Pediatr. Dev. Pathol.* (1999) 2(2):148-158; Juul et al., *Pediatr. Res.* (1998) 43(1):40-49). Кроме того, у новорожденных и младенцев с расстройством ЦНС, обусловленным гипоксией, менингитом и кровоизлиянием в желудочки головного мозга, наблюдали вызванное ЕРО нейропротективное действие (Juul et al., *Ped. Res.* (1999) 46(5):543-547).

ЕРО способствует предотвращению апоптоза нервной ткани в случаях инсульта, который порождает гипоксию. Данное явление происходит вследствие локальной продукции ЕРО астроцитами и другими клетками мозга (Morishita et al., *Neuroscience* (1996) 76(1):105-116). Кроме того, ЕРО может преодолевать гематоэнцефалический барьер в клинических случаях, связанных с разрушением, расстройством или нарушением регуляции барьера. Нейропротективное действие было продемонстрировано в тканях

гиппокампа песчанки и коры головного мозга крысы (Sakanaka et al., P. N. A. S. USA (1998) 95(8):4635-4640; Sadamoto et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. (1998) 253(1):26-32).

Введение ЕРО снижает обширность церебрального инфаркта у мышей, у которых вызвана церебральная ишемия (Bernaudin et al., J. Cereb. Blood Flow Metab. (1999) 19(6):643-51), снижает обширность церебрального инфаркта у крыс после окклюзии средней мозговой артерии (Brines et al., P. N. A. S. USA (2000) 97(19):10526-31), предотвращает потерю способности к передвижению в пространстве и кортикальный инфаркт у крыс с долговременной окклюзией средней мозговой артерии (Sadamoto et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. (1998) 9/253(1):26-32), снижает количество некротических кортикальных нейронов у кроликов с моделью церебральной ишемии после субарахноидального кровоизлияния (Alafaci et al., Eur. J. Pharmacol. (2000) 13/406(2):219-25) и защищает корковые нейроны от гипоксии и AMPA токсичности (A.D.Sinor and D.A.Greenberg, Neurosci. Lett. (2000) 290(3):213-5). ЕРО также улучшает познавательную функцию у больных, подвергающихся хроническому гемодиализу (L.Kambova, Nephrol. Dial. Transplant. (1998) 13(1):229-30; Temple et al., Nephrol. Dial. Transplant. (1995) 10(9):1733-1738; и A.R.Nissenson, Am. J. Kidney Dis. (1992) 20(1 Supp.1):21-24).

ЕРО также оказывает биологическое действие на PC12 клетки, включая изменение Ca^{+2} , изменение мембранного потенциала и стимуляцию выживаемости после токсичности глутамата и удаления NGF (фактора роста нервной ткани). Полученные результаты объясняют тем, что ЕРО стимулирует функцию нервной системы и жизнеспособность (Koshimura et al., J. Neurochem. (1999) 72(6):2565-2572; Tabira et al., Int. J. Dev. Neurosci. (1995) 13(3/4):241-252).

ЕРО также может влиять на детерминацию нервной стволовой клетки таким образом, чтобы проводить дифференцировку нейронов в противоположность астроцитам или олигодендроцитам. Такая активность подобна активности ЕРО, где он функционирует таким образом, чтобы произвести детерминацию гематopoэтических стволовых клеток с получением эритроцитов (RBCs). Гипоксическое повреждение ЦНС приводит к продукции ЕРО из астроцитов, который способствует дифференцировке нервных стволовых клеток в нейроны и который проявляет нейропротективную функцию в отношении существующих нейронов (международная публикация WO 99/21966, опубликованная 6 мая 1999 года автором Weiss et al.).

Позднее Ehrenreich et al. в международной публикации WO 00/35475 описал использование эритропоэтина для лечения церебральной ишемии, например, у больных с ударом.

Brines et al. в международной публикации WO 00/61164 описал регуляцию функции возбуждения ткани путем периферического введения эритропоэтина.

O'Brien et al. в патенте США №5700909, выданном 23 декабря 1997 года (Seq. ID №11), описал пептидную последовательность ЕРО, состоящую из 17 аминокислот, которая действует через ЕРО-R таким образом, что индуцирует биологическую активность в NS20Y, SK-N-MC и PC12 клетках, включая прорастание, дифференцировку, нейропротективное действие и предотвращение гибели нервной клетки. Указанный пептид (обозначенный как эпепептид АВ) не стимулирует пролиферацию гематологических клеток, таким образом, представляется неактивным в эритропоэтических клеточных линиях, которые реагируют на их ЕРО. Когда эпепептид АВ вводили в мышцу мышей, то частота прорастания двигательных концевых пластинок в смежных мышцах увеличивалась подобно увеличению, индуцированному цилиарным нейротрофическим фактором. Полученные данные объясняют тем, что нервные (но не гематологические) клетки реагируют на пептидную последовательность в ЕРО и что ЕРО может иметь отдельные домены для нейротрофической и гематотрофической активности (Campana et al., Int. J. Mol. Med. (1998) 1(1):235-241; J.S.O'Brien в патенте США №5700909, выданном 23 декабря 1997 года; J.S.O'Brien в патенте США №5571787, выданном 5 ноября 1996 года; J.S.O'Brien в

патенте США №5714459, выданном 3 февраля 1998 года; и J.S.O'Brien and Y.Kashimoto в патенте США №5696080, выданном 9 декабря 1997 года).

Zivin et al. в международной публикации WO 96/40772 описал пептидные димеры, которые функционируют как агонисты рецепторов клеточной поверхности в их димерной форме, включая, например, пептидные димеры, которые связываются с рецептором эритропоэтина и стимулируют его функцию.

Однако совместная терапия с использованием сульфаматов фруктопиранозы и эритропоэтина еще не рассматривалась специалистами в данной области.

Краткое описание сущности изобретения

В настоящее время обнаружено, что совместная терапия одним или более сульфаматами фруктопиранозы и эритропоэтином является пригодной для лечения неврологической дисфункции.

Иллюстрацией изобретения является совместная терапия, применяемая для субъекта, который нуждается в таком лечении, посредством одного или более сульфаматов фруктопиранозы и эритропоэтина для лечения неврологической дисфункции, при которой сульфамат(ы) фруктопиранозы и эритропоэтин могут быть введены любыми подходящими способами, одновременно, последовательно, отдельно или в одной фармацевтической композиции.

Иллюстрацией изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель, один или более сульфаматов фруктопиранозы и эритропоэтин. Иллюстрацией изобретения является фармацевтическая композиция, приготовленная путем смешивания одного или более сульфаматов фруктопиранозы, эритропоэтина и фармацевтически приемлемого носителя. Иллюстрацией изобретения является способ изготовления фармацевтической композиции, включающий смешивание одного или более сульфаматов фруктопиранозы, эритропоэтина и фармацевтически приемлемого носителя.

Также в настоящее изобретение включено использование одного или более сульфаматов фруктопиранозы и эритропоэтина для изготовлении лекарственного средства для лечения: (a) острого нейродегенеративного расстройства, (b) хронического нейродегенеративного расстройства, (c) деменции, (d) потери памяти, (e) ослабления умственной способности, (f) психического распада, (g) неврологического проявления, обусловленного заболеванием или повреждением любой физиологической системы, (h) психиатрического проявления, обусловленного заболеванием или повреждением любой физиологической системы, (i) неврологического проявления периферических заболеваний, (j) психиатрического проявления периферических заболеваний, (k) неврологического проявления, возникающего вследствие эпилептического состояния, (l) психиатрического проявления, возникающего вследствие эпилептических состояний, (m) неврологического проявления постпароксизмального, послеприпадочного или межсудорожного состояния и (n) психиатрического проявления постпароксизмального, послеприпадочного или межсудорожного состояния у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

В настоящее изобретение также включено применение топирамата и эритропоэтина для приготовления лекарственного средства для лечения: (a) острого нейродегенеративного расстройства, (b) хронического нейродегенеративного расстройства, (c) деменции, (d) потери памяти, (e) ослабления умственной способности, (f) психической дегенерации, (g) неврологического проявления, обусловленного заболеванием или повреждением любой физиологической системы, (h) психиатрического проявления, обусловленного заболеванием или повреждением любой физиологической системы, (i) неврологического проявления периферических заболеваний, (j) психиатрического проявления периферических заболеваний, (k) неврологического проявления, возникающего вследствие эпилептического состояния, (l) психиатрического проявления, возникающего вследствие эпилептических состояний, (m) неврологического проявления постпароксизмального, послеприпадочного или межсудорожного состояния и (n) психиатрического проявления постпароксизмального, послеприпадочного или межсудорожного состояния у субъекта,

нуждающегося в таком лечении.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способу лечения неврологической дисфункции, включающему введение одного или более сульфаматов фруктопиранозы и введение эритропоэтина (ЕРО), причем количество сульфамата(ов) фруктопиранозы и количество эритропоэтина выбирают так, чтобы достичь синергического эффекта.

В одном варианте настоящего изобретения сульфаматом фруктопиранозы является топирамат. В другом варианте настоящего изобретения эритропоэтином является эпоэтин альфа. В еще одном варианте настоящего изобретения сульфаматом фруктопиранозы является топирамат и эритропоэтином является эпоэтин альфа.

В настоящее изобретение также включена фармацевтическая композиция, содержащая один или более сульфаматов фруктопиранозы и эритропоэтин. В настоящее изобретение также включена фармацевтическая композиция, содержащая топирамат и эритропоэтин.

Употребляемый в тексте термин "совместная терапия" будет означать лечение субъекта, нуждающегося в таком лечении, посредством введения одного или более сульфаматов фруктопиранозы и введения эритропоэтина, где сульфамат(ы) фруктопиранозы и эритропоэтин вводят любыми подходящими способами, одновременно, последовательно, раздельно или в одной фармацевтической композиции. В тех случаях, когда сульфамат(ы) фруктопиранозы и эритропоэтин вводят в виде раздельных дозированных форм, количество вводимых для каждого соединения дозировок может быть одинаковым или различным. Сульфамат(ы) фруктопиранозы и эритропоэтин могут быть введены одинаковыми или различными способами введения. Сульфамат(ы) фруктопиранозы и эритропоэтин могут быть введены одновременно или согласно чередующемуся режиму введения, в одно и то же время или в различное время в течение курса терапии, одновременно в виде разделенных или единых форм.

Употребляемый в тексте термин "неврологическая дисфункция" будет включать острые нейродегенеративные расстройства; хронические нейродегенеративные расстройства; деменцию, безотносительно от лежащей в основе этиологии; неврологические и психиатрические проявления, являющиеся результатом заболевания или повреждения какой-либо физиологической системы; неврологические и психиатрические проявления периферических заболеваний; неврологические и психиатрические проявления эпилептического состояния, постпароксизмального, послеэпилептического или межсудорожного состояния; потерю памяти; ослабленную умственную способность и психический распад.

Употребляемый в тексте термин "психиатрические проявления" будет включать психиатрические и нейропсихиатрические проявления какого-либо заболевания или повреждения. Соответствующие примеры включают, но не ограничиваются, депрессию, тревогу, раздражимость, эйфорию, агрессивность, апатию, психоз, бред, галлюцинации, дисфорию, агитацию, необычное поведение и нарушения психического равновесия в течение дня или ночи, нарушения приема пищи, анорексию.

Острые нейродегенеративные расстройства, находящиеся в пределах способов настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются, различные типы острых нейродегенеративных расстройств, связанных с гибелью нервной клетки или повышенным риском, включая цереброваскулярную недостаточность, фокальную травму мозга, диффузное поражение головного мозга и повреждение спинного мозга, то есть церебральную ишемию или церебральный инфаркт, включая эмболическую окклюзию и тромбозную окклюзию, реперфузию после острой ишемии, перинатальное повреждение вследствие ишемической гипоксии, остановку сердца, а также внутричерепное кровоизлияние любого типа (включая, но не ограничиваясь, эпидуральное, субдуральное, субарахноидальное и интрацеребральное) и внутричерепные и интравертебральные повреждения (включая, но не ограничиваясь, ушиб, пенетрацию, рассечение, сдавление и рваную рану), и синдром "хлыстового" повреждения от внезапного резкого движения у младенца.

Хронические нейродегенеративные расстройства, находящиеся в пределах способов настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются, болезнь Альцгеймера, болезнь Пика, болезнь распространенных телец Леви, прогрессирующий супрануклеарный паралич (синдром Стила-Ричардсона), множественную системную дегенерацию (синдром Шая-Дрейджера), хронические эпилептические состояния, связанные с дегенерацией нервной ткани, болезни двигательных нейронов, включая амиотрофический боковой склероз, дегенеративные атаксии, кортико-базальную дегенерацию, комплекс Гуама, включающий ALS (амиотрофический боковой склероз)-болезнь Паркинсона-деменцию, подострый склерозирующий панэнцефалит, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, synucleinopathies (включая множественную системную атрофию), первичную прогрессирующую афазия, стриатонигральную дегенерацию, болезнь Макадо-Джозефа/спиноцеребеллярную атаксию типа 3 и оливопонтocereбеллярные дегенерации, синдром Жилль де ла Туретта, бульбарный и псевдобульбарный паралич, спинальную и спинально-бульбарную мышечную атрофию (болезнь Кеннеди), рассеянный склероз, первичный боковой склероз, семейную спастическую параплегию, болезнь Верднига-Хоффмана, болезнь Кульберга-Веландера, болезнь Тея-Сакса, болезнь Сандхоффа, семейное спастическое заболевание, болезнь Вольфарта-Кугельберга-Веландера, спастический парализ, прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию, семейную вегетативную дисфункцию (синдром Райли-Дея) и прионные заболевания (включая, но не ограничиваясь, болезнь Крейтцфельдта-Якоба, болезнь Герстманна-Штресслера-Шейнкера, бессонницу Куру и фатальную семейную бессонницу).

Другие состояния, находящиеся в пределах способов настоящего изобретения, включают деменции, независимо от лежащей в основе этиологии, включая связанную с возрастом деменцию и другие деменции и состояния с потерей памяти, включая деменцию, связанную с болезнью Альцгеймера, сосудистую деменцию, диффузное заболевание белого вещества (болезнь Бинсвангера), деменцию эндокринного или метаболического происхождения, деменцию травмы головы и диффузное повреждение головного мозга, хроническую травматическую энцефалопатию боксеров и деменцию лобной доли.

Также в сферу настоящего изобретения включено лечение и/или профилактика расстройств памяти, включая, но не ограничиваясь, потерю памяти, ослабление умственных способностей и психический распад.

Также в сферу настоящего изобретения включено лечение и/или профилактика неврологических и психиатрических проявлений, возникающих вследствие химического, токсического, инфекционного и радиационного повреждения нервной системы и в результате преждевременного развития; лечение и/или профилактика неврологических и психиатрических проявлений энцефалопатий, включая, но не ограничиваясь, проявления, обусловленные ишемической гипоксией, гепатитом, гликемией, уремией, а также симптомы электролитического и эндокринного происхождения; лечение и/или профилактика неврологических (включая, но не ограничиваясь, познавательную способность) и психиатрических (включая, но не ограничиваясь, психопатологию, депрессию и тревогу) проявлений, связанных с периферическими заболеваниями; и лечение и/или профилактика плексопатий (включая, но не ограничиваясь, паралич нервного сплетения), многоочаговых невропатий, сенсорных невропатий, двигательных невропатий, сенсорно-двигательных невропатий, инфекционных невропатий, автономных невропатий, сенсорно-автономных невропатий, демиелинизирующих невропатий (включая, но не ограничиваясь, синдром Гиллена-Барре и хроническую воспалительную демиелинизирующую полирадикулоневропатию), других воспалительных и иммунных невропатий, невропатий, вызванных лекарственными средствами, невропатий, вызванных фармакологическим лечением, невропатий, вызванных токсинами, травматических невропатий (включая, но не ограничиваясь, невропатии вследствие сдавления, раздавливания, разрыва и сегментации), метаболических невропатий, эндокринных и паранеопластических невропатий и других невропатий, таких как болезнь Шарко-Мари-Тута (тип 1a, 1b, 2, 4a, 1-X связанный), атаксия Фридрейха, метакхроматическая лейкодистрофия, болезнь

Рефсума, адреномиелоневропатия, атаксия-телангиэктазия, невропатия Дежерина-Сотта (типы А и В), синдром Ламберта-Итона и расстройство черепных нервов.

Также в сферу настоящего изобретения включено лечение и/или профилактика неврологических и психиатрических проявлений, являющихся результатом заболевания или повреждения любой физиологической системы.

Также в сферу настоящего изобретения включено лечение и/или профилактика неврологических и психиатрических проявлений, являющихся результатом острых нейродегенеративных расстройств (включая, но не ограничиваясь, цереброваскулярную недостаточность, фокальную травму головного мозга, диффузное поражение головного мозга и повреждение спинного мозга), таких как депрессия, тревога, психопатология, нарушение познавательной способности, потеря памяти и ослабление умственной способности.

Также в сферу настоящего изобретения включено лечение и/или профилактика неврологических и психиатрических проявлений, являющихся результатом какого-либо эпилептического состояния, включая неврологические и психиатрические проявления, возникающие вследствие послеэпилептических или постпароксизмальных состояний, таких как психоз, депрессия, состояния тревоги, нарушение познавательной способности, потеря памяти, или неврологических и психиатрических проявлений, которые могут возникать между приступами, таких как психоз.

Другие клинические состояния, включенные в сферу настоящего изобретения, включают лечение и/или профилактику неврологических (включая, но не ограничиваясь, познавательную способность) и психиатрических (включая, но не ограничиваясь, психопатологию, депрессию или состояние тревоги) проявлений, связанных с периферическими заболеваниями, включающими, но не ограниченными, недостаточность ЕРО (например, почечное заболевание), потерю крови любого типа (включая, но не ограничиваясь, гемодиализ, перитонеальный диализ, взятие проб с диагностической целью, скрытое желудочно-кишечное кровотечение), почечную недостаточность и почечное заболевание на конечной стадии, трансплантацию почки и другие состояния, связанные с анемией, и неврологическими и психиатрическими проявлениями, включающими, но не ограничивающимися, гематологические и негематологические злокачественные опухоли/рак у больных, подвергаемых химиотерапии (включая, но не ограничиваясь, цисплатин) и лечению другими лекарственными препаратами (включая, но не ограничиваясь, зидовудин), другие гематологические расстройства (включая, но не ограничиваясь, серповидно-клеточную анемию и талассемию), воспалительные и инфекционные расстройства (включая, но не ограничиваясь, иммунодефицитные инфекции человека), хронические системные аутоиммунные заболевания (включая, но не ограничиваясь, системную красную волчанку), болезнь Шенлейна-Геноха и гемолитико-уремический синдром.

Изобретение включает, но не ограничивается, способ лечения и/или профилактики острых нейродегенеративных расстройств, включающих, но не ограничивающихся, цереброваскулярную недостаточность, фокальную травму головного мозга, диффузное поражение головного мозга и повреждение спинного мозга, то есть церебральную ишемию или церебральный инфаркт, включая эмболическую окклюзию и тромбозную окклюзию, реперфузию после острой ишемии, перинатальное повреждение вследствие ишемической гипоксии, остановку сердца, а также внутричерепное кровоизлияние любого типа (включая, но не ограничиваясь, эпидуральное, субдуральное, субарахноидальное и интрацеребральное), указанный способ представляет собой совместную терапию, применяемую к субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективным количеством сульфамата фруктопиранозы и эритропоетина, где количество сульфамата фруктопиранозы и количество эритропоетина выбирают таким образом, чтобы достичь синергического эффекта.

Изобретение также включает способ лечения и/или профилактики хронических нейродегенеративных расстройств, включающих, но не ограничивающихся, болезнь

Альцгеймера, болезнь Пика, болезнь распространенных телец Леви, прогрессирующий супрануклеарный паралич (синдром Стила-Ричардсона), множественную системную дегенерацию (синдром Шая-Дрейджера), хронические эпилептические состояния, связанные с дегенерацией нервной ткани, болезни двигательных нейронов,

5 амиотрофический боковой склероз, дегенеративные атаксии, кортико-базальную дегенерацию, комплекс Гуама, включающий в себя ALS (амиотрофический боковой склероз)-болезнь Паркинсона-деменцию, подострый склерозирующий панэнцефалит, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, synucleinopathies, первичную прогрессирующую афазия, стриатонигральную дегенерацию, болезнь Макадо-Джозефа/спиноцеребеллярную
10 атаксию типа 3, оливопонтocereбеллярную дегенерацию, синдром Жилль де ла Туретта, бульбарный паралич, псевдобульбарный паралич, спинальную мышечную атрофию, спинально-бульбарную мышечную атрофию (болезнь Кеннеди), рассеянный склероз, первичный боковой склероз, семейную спастическую параплегию, болезнь Верднига-Хоффмана, болезнь Кульберга-Веландера, болезнь Тея-Сакса, болезнь Сандхоффа,
15 семейное спастическое заболевание, болезнь Вольфарта-Кугельберга-Веландера, спастический парализ, прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию, семейную вегетативную дисфункцию (синдром Райли-Дея), прионное заболевание, болезнь Крейтцфельда-Якоба, болезнь Герстманна-Штресслера-Шейнкера, бессонницу Куру и фатальную семейную бессонницу, указанный способ включает совместную терапию,
20 применяемую к субъекту, нуждающемуся в таком лечении, посредством терапевтически эффективного количества сульфамата фруктопиранозы и эритропозтина, где количество сульфамата фруктопиранозы и количество эритропозтина выбирают таким образом, чтобы достичь синергического эффекта.

Изобретение также включает способ лечения и/или профилактики клинических
25 проявлений болезни Альцгеймера, которые включают, но не ограничиваются, нарушение познавательной способности и речи, апраксию, депрессию, бред и другие психиатрические симптомы и признаки и нарушение движений и походки, указанный способ представляет собой совместную терапию, применяемую к субъекту, нуждающемуся в таком лечении, посредством терапевтически эффективного количества сульфамата фруктопиранозы и
30 эритропозтина, где количество сульфамата фруктопиранозы и количество эритропозтина выбирают таким образом, чтобы достичь синергического эффекта.

Изобретение также включает способ лечения и/или профилактики деменции, включающей деменцию при болезни Альцгеймера (а также способ лечения и/или профилактики других клинических проявлений болезни Альцгеймера, которые включают, но
35 не ограничиваются, нарушение познавательной функции и речи, апраксию, депрессию, бред и другие психиатрические симптомы и признаки и нарушение движений и походки), указанный способ представляет собой совместную терапию, применяемую к субъекту, нуждающемуся в таком лечении, посредством терапевтически эффективного количества сульфамата фруктопиранозы и эритропозтина, где количество сульфамата
40 фруктопиранозы и количество эритропозтина выбирают таким образом, чтобы достичь синергического эффекта.

Кроме того, изобретение включает способ улучшения памяти и/или умственных способностей и/или торможения прогрессирующего психического распада, указанный способ представляет собой совместную терапию, применяемую к субъекту, нуждающемуся
45 в таком лечении, посредством терапевтически эффективного количества сульфамата фруктопиранозы и эритропозтина, где количество сульфамата фруктопиранозы и количество эритропозтина выбирают таким образом, чтобы достичь синергического эффекта.

Изобретение также включает способ улучшения памяти и/или умственных способностей
50 и/или торможения прогрессирующего психического распада, включая, но не ограничиваясь, те проявления, которые имеют место при болезни Альцгеймера, указанный способ представляет собой совместную терапию, применяемую к субъекту, нуждающемуся в таком лечении, посредством терапевтически эффективного количества сульфамата

фруктопиранозы и эритропозтина, где количество сульфамата фруктопиранозы и количество эритропозтина выбирают таким образом, чтобы достичь синергического эффекта.

Изобретение также включает способ лечения и/или профилактики неврологических и психиатрических проявлений, возникающих вследствие острых нейродегенеративных расстройств (включая, но не ограничиваясь, депрессию, состояние тревоги, психопатологию, нарушение познавательной функции, потерю памяти и ослабление умственных способностей), указанный способ представляет собой совместную терапию, применяемую к субъекту, нуждающемуся в таком лечении, посредством терапевтически эффективного количества сульфамата фруктопиранозы и эритропозтина, где количество сульфамата фруктопиранозы и количество эритропозтина выбирают таким образом, чтобы достичь синергического эффекта.

Изобретение также включает способ лечения и/или профилактики неврологических (включая, но не ограничиваясь, познавательные функции) и психиатрических (включая, но не ограничиваясь, психопатологию, депрессию и состояние тревоги) проявлений, связанных с хроническими нейродегенеративными расстройствами, указанный способ представляет собой совместную терапию, применяемую к субъекту, нуждающемуся в таком лечении, посредством терапевтически эффективного количества сульфамата фруктопиранозы и эритропозтина, где количество сульфамата фруктопиранозы и количество эритропозтина выбирают таким образом, чтобы достичь синергического эффекта.

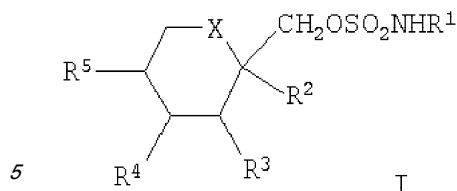
Изобретение также включает способ лечения и/или профилактики неврологических и психиатрических проявлений, возникающих вследствие заболевания или повреждения любой физиологической системы, указанный способ представляет собой совместную терапию, применяемую к субъекту, нуждающемуся в таком лечении, посредством терапевтически эффективного количества сульфамата фруктопиранозы и эритропозтина, где количество сульфамата фруктопиранозы и количество эритропозтина выбирают таким образом, чтобы достичь синергического эффекта.

Изобретение также включает способ лечения и/или профилактики неврологических и психиатрических проявлений периферического заболевания, указанный способ представляет собой совместную терапию, применяемую к субъекту, нуждающемуся в таком лечении, посредством терапевтически эффективного количества сульфамата фруктопиранозы и эритропозтина, где количество сульфамата фруктопиранозы и количество эритропозтина выбирают таким образом, чтобы достичь синергического эффекта.

Изобретение также включает способ лечения и/или профилактики неврологических и психиатрических проявлений, возникающих вследствие эпилептического состояния, включая неврологические и психиатрические проявления, являющиеся результатом послеприпадочных или постпароксизмальных состояний (таких как психоз, депрессия, состояние тревоги, нарушение познавательной способности, потеря памяти) и неврологические и психиатрические проявления, которые имеют место между приступами (включая, но не ограничиваясь, психоз), указанный способ представляет собой совместную терапию, применяемую к субъекту, нуждающемуся в таком лечении, посредством терапевтически эффективного количества сульфамата фруктопиранозы и эритропозтина, где количество сульфамата фруктопиранозы и количество эритропозтина выбирают таким образом, чтобы достичь синергического эффекта.

Вышеприведенные варианты, а также другие варианты настоящего изобретения будут очевидны специалистам в данной области, и они предназначены для включения их в способы и композиции согласно настоящему изобретению.

Употребляемый в данном тексте, если не указано особо, термин "сульфамат фруктопиранозы" будет означать соединение формулы I:

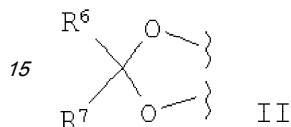


где

X означает CH₂ или кислород;

R¹ означает водород или алкил; и

10 R², R³, R⁴ и R⁵ независимо представляют собой водород или низший алкил и, когда X означает CH₂, R⁴ и R⁵ могут быть алкеновыми группами, соединенными с образованием бензольного кольца и, когда X является кислородом, R² и R³ и/или R⁴ и R⁵ вместе могут означать метилendiоксигруппу следующей формулы II:



где

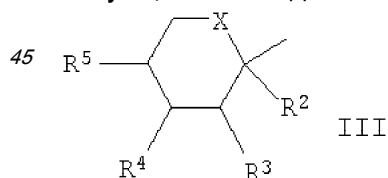
20 R⁶ и R⁷ являются одинаковыми или разными и означают водород, низший алкил или представляют собой алкил и соединены с образованием циклопентильного или циклогексильного кольца.

R¹, в частности, является водородом или алкилом, состоящим приблизительно из одного-четырех углеродов, таким как метил, этил и изопропил. Алкил по всему описанию представляет собой алкил с прямой и разветвленной цепью. Алкильные группы для R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ состоят приблизительно из одного-трех углеродов и включают метил, этил, изопропил и н-пропил. Когда X означает CH₂, то R⁴ и R⁵ могут соединяться с образованием бензольного кольца, конденсированного с 6-членным X-содержащим кольцом, т.е. R⁴ и R⁵ определяются алкатриенильной группой =C-CH=CH-CH=.

30 Отдельной группой соединений формулы I является группа, у которой X является кислородом и как R² и R³, так и R⁴ и R⁵ вместе означают метилendiоксигруппы формулы II, где R⁶ и R⁷, оба представляют собой водород, оба алкил или соединены с образованием спироциклопентильного или циклогексильного кольца, в частности, где R⁶ и R⁷, оба являются алкилом, таким как метил. Вторая группа соединений представляет собой 35 группу, у которой X означает CH₂ и R⁴ и R⁵ соединены с образованием бензольного кольца. Третья группа соединений формулы I представляет собой группу, у которой оба, R² и R³, являются водородом.

Сульфаматы фруктопиранозы, соединения формулы I, могут быть синтезированы следующими способами:

40 (a) Взаимодействием спирта формулы RCH₂OH с хлорсульфаматом формулы ClSO₂NH₂ или ClSO₂NHR¹ в присутствии основания, такого как трет-бутоксид калия или гидрид натрия, при температуре приблизительно от -20° до 25°C и в растворителе, таком как толуол, THF или диметилформамид, где R является фрагментом следующей формулы III:



50 (b) Взаимодействием спирта формулы RCH₂OH с хлористым сульфуром формулы SO₂Cl₂ в присутствии основания, такого как триэтиламин или пиридин, при температуре приблизительно от -40° до 25°C в растворителе, таком как диэтиловый эфир или метиленхлорид, с получением хлорсульфата формулы RCH₂OSO₂Cl.

Затем хлорсульфат формулы RCH₂OSO₂Cl можно подвергнуть взаимодействию с

амином формулы R^1NH_2 при температуре приблизительно от 40° до $25^\circ C$ в растворителе, таком как метиленхлорид или ацетонитрил, с получением соединения формулы I. Условия реакции для (b) также описаны в публикации T.Tsuchiya et al., *Tetrahedron Letters* (1978) vol.3365.

(c) Взаимодействием хлорсульфата формулы RCH_2OSO_2Cl с азидом металла, таким как азид натрия, в растворителе, таком как метиленхлорид или ацетонитрил, с получением азидосульфата формулы $RCH_2OSO_2N_3$, как описано в публикации M.Hedayatullah, *Tetrahedron Letters* (1975) vol.2455. Затем азидосульфат восстанавливают до соединения формулы I, где R^1 представляет собой водород, путем каталитического гидрирования, например, с благородным металлом и H_2 или путем нагревания с металлической медью в растворителе, таком как метанол.

Исходные материалы формулы RCH_2OH могут быть коммерческими или получены способами, известными в данной области. Например, исходные материалы формулы RCH_2OH , где как R^2 и R^3 , так и R^4 и R^5 являются идентичными и представлены формулой II, могут быть получены способом, описанным в публикации R.F.Brady, *Carbohydr. Res.* (1970) 14:35, или путем взаимодействия триметилсилиленольного простого эфира R^6COR^7 кетона или альдегида с фруктозой при температуре приблизительно $25^\circ C$ в растворителе, таком как галогенуглеводород, например метиленхлорид, в присутствии протонсодержащей кислоты, такой как хлористоводородная кислота или кислота Льюиса, такая как хлористый цинк. Реакция с триметилсилиленольным простым эфиром описана в публикации Larson et al., *J. Org. Chem.* (1973) 38:3935.

Кроме того, карбоновые кислоты и альдегиды формул $RCOOH$ и $RCHO$ могут быть восстановлены до соединений формулы RCH_2OH стандартными способами восстановления, например реакцией с литийалюминийгидридом, боргидридом натрия или комплексом боран-THF в инертном растворителе, таком как диглим, THF или толуол, при температуре приблизительно от 0° до $100^\circ C$, например, как описано в публикации H.O.House в *Modern Synthetic Reactions* (2nd Ed.), страницы 45-144 (1972).

Сульфаматы фруктопиранозы, соединения формулы I, могут быть синтезированы способом, описанным в патентах США: №4513006, №5242942 и №5384327, которые включены в данный текст в виде ссылки.

Сульфаматы фруктопиранозы, соединения формулы I, включают различные изомеры, а также их рацематы, например различные присоединения в альфа- и бета-положениях, т.е. ниже и выше плоскости рисунка, R^2 , R^3 , R^4 и R^5 у 6-членного кольца. Предпочтительно, кислород метилendioксигруппы формулы II присоединен в той же позиции 6-членного кольца.

Употребляемый в данном тексте, если не указано особо, термин "эритропоэтин или EPO" будет включать такие полипептиды и белки, которые имеют биологическую активность эритропоэтина человека, а также аналоги эритропоэтина, изоформы эритропоэтина, миметики эритропоэтина, фрагменты эритропоэтина, рецептор эритропоэтина или пептидные последовательности, передающие активирующий сигнал (включая, но не ограничиваясь, пептидную последовательность EPO, состоящую из 17 аминокислот, описанную O'Brien et al., в патенте США №5700909, и пептидные димеры, которые связываются с рецептором эритропоэтина и стимулируют его функцию, как описано Zivin et al., в международной публикации WO 96/40772), гибридные белки эритропоэтина, антитела, активирующие рецептор эритропоэтина, и их фрагменты, которые описаны в патентах США №5885574 и №6319499, слитые белки, олигомеры и мультимеры белков, гомологи белков, гликозилированные разновидности белков (включая дегликозилированные и гипергликозилированные разновидности белков) и мутеины белков, независимо от их биологической активности, и, кроме того, независимо от способа синтеза или способа их производства, включая, но не ограничиваясь, рекомбинантные белки, которые получены при использовании кДНК или геномной ДНК синтетическими, трансгенными и генактивирующими способами. Специфические примеры эритропоэтина

включают эпоэтин альфа (EPREX®, ERYPO®, PROCRIT®), новый стимулирующий эритропоэз белок (NESP, ARANESPO®) (гипергликозилированный аналог рекомбинантного эритропоэтина человека, описанный в Европейской патентной заявке EP 640619), дарбепоедин-альфа (ARANESP®), слитые белки из аналога эритропоэтина человека-сывороточного альбумина человека, описанные в международной публикации WO 99/66054, мутанты эритропоэтина, описанные в международной публикации WO 99/38890, эритропоэтин омега, который может быть получен из Apa I рестрикционного фрагмента гена эритропоэтина человека, описанный в патенте США №5688679, измененный гликозилированный эритропоэтин человека, описанный в международной публикации WO 99/11781, аналоги эритропоэтина, конъюгированные с PEG (ПЭГ), включающие, но не ограничивающие, такие, которые описаны в международной публикации WO 98/05363 или патенте США №5643575. Специфические примеры клеточных линий, модифицированных относительно экспрессии эндогенного эритропоэтина человека, описаны в международных публикациях WO 99/05268 и WO 94/12650. Наиболее предпочтительным типом EPO является очищенный, рекомбинантный EPO человека (rhEPO), распространенный под товарными знаками EPREX®, ERYPO® или PROCRIT®. Другим предпочтительным типом EPO является дарбепоедин-альфа, распространенный под товарным знаком ARANESP®.

Употребляемый в данном тексте термин "субъект" относится к животному, предпочтительно млекопитающему, наиболее предпочтительно человеку, который является объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

Употребляемый в данном тексте термин "композиция" предназначен охватить продукт, содержащий определенные ингредиенты в определенных количествах, а также любой продукт, который прямо или косвенно образуется из комбинаций определенных ингредиентов в определенных количествах.

Термин "терапевтически эффективное количество", употребляемый в данном тексте, означает такое количество активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или медицинский ответ в тканевой системе, животном или человеке, определяемый исследователем, ветеринарным врачом, лечащим врачом или другим клиницистом, который включает ослабление симптомов заболевания или расстройства, подвергаемого лечению.

В таких случаях, когда настоящее изобретение касается совместной терапии, включающей введение одного или более сульфаматов фруктопиранозы и эритропоэтина, "терапевтически эффективное количество" будет означать такое количество комбинации вместе взятых агентов, которое при совместном действии вызывает желаемый биологический или медицинский ответ. Например, терапевтически эффективное количество, применяемое при совместной терапии, включающей введение сульфамата фруктопиранозы и эритропоэтина, должно быть количеством сульфамата фруктопиранозы и количеством эритропоэтина, которое при одновременном или последовательном употреблении указанных ингредиентов имеет комбинированное действие, то есть такое количество является терапевтически эффективным. Кроме того, специалист в данной области должен признать, что в случае совместной терапии терапевтически эффективным количеством, как в примере, описанном выше, количество сульфамата фруктопиранозы и/или количество эритропоэтина индивидуально может или не может быть терапевтически эффективным.

В тех случаях когда настоящее изобретение касается введения, назначенного при совместной терапии, соединения можно вводить одновременно, последовательно, отдельно или в виде единой фармацевтической композиции. Когда соединения вводят отдельно, количество дозирования каждого соединения в день необязательно будет одинаковым, например, одно соединение может иметь более продолжительное действие и поэтому будет вводиться менее часто. Кроме того, в тех случаях когда соединения вводят отдельно, дозированные вводимые формы каждого соединения необязательно будут одинаковыми, например, одно соединение может быть введено в твердой пероральной форме, а другое соединение может быть введено внутривенно или подкожно.

Оптимальные дозировки и режимы введения таких дозировок могут быть легко определены специалистами в данной области, и они будут изменяться в зависимости от типа введения, активности препарата и развития заболевания. Кроме того, факторы, связанные с отдельным больным, подвергаемым лечению, включающие в себя пол

5 больного, его возраст, вес, диету, физическую активность, время введения и сопутствующие заболевания, приведут к необходимости регулировать дозировки и/или режимы введения.

Что касается фармацевтического введения, ЕРО можно вводить любыми подходящими способами, очевидными специалистам в данной области. Употребляемое в тексте

10 выражение "терапевтически эффективное", относящееся к введению ЕРО, означает количество, составляющее от 1 до 15000 МЕ/кг, или от 1 до 10000 МЕ/кг, или от 1 до 5000 МЕ/кг веса тела, при использовании любого режима введения дозировок, который приводит к терапевтическому эффекту. ЕРО можно вводить любым парентеральным

15 способом, включая, но не ограничиваясь, пероральный, легочный, внутривенный (iv), внутримышечный (im), подкожный (sc), чрескожный, буккальный, назальный, подъязычный, глазной, ректальный и вагинальный способ. ЕРО также можно доставить прямо к нервной системе, включая, но не ограничиваясь, интрацеребральный, интравентрикулярный, интрацеребровентрикулярный, подоболочечный,

20 интрацистернальный, интраспинальный и/или периспинальный способы введения путем доставки посредством внутричерепных или внутрипозвоночных игл и/или катетеров с насосными устройствами или без них. Специалистам в данной области будет очевидно, что любая доза ЕРО или любая частота введения, которая вызывает терапевтический эффект, описанный в данном тексте, является подходящей для применения в настоящем изобретении.

Что касается фармацевтического введения, топирамат можно вводить любыми подходящими способами, которые будут очевидными специалистам в данной области. Употребляемое в тексте выражение "терапевтически эффективное", относящееся к введению топирамата, означает количество, составляющее приблизительно от 10 до 1000

30 мг общей дозы (для индивидуума весом 70 кг), предпочтительно приблизительно от 10 до 640 мг общей дозы, более предпочтительно приблизительно от 25 до 400 мг общей дозы или от 50 до 300 мг общей дозы, используя любой режим дозирования, который способствует достижению терапевтического эффекта. Топирамат можно вводить любым парентеральным способом, включая, но не ограничиваясь, пероральный, легочный, внутривенный (iv), внутримышечный (im), подкожный (sc),

35 чрескожный, буккальный, назальный, подъязычный, глазной, ректальный и вагинальный способ. Топирамат также можно доставить прямо к нервной системе, включая, но не ограничиваясь, интрацеребральный, интравентрикулярный, интрацеребровентрикулярный, подоболочечный, интрацистернальный, интраспинальный и/или периспинальный способы введения путем доставки посредством внутричерепных или внутрипозвоночных игл и/или

40 катетеров с насосными устройствами или без них. Специалистам в данной области будет очевидно, что любая доза топирамата или любая частота введения, которая вызывает терапевтический эффект, описанный в данном тексте, является подходящей для применения в настоящем изобретении.

Анализ роста нейритов, описанный в настоящем тексте, известен в данной области как

45 прогностический в отношении сохранения и восстановления нервных клеток и нервной функции путем стимуляции восстановления синаптических контактов и связей и путем стабилизации нейрональных и невральных сетей коммуникации и, таким образом, рассматривается как прогностический для испытуемых соединений в отношении их способности воздействовать на нейродегенеративное расстройство, независимо от того,

50 является ли оно острым или хроническим (C.S. von Bartheld, Histol. Histopathol. (1998) 13:437-459; H.Rauvala and H.B.Peng, Prog. Neurobiol. (1997) 52:127-144; Ronn et al., Int. J. Dev. Neurosci. (2000) 18:193-199; M.E. Schwab, Curr. Opin. Neurol. Neurosurg. (1993) 6:549-553; I.Mocchetti and J.R.Wrathall, J. Neurotrauma (1995) 12:

853-870; A.M.Davies, Curr. Biol. (2000) 10:R198-200; Verderio et al., Cell. Mol. Life Sci. (1999) 55:1448-1462; I.Semkova and J.Kriegelstein, J. Brain Res. Brain Res. Rev. (1999) 30:176-188). Вспомогательные модели, с помощью которых, как известно, прогнозируют эффективность соединений при нейродегенеративных расстройствах, включают, но не ограничиваются, припадок, травму головного и спинного мозга (Zhang et al., Brain Res. (1999) 842:211-214; Sadamoto et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. (1998) 253:26-32; W.M.Armstead, Microcirculation (2000) 7:225-235; B.H. Yan and D.M.Holtzman, J. Neurosci. (2000) 20:5775-5781; Di Giulio et al., Int. J. Dev. Neurosci. (2000) 18:339-346; Y.Taoka and K.Okajima, Prog. Neurobiol. (1998) 56: 341-358; D.M.Basso, Phys. Ther. (2000) 80:808-817; Brines et al., P. N. A. S. USA (2000) 97:10526-10531; Raghupathi et al., J. Neurotrauma (2000) 17:927-938 and H.L.Laurer and T.K.Mcintosh, Curr. Opin. Neurol. (1999) 12:715-721).

В настоящем изобретении описано действие топирамата, rhEPO и их комбинации на рост нейритов при использовании клеток гиппокампа и кортикальных клеток. Каждая группа результатов анализа представляет собой отдельную группу данных, где данные представлены в виде % изменения относительно внутреннего контроля. Отрицательные величины не интерпретируются как вредные эффекты, скорее величины от -1 до -2 не отличаются от внутреннего контроля. Пример измеренной величины -14 встречался только однажды, в отдельном случае.

Термин "синергизм" или "синергический эффект", употребляемый в тексте в связи с описанием эффективности комбинации агентов, будет означать любой измеренный эффект комбинации, который является выше прогнозируемой величины, исходя из суммы эффектов индивидуальных агентов (Greco et al., Pharmacol. Rev. (1995) 47:331-385).

Следующие примеры приведены для того, чтобы лучше понять изобретение, и они не стремятся к ограничению и не должны рассматриваться как ограничивающие в каком-либо отношении изобретение, изложенное в формуле изобретения, которая следует ниже.

ПРИМЕР 1

Эффекты роста нейритов на клетках гиппокампа и кортикальных клетках
Культура клеток

Культуры разделенных клеток гиппокампа и кортикальные клетки были получены от 18-дневных эмбрионов крыс, как ранее описано (Mattson et al., 1994). Кратко, зародышей извлекали посредством кесарева сечения из беременных крыс (Sprague-Dawley) и наркотизировали галотаном согласно AVMA панели на эвтаназию. Зародышей обезглавливали и мозги удаляли и помещали в сбалансированный солевой раствор Хенка, забуференный HEPES (HBSS; Gibco). Гиппокамп и кору головного мозга разделяли и объединяли согласно типу ткани. Ткань трипсинизировали в течение пятнадцати минут (1 мг/мл трипсин-HBSS; Worthington), промывали свежим HBSS, инкубировали в растворе с ингибитором трипсина (1 мг/мл; Sigma) в течение пяти минут, вновь промывали свежим HBSS и затем растирали с 1 мл свежего HBSS с помощью обожженной-притертой стеклянной пипетки. Разъединенные клетки высевали при концентрации 20000 клеток (Array Scan Assay) и 30000 клеток (MAP2-FITC assay)/лунку в 96-луночные планшеты, покрытые поли-D-лизином (Collaborative BioScience). Каждая лунка содержала 100 мкл минимальной поддерживающей среды Игла (MEM; Gibco), дополненной 26 мМ NaHCO₃ (Sigma), 56 мМ глюкозы (Sigma), 15 мМ KCl (Sigma), 1 мМ пирувата натрия (Sigma), 1,1 мМ L-глутамин (Sigma), 10% (об./об.) термоинактивированной фетальной бычьей сыворотки (Hyclone) и 0,001% сульфата гентамицина (Sigma) (pH 7,4). Клетки оставляли прикрепляться в течение двадцати четырех часов в увлажненном инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C до экспериментальной обработки. Культуральную среду отсасывали и заменяли свежей средой каждые три дня.

Определение роста нейритов посредством метода мультисканирования

После выращивания культуры в течение двадцати четырех часов на пластине культуры кортикальных клеток крыс, приготовленные, как описано выше, обрабатывали разбавителем (фосфатно-буферный раствор+0,1% бычий сывороточный альбумин; Sigma),

топираматом, EPO (rhEPO; 50 мкМ основной раствор в 0,2 М цитрате, 0,585 г/л NaCl, разбавленный до соответствующих концентраций в фосфатно-буферном растворе+0,1% бычьим сывороточном альбумине (BSA; Sigma)) или комбинацией топирамата и EPO. На третий день культивирования среду отсасывали и заменяли свежей средой и тестируемым соединением.

Культуральную среду (приготовленную, как описано выше) отсасывали и заменяли формальдегидом/раствором Хешта (фиксация клеток и окрашивание ядер). Культуры инкубировали в указанном растворе в течение двадцати минут, затем промывали буфером проницаемость/промывка/антитело (PWA). Буферный раствор отсасывали и 100 мкл первичного антитела (поликлональный IgG кролика, специфичный к эпитопу, присутствующему только в нейронах и нейритах) добавляли к каждой лунке. Культуры инкубировали в течение 60 минут, затем промывали PWA буфером. Буферный раствор вновь отсасывали и 100 мкл вторичного антитела (Alexa Fluor 488 конъюгированный анти-кроличий IgG козла) добавляли к каждой лунке. Культуры инкубировали в течение 60 минут и затем промывали PWA буфером, затем фосфатно-буферным раствором (PBS). К каждой лунке добавляли 100 мкл PBS-CM, планшеты герметично закрывали и флуоресценцию считывали с помощью Array Scan II System (мультисканирующая система). (Все реагенты для указанного метода измерения были получены из набора для изучения роста нейритов # K07-0001-1, Cellomics Inc.) Алгоритм сканирования в отношении роста нейритов позволяет вычислить показатель роста нейритов для каждого поля на лунку. Это число представляет собой число нейронов с нейритами, разделенное на общее число нейронов в поле.

Способность rhEPO, топирамата (TPM) и комбинации rhEPO и топирамата повышать степень роста нейритов в культурах кортикальных клеток крыс определяли согласно процедуре, описанной выше, полученные результаты представлены в таблице 1. Для каждой дозированной концентрации измеренная величина в таблице представляет собой среднее изменение в процентах восьми экспериментальных наблюдений (от контроля с разбавителем). Аббревиатура НТ, указанная в таблице ниже, представляет собой не тестируемую концентрацию.

Таблица 1 Анализ роста нейритов (нейрон-специфических) в кортикальных культурах крыс методом мультисканирования		
Концентрация	RhEPO	Топирамат
1 фМ	29	НТ
10 фМ	-1	НТ
100 фМ	28	4
1 пМ	9	0
10 пМ	11	20
100 пМ		12

Концентрация	rhEPO + 1 пМ TPM (прогнозируемая величина)	RhEPO + 1 пМ TPM (измеренная величина)	rhEPO + 100 пМ TPM (прогнозируемая величина)	rhEPO + 100 пМ TPM (измеренная величина)
1 фМ	29	40*	41	13
10 фМ	-1	21*	11	15*
100 фМ	28	16	40	15
1 пМ	9	27*	21	21
10 пМ	11	23*	23	14

Результаты измерения оказались выше, чем ожидаемая суммарная стимуляция роста нейритов для культуры клеток при обработке указанных культур клеток и топираматом, и rhEPO. То есть данные концентрации вызывают синергический эффект (*) в большей степени, чем предсказанная сумма индивидуальных эффектов, по отношению к росту нейритов кортикальных нейронов.

ПРИМЕР 2

Изучение роста нейритов для клеток гиппокампа крысы с помощью MAP2-FITC анализа

После выращивания культуры в течение двадцати четырех часов на пластине культуры клеток гиппокампа крысы, приготовленные, как в примере 1, обрабатывали разбавителем

(фосфатно-буферный раствор + 0,1% бычий сывороточный альбумин; Sigma), топираматом, EPO (rhEPO; 50 мкМ основной раствор в 0,2 М цитрате, 0,585 г/л NaCl, разбавленный до соответствующих концентраций в фосфатно-буферном растворе + 0,1% бычьим сывороточным альбумине (BSA; Sigma)) или комбинацией топирамата и EPO. На третий день культивирования среду отсасывали и заменяли свежей средой и тестируемым соединением. Через одну неделю культивирования клетки фиксировали 10%-ным формалином в фосфатно-буферном растворе в течение пятнадцати минут, затем промывали фосфатно-буферным раствором и помещали в сыворотку для "забивания" в течение тридцати минут (лошадиная сыворотка, 1:50 разбавление в фосфатно-буферном растворе; Vector Labs). Культуры вновь промывали фосфатно-буферным раствором и затем инкубировали с первичным антителом в течение двух часов (ассоциированный с микротрубочкой белок-2 (MAP-2) является избирательным маркером для дендритов; антимышиное моноклональное антитело (Chemicon), 1:1000 разбавление MAP-2 в разбавителе для антитела (Zymed)). Отрицательные контрольные лунки инкубировали только с разбавителем для антитела. Фоновый сигнал определяли с помощью пустых лунок (без клеток), инкубированных с антителом или без него. Культуры вновь промывали фосфатно-буферным раствором и затем помещали в раствор с вторичным антителом, меченым флуоресцеином, в течение 1 часа (FITC; антимышиный IgG крысы; адсорбированный; 1:50 разбавление в DPBS; Vector Labs). В конце опыта культуры промывали фосфатно-буферным раствором. Планшеты затем считывали с помощью аппарата для прочтения флуоресценции в планшетах Cytofluor 4000. Рост нейритов выражали как процент изменения от контроля (разбавитель; средняя флуоресценция $\pm$ SEM).

Способность rhEPO, топирамата и комбинации rhEPO и топирамата повышать степень роста нейритов в культуре клеток гиппокампа крысы определяли согласно процедуре, описанной выше, полученные результаты представлены в таблице 2. Для каждого случая или обработки измеренная величина в таблице представляет собой среднее изменение в процентах восьми экспериментальных наблюдений (от контроля с разбавителем). Аббревиатура НТ, указанная в таблице 2, представляет собой не тестируемую концентрацию.

Таблица 2 Рост нейритов в культуре клеток гиппокампа крысы		
Концентрация	rhEPO	Топирамат
1 фМ	21	НТ
10 фМ	15	НТ
100 фМ	12	33
1 пМ	20	14
10 пМ	21	5
100 пМ		-9

Концентрация	rhEPO + 1 пМ TPM (прогнозируемая величина)	rhEPO + 1 пМ TPM (измеренная величина)	rhEPO + 100 пМ TPM (прогнозируемая величина)	rhEPO + 100 пМ TPM (измеренная величина)
1 фМ	35	37*	12	30*
10 фМ	29	40*	6	29*
100 фМ	26	38*	3	31*
1 пМ	34	32	11	20*
10 пМ	35	12	12	13

Результаты, представленные выше, показывают, что обработка нейронов гиппокампа посредством rhEPO, и топирамата при разных концентрациях приводит к значительному увеличению роста нейритов. Данные показывают, что эффект стимуляции роста нейритов был сильнее, когда вводили rhEPO, и топирамат при нескольких специфических концентрациях, по сравнению с эффектом стимуляции роста нейритов, обусловленным обработкой rhEPO и топираматом по отдельности. То есть синергическая реакция (*) роста в нейронах гиппокампа была достигнута при обработке культуры клеток как топираматом, так и эритропоэтином, и указанный синергический эффект был выше

ожидаемого эффекта, исходя из суммы ответов на обработку индивидуальными соединениями.

ПРИМЕР 3

Изучение роста нейритов для кортикальных клеток крысы с помощью MAP2-FITC

5 анализа

После выращивания культуры в течение двадцати четырех часов на пластине культуры кортикальных клеток крысы, приготовленные, как в примере 1, обрабатывали разбавителем (фосфатно-буферный раствор + 0,1% бычий сывороточный альбумин; Sigma), топираматом, EPO (rhEPO; 50 мкМ основной раствор в 0,2 М цитрате, 0,585 г/л NaCl, разбавленный до соответствующих концентраций в фосфатно-буферном растворе + 0,1% бычьим сывороточным альбумине (BSA; Sigma)) или комбинацией топирамата и EPO. На третий день культивирования среду отсасывали и заменяли свежей средой и тестируемым соединением. Через одну неделю культивирования клетки фиксировали 10%-ным формалином в фосфатно-буферном растворе в течение пятнадцати минут, затем промывали фосфатно-буферным раствором и помещали в сыворотку для "забивания" в течение тридцати минут (лошадиная сыворотка, 1:50 разбавление в фосфатно-буферном растворе; Vector Labs). Культуры вновь промывали фосфатно-буферным раствором и затем инкубировали с первичным антителом в течение двух часов (ассоциированный с микротрубочкой белок-2 (MAP-2) является избирательным маркером для дендритов; антимышиное моноклональное антитело (Chemicon), 1:1000 разбавление MAP-2 в разбавителе для антитела (Zymed)). Отрицательные контрольные лунки инкубировали только с разбавителем для антитела. Фоновый сигнал определяли с помощью пустых лунок (без клеток), инкубированных с антителом или без него. Культуры вновь промывали фосфатно-буферным раствором и затем помещали в раствор с вторичным антителом, меченым флуоресцеином, в течение 1 часа (FITC; антимышиный IgG крысы; адсорбированный; 1:50 разбавление в DPBS; Vector Labs). В конце опыта культуры промывали фосфатно-буферным раствором. Планшеты затем считывали с помощью аппарата для прочтения флуоресценции в планшетах Cytofluor 4000. Рост нейритов выражали как процент изменения от контроля (разбавитель; средняя флуоресценция $\pm$ SEM).

Способность rhEPO, топирамата и комбинации rhEPO и топирамата повышать степень роста нейритов в культуре кортикальных клеток крысы определяли согласно процедуре, описанной выше, полученные результаты представлены в таблице 3. Для каждого случая или обработки измеренная величина в таблице представляет собой среднее изменение в процентах восьми экспериментальных наблюдений (от контроля с разбавителем). Аббревиатура НТ, указанная в таблице 3, представляет собой не тестируемую концентрацию.

40

Таблица 3
Рост нейритов в культуре кортикальных клеток крысы

Концентрация	rhEPO	Топирамат
1 фМ	-14	НТ
10 фМ	-2	НТ
100 фМ	10	24
1 пМ	19	23
10 пМ	24	30
100 пМ		37

45

Концентрация	rhEPO + 1 пМ TPM (прогнозируемая величина)	rhEPO + 1 пМ TPM (измеренная величина)	rhEPO + 100 пМ TPM (прогнозируемая величина)	rhEPO + 100 пМ TPM (измеренная величина)
1 фМ	9	20*	23	34*
10 фМ	21	33*	35	47*
100 фМ	33	21	47	34
1 пМ	42	23	56	20
10 пМ	47	29	61	17

50

Результаты, представленные выше, показывают, что обработка кортикальных нейронов

посредством и rhEPO, и топирамата при разных концентрациях приводит к значительному увеличению роста нейритов. Данные показывают, что эффект стимуляции роста нейритов был сильнее, когда вводили и rhEPO, и топирамат при нескольких специфических концентрациях, по сравнению с эффектом стимуляции роста нейритов, обусловленным

5 обработкой rhEPO и топираматом по отдельности. То есть синергическая реакция (*) роста в кортикальных нейронах была достигнута при обработке культуры клеток как rhEPO, так и топираматом, и указанный синергический эффект был выше ожидаемого эффекта, исходя из суммы ответов при обработке индивидуальными соединениями.

Предполагают, что синергическое стимулирующее рост нейритов действие,
10 наблюдаемое в каждом из вышеописанных анализов, при добавлении в одинаковую культуру клеток как rhEPO, так и топирамата, оказывает благоприятное воздействие на сохранение и регенерацию нервных клеток путем стимуляции восстановления синаптических контактов и связей и путем стабилизации нейрональных и невральнх сетей коммуникации. Полученные данные способствуют пониманию патофизиологии
15 неврологических нарушений, которые обусловлены потерей синаптических контактов и связей и явным разрушением нейрональных и невральнх сетей коммуникации.

Таким образом, для лечения неврологической дисфункции один или более сульфаматов фруктопиранозы можно вводить в качестве совместной терапии с эритропоэтином, причем количество сульфамата(ов) фруктопиранозы и количество эритропоэтина выбирают таким
20 образом, чтобы получить синергический эффект. Подробнее, сульфамат фруктопиранозы вводят в дозировке, находящейся в области приблизительно от 10 до 1000 мг, и эритропоэтин вводят в дозировке, находящейся в области приблизительно от 1 до 15000 МЕ/кг, или приблизительно от 1 до 10000 МЕ/кг, или приблизительно от 1 до 15000 МЕ/кг веса тела.

25 Для того чтобы приготовить фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению, один или более сульфаматов фруктопиранозы, EPO или их комбинации тщательно смешивают с фармацевтически приемлемым носителем согласно принятому фармацевтическому способу составления смесей, где носитель может находиться в самых различных видах, в зависимости от формы препарата, желаемой для введения, например
30 i.v., стерильные инъекционные композиции будут приготовлены, используя соответствующие солюбилизующие агенты.

Предпочтительно фармацевтическая композиция(и) находится в виде стандартной лекарственной формы, такой как таблетки, пилюли, капли, капсулы (каждая включает композиции немедленного высвобождения, заданного по времени высвобождения,
35 медленного высвобождения), порошки, гранулы, стерильные парентеральные растворы или суспензии, дозированные аэрозоли или жидкие распылители, капли, ампулы, автоинжекторные устройства или суппозитории, предназначенной для перорального, парентерального, интраназального, подъязычного или ректального введения или для введения путем ингаляции или инсуффляции. В качестве альтернативы композиция может
40 быть представлена в таком виде, который соответствует введению раз в неделю или раз в месяц, например в виде нерастворимой соли активного соединения, такой как соль декановой кислоты, и может быть приспособлена для приготовления препарата в виде депо для внутримышечной инъекции. Для приготовления твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент(ы) смешивают с фармацевтическим носителем,
45 например стандартными ингредиентами, используемыми для таблетирования, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, дикальцийфосфат или камеди и другие фармацевтические разбавители, например вода, с образованием твердой предварительно разработанной композиции, содержащей
50 гомогенную смесь соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль. В тех случаях когда такие предварительно разработанные композиции рассматривают как гомогенные, это означает, что активный ингредиент равномерно диспергирован по всей композиции таким образом, что композицию можно подразделить на равные по эффективности дозированные формы, такие как

таблетки, пилюли и капсулы. Затем такую твердую разработанную композицию подразделяют на стандартные лекарственные формы типа форм, описанных выше, содержащие подходящее количество активного ингредиента согласно настоящему изобретению. Таблетки или пилюли новой композиции могут быть покрыты или в других случаях составлены с получением дозированной формы, преимущественно обладающей пролонгированным действием. Например, таблетка или пилюля может содержать внутренний дозированный и внешний дозированный компонент, причем последний находится в виде оболочки по сравнению с первым. Два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для того, чтобы воспрепятствовать дезинтеграции в желудке, и способствует прохождению внутреннего компонента в двенадцатиперстную кишку без повреждения или задержки высвобождения. Ряд материалов может быть использован для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий, такие материалы включают в себя ряд полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Что касается перорального введения в виде таблетки или капсулы, то активный лекарственный компонент(ы) может быть комбинирован с пероральным, нетоксичным, фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как этанол, глицерин, вода и тому подобное. Кроме того, если желательно или необходимо, подходящие связующие вещества, смазывающие агенты, суспендирующие агенты, дезинтегрирующие агенты, окрашивающие агенты, ароматизаторы, подсластители, консерванты, красители, покрытия и другие инертные фармацевтические наполнители могут быть включены в смесь. Подходящие связующие вещества включают, без ограничения, крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант или олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и тому подобное. Дезинтеграторы включают, без ограничения, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и тому подобное.

Для приготовления жидких композиций, предназначенных для введения перорально или с помощью инъекции, основной активный ингредиент(ы) смешивают с фармацевтическим носителем, например водными растворами, соответственно ароматизированными сиропами, водными или масляными суспензиями и ароматизированными эмульсиями с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также с эликсирами и подобными фармацевтическими носителями. Соответствующие диспергирующие или суспендирующие агенты для водных суспензий включают синтетические и природные камеди, такие как трагакант, аравийская камедь, альгинат, декстран, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон или желатин. Используемые для парентерального введения формы включают в себя стерильные растворы, эмульсии и суспензии. Изотонические препараты, которые обычно содержат соответствующие консерванты, применяют в тех случаях, когда желательно произвести внутривенное введение.

Кроме того, активный лекарственный компонент(ы) можно иначе вводить интраназально посредством местного применения соответствующих интраназальных носителей или посредством чрескожных пластырей, хорошо известных специалистам в данной области. Для введения в виде чрескожной системы доставки дозировка будет вводиться, конечно, в постоянном режиме, а не в периодическом режиме во время всего курса лечения.

Активный лекарственный компонент(ы) можно вводить посредством соответствующих композиций для легочного введения, например, как описано Colin et al., в патенте США №5354934 (международная публикация WO 95/03034). Активный лекарственный компонент(ы) можно вводить в виде высушенной распылением композиции, например, как описано Mehta et al., в патенте США №6001800, выданном 14 декабря 1999 года.

Активный лекарственный компонент(ы) можно вводить в виде липосомных систем доставки, таких как небольшие однослойные везикулы, большие однослойные везикулы и многослойные везикулы. Липосомы могут быть образованы из ряда фосфолипидов, таких

как холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины.

Активный лекарственный компонент(ы) также может быть доставлен путем использования моноклональных антител в качестве индивидуальных носителей, с которыми связываются молекулы соединения. Активный лекарственный компонент(ы)

5 может быть связан с соответствующими полимерами в качестве таргетирующих лекарственных носителей. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакриламидфенол, полигидроксиэтилспартамидфенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный остатком пальмитоила. Кроме того, активный лекарственный компонент(ы) может быть
10 связан с классом биodeградируемых полимеров, применяемых для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например полимолочной кислотой, поли-эпсилон-капролактоном, полигидроксимасляной кислотой, полиортоэфиром, полиацетатами, полидигидропиранами, полицианоакрилатами и поперечно связанными или амфипатическими блоксополимерами гидрогелей.

15 В то время как предшествующее описание раскрывает основные положения настоящего изобретения совместно с примерами, приведенными с целью иллюстрации изобретения, будет очевидно, что осуществление изобретения на практике охватывает все обычные варианты, вариации и/или модификации, которые представлены в рамках следующих пунктов формулы изобретения и их эквивалентов.

20

Формула изобретения

1. Способ синергической стимуляции роста нейритов, включающий введение в культуру нервных клеток комбинации топирамата и эритропоэтина в концентрациях: эритропоэтина 1 фМ в сочетании с 1 пМ топирамата или эритропоэтина 10 фМ в сочетании с 1 пМ или 100
25 пМ топирамата.

2. Фармацевтическая композиция для синергической стимуляции роста нейритов, содержащая топирамат и эритропоэтин в концентрациях: эритропоэтина 1 фМ в сочетании с 1 пМ топирамата или эритропоэтина 10 фМ в сочетании с 1 пМ или 100 пМ топирамата и фармацевтически приемлемый носитель.

30 3. Применение топирамата и эритропоэтина для получения фармацевтической композиции по п.2.

35

40

45

50