



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003128996/14, 21.02.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
21.02.2002(30) Конвенционный приоритет:
27.02.2001 (пп.1-5) US 60/271,680

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2005

(45) Опубликовано: 27.10.2006 Бюл. № 30

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: ЖАРИКОВ Н.М. и др. Психиатрия. - М.:
Медицина, 2000, с.403-404. RU 981123607 А,
27.09.2000. US 6103759, 15.08.2000. МОРОЗОВА
М.А. Новые подходы к лечению депрессий при
аффективных расстройствах биполярного типа.
Психиатрия и психофармакотерапия. 2001, 3,
№1.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
29.09.2003(86) Заявка РСТ:
US 02/05425 (21.02.2002)(87) Публикация РСТ:
WO 02/067924 (06.09.2002)

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 Р. (US),
ЗАО Бою (US),
ТУАЙМЭН Рой Э. (US),
ЧОЙ Йонг Моон (US),
ГОРДОН Роберт (US)

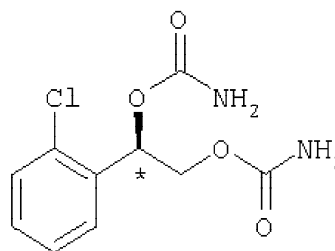
(73) Патентообладатель(и):

ОРТО-МАКНЕЙЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛ, ИНК. (US)

(54) КАРБАМАТЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ БИПОЛЯРНОГО РАССТРОЙСТВА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к клинической фармакологии, и касается лечения биполярного расстройства. Для этого субъекту, нуждающемуся в лечении, вводят терапевтически эффективное количество энантиомера формулы Ib, которое составляет от 0,01 мг/кг/день до 100 мг/кг/день.



Формула (Ib)

Способ обеспечивает эффективное
купирование биполярного расстройства типа I,

биполярного расстройства типа II, циклотимического расстройства, быстрой смены настроения, ультрадианной смены настроения, биполярной депрессии, острой мании, мании,

смешанной мании, гипомании или приступов, связанных с биполярным расстройством. 4 з.п ф-лы, 2 табл.

RU 2 2 8 6 1 4 7 C 2

RU 2 2 8 6 1 4 7 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/27 (2006.01)**A61P 25/18** (2006.01)**A61P 25/24** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2003128996/14, 21.02.2002**(24) Effective date for property rights: **21.02.2002**(30) Priority:
27.02.2001 (cl.1-5) US 60/271,680(43) Application published: **10.03.2005**(45) Date of publication: **27.10.2006 Bull. 30**(85) Commencement of national phase: **29.09.2003**(86) PCT application:
US 02/05425 (21.02.2002)(87) PCT publication:
WO 02/067924 (06.09.2002)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 R. (US),
ZAO Boju (US),
TUAJMEhN Roj Eh. (US),
ChOJ Jong Moon (US),
GORDON Robert (US)**

(73) Proprietor(s):

ORTO-MAKNEJL FARMAS'JuTIKAL, INK. (US)(54) **CARBAMATES FOR PREVENTION OR TREATMENT OF BIPOLAR DISORDER**

(57) Abstract:

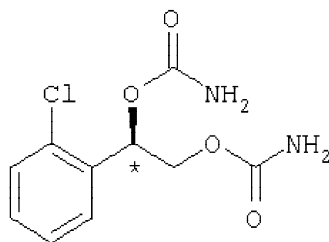
FIELD: medicine, in particular clinical pharmacology for treatment of bipolar disorder.

SUBSTANCE: claimed method includes administration of therapeutically effective amount of enantiomere of formula Ib, namely from

0.01 to 100 mg/kg per day to subject.

EFFECT: agent for effective arresting bipolar disorder of type I and type II, cyclothymic disorder, bipolar depression, acute folie, stroke, associated with bipolar disorder, etc.

5 cl, 2 ex, 2 tbl



(Ib)

Область техники

Данное изобретение относится к способу применения карбамата для предотвращения или лечения биполярного расстройства. Более конкретно, данное изобретение относится к способу применения энантиомера галогенированного 2-фенил-1,2-этандиола дикарбамата

5 или энантиомерной смеси, в которой преобладает один энантиомер, для предотвращения или лечения биполярного расстройства.

Уровень техники

Биполярное расстройство представляет собой прогрессирующее психиатрическое расстройство (F. Goodwin and K. R. Jamison, Manic-Depressive Illness, Oxford

10 University Press, New York, 1990). Биполярное расстройство характеризуется повторяющимися приступами изменения настроения. Приступы могут иметь симптомы мании, гипомании (менее острой формы мании), депрессии или сочетания мании и депрессии (Bipolar Disorder, Cognos Study #53, Decision Resources, March 2000).

Биполярное расстройство I типа характеризуется более маниакальными симптомами или

15 симптомами смешанного настроения, в то время как биполярное расстройство II типа отличается в первую очередь депрессивными приступами, а также спонтанными приступами гипомании (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Edition

4, American Psychiatric Association, Washington DC, 1994; Bipolar Disorder, Cognos Study #53, Decision Resources, March 2000; Akiskal H.S., Bourgeois M.L., Angst J.,

20 Post R., Moller H., Hirschfeld R., Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders, J. Affect Disord., 2000, 59 (Suppl 1), S5-S30). Острая мания связана с приподнятым или раздражительным настроением и, по крайней мере, от 3 до 4 классическими признаками и симптомами мании (например, аномально приподнятое или раздражительное настроение, завышенная или раздутая самооценка, сокращенный сон, «скачущие» мысли, патологически повышенная отвлекаемость) (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Edition 4, American Psychiatric Association, Washington DC, 1994).

Гипомания связана с периодом незначительного повышения настроения, обостренного позитивного мышления и повышенной энергией и уровнем активности, но без ослабления

30 связанного с маниакальными приступами (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Edition 4, American Psychiatric Association, Washington DC, 1994). Быстрая циклическая смена состояния определена как чередование депрессии и мании/возбуждения (Akiskal H. S., Bourgeois M. L., Angst J., Post R., Moller H., Hirschfeld R., Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the

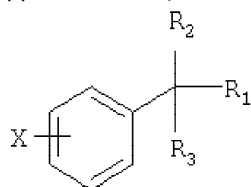
35 broad clinical spectrum of bipolar disorders, J. Affect Disord., 2000, 59 (Suppl 1), S5-S30). Циклотимическое расстройство представляет собой ослабленное биполярное расстройство, характеризующееся частыми короткими циклами субсиндромной депрессии и приступов гипомании (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Edition 4, American Psychiatric Association, Washington DC, 1994).

40 Существует гипотеза, что повторение биполярного расстройства вызвано электрофизиологическим/нейрофизиологическим возбуждением (F. Goodwin and K.R. Jamison, Manic-Depressive Illness, Oxford University Press, New York, pp.405-407. 1990; Ghaemi S.N., Boiman E.E., Goodwin F.K., Kindling and second messengers: an approach to the neurobiology of recurrence in bipolar disorder, Biol. Psychiatry, 1999, 45(2), 137-44; Stoll A.L., Severus W.E., Mood stabilizers: shared mechanisms of action at postsynaptic signal-transduction and kindling processes, Harv. Rev. Psychiatry, 1996, 4(2), 77-89; Goldberg J.F., Harrow M., Kindling in bipolar disorders: a longitudinal follow-up study, Biol. Psychiatry, 1994, 1: 35(1), 70-2).

45 Для лечения биполярного расстройства применяют стабилизаторы настроения (Sadock B.J., Sadock B.A., Post R.M., Treatment of bipolar disorders. Comprehensive Textbook of Psychiatry, 2000, vol.1, 1385-1430). Имеющиеся стабилизаторы настроения обладают антивозбуждающим (успокаивающим) действием (Stoll A.L., Severus W.E., Mood stabilizers: shared mechanisms of action at postsynaptic signal-transduction and

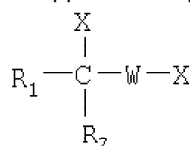
kindling processes, Harv. Rev. Psychiatry, 1996, 4(2), 77-89). Противосудорожные и противозепилептические средства, которые обладают противовозбуждающим действием, являются важной альтернативой и вспомогательными веществами при лечении биполярного заболевания (Post R.M., Denicoff K.D., Frye M.A., Dunn R.T., Leverich G.S., Osuch E., Speer A., A history of the use of anticonvulsants as mood stabilizers in the last two decades of the 20th century, Neuropsychobiology, 1998, 38(3), 152-66; Janowsky D.S., New Treatments of Bipolar Disorder, Curr. Psychiatry Rep., 1999, 1(2), 111-113), включая биполярное расстройство с быстрыми циклами (Shelton M.D., Calabrese J.R., Current Concepts in Rapid Cycling Bipolar Disorder, Curr. Psychiatry Rep., 2000, 2(4), 310-315), и при лечении и предотвращении острой мании (Lennkh C., Simhandl C., Current aspects of valproate in bipolar disorder, Int. Clin. Psychopharmacol., 2000, 15(1), 1-11; Tohen M., Grundy S., Management of acute mania, J. Clin. Psychiatry, 1999, 60 (Suppl 5) 31-4; Muller-Oerlinghausen B., Retzow A., Henn F. A., Giedke H., Walden J., Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study, European Valproate Mania Study Group, J. Clin. Psychopharmacol., 2000, 20(2), 195-203; Sachs G.S., Printz D.J., Kahn D.A., Carpenter D., Docherty J.P., The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. Postgrad. Med., 2000, Spec No:1-104).

Замещенные фенилалкилкарбаматы, описанные в патенте США №3265728 Bossinger et al (включен в описание в качестве ссылки), применяются для лечения центральной нервной системы и обладают транквилизирующим, седативным и расслабляющим мышцы действиями, и имеют формулу:

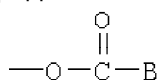


где R₁ является либо карбаматом, либо алкилкарбаматом, содержащим от 1 до 3 атомов углерода в алкильной группе; R₂ является либо водородом, гидроксильной, алкильной, либо гидроксилалкильной группой, содержащей от 1 до 2 атомов углерода; R₃ является либо водородом, либо алкильной группой, содержащей от 1 до 2 атомов углерода; и X может быть галогеном, метилом, метокси, фенилом, нитро или амином.

В патенте США №3313692 Bossinger et al (включен в описание в качестве ссылки) описан способ индуцирования успокоения и расслабления мышц с помощью карбаматов, включающий введение соединения формулы:



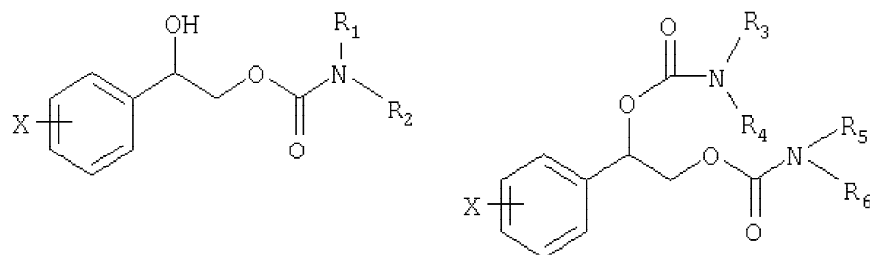
в которой W является алифатическим радикалом, содержащим менее 4 атомов углерода, где R₁ является ароматическим радикалом, R₂ является водородом или алкильным радикалом, содержащим менее 4 атомов углерода, и X является водородом или гидроксильной или алкоксильной группой и алкильным радикалом, содержащим менее 4 атомов углерода, или радикалом:



в котором B является радикалом органического амина или группой, включающей гетероциклический, уреидо и гидразино радикалы и радикал -N(R₃)₂, где R₃ является водородом или алкильным радикалом, содержащим менее 4 атомов углерода.

Оптические чистые формы галогензамещенных монокарбаматов и дикарбаматов 2-фенил-1,2-этандиола также описаны в патенте США №6103759 Choi et al (включен в

качестве ссылки) в качестве эффективных средств для лечения и предотвращения расстройств центральной нервной системы, включая конвульсии, эпилепсию, удар и мышечный спазм; и для лечения заболеваний центральной нервной системы, особенно в качестве противосудорожных, противоэпилептических, нейрозащитных средств и мышечных миорелаксантов центрального действия, имеющих формулы:

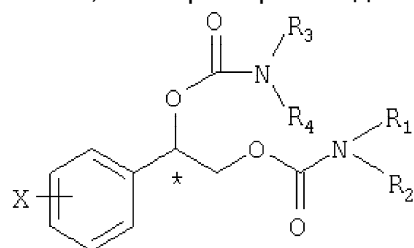


где преобладает один энантиомер, и где фенильное кольцо замещено в положении X от одного до пяти атомами галогена, выбранными из фтора, хлора, брома или йода, и R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ каждый выбирают из водорода и прямых или разветвленных алкильных групп, содержащих от 1 до 4 атомов углерода, необязательно замещенных фенильной группой с заместителями, выбранными из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила, алкилокси, amino, нитро и циано. Описаны чистые энантиомерные формы и энантиомерные смеси, в которых один из энантиомеров преобладает в смеси, для соединений, формулы которых представлены выше; предпочтительно один из энантиомеров преобладает в пределах примерно 90% или более; и более предпочтительно примерно 98% или более.

Энантиомер галогензамещенного дикарбамата 2-фенил-1,2-этандиола формулы (I) или энантиомерная смесь, в которой преобладает один энантиомер формулы (I) не был описан в известном уровне техники для применения для предотвращения или лечения биполярного расстройства. Недавние предклинические исследования обнаружили не выявленные ранее фармакологические свойства, которые предполагают, что энантиомер формулы (I) или энантиомерная смесь, в которой преобладает один энантиомер формулы (I), полезен для предотвращения или лечения биполярного расстройства. Поэтому целью данного изобретения является раскрытие способа применения энантиомера формулы (I) или энантиомерной смеси, в которой преобладает один энантиомер формулы (I) для предотвращения или лечения биполярного расстройства.

Краткое описание изобретения

Данное изобретение относится к способу предотвращения или лечения биполярного расстройства, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества энантиомера формулы (I) или энантиомерной смеси, в которой преобладает один энантиомер формулы (I):



Формула (I)

где фенил замещен в положении X от одного до пяти атомами галогена, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, брома и йода; и

R₁, R₂, R₃ и R₄ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄ алкила; где C₁-C₄ алкил необязательно замещен фенилом (где фенил необязательно замещен заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ алкокси, amino, нитро и циано).

Варианты данного изобретения включают способ предотвращения или лечения

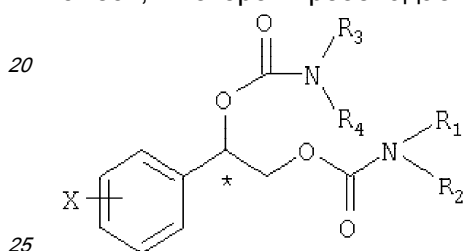
биполярного расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и энантиомер формулы (I) или энантиомерную смесь, в которой преобладает один энантиомер формулы (I).

5 Варианты способа в соответствии с данным изобретением включают применение энантиомера формулы (I) или энантиомерной смеси, в которой преобладает один энантиомер формулы (I), для изготовления лекарственного средства для предотвращения или лечения биполярного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.

10 Варианты способа в соответствии с данным изобретением включают применение энантиомерной смеси, в которой один энантиомер формулы (I) преобладает в пределах примерно 90% или более. Варианты способа в соответствии с данным изобретением также включают применение энантиомерной смеси, в которой один энантиомер формулы (I) преобладает в пределах примерно 98% или более.

Подробное описание изобретения

15 Данное изобретение относится к способу предотвращения или лечения биполярного расстройства, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества энантиомера формулы (I) или энантиомерной смеси, в которой преобладает один энантиомер формулы (I):



Формула (I)

где фенил замещен в положении X от одного до пяти атомами галогена, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, брома и йода; и

30 R₁, R₂, R₃ и R₄ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄ алкила; где C₁-C₄ алкил необязательно замещен фенилом (где фенил необязательно замещен заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ алкокси, amino, нитро и циано).

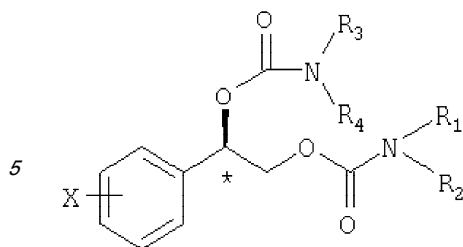
35 Вариант данного изобретения включает способ замедления или задержки развития биполярного расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества энантиомера формулы (I) или энантиомерной смеси, в которой преобладает один энантиомер формулы (I).

40 Способ в соответствии с данным изобретением включает применение энантиомера формулы (I) или энантиомерной смеси, в которой преобладает один энантиомер формулы (I), в котором X является хлором; предпочтительно X замещен в ортоположении фенильного кольца.

Способ в соответствии с данным изобретением включает применение энантиомера формулы (I) или энантиомерной смеси, в которой преобладает один энантиомер формулы (I), в котором R₁, R₂, R₃ и R₄ предпочтительно выбирают из водорода.

45 Для энантиомерных смесей, в которых преобладает энантиомер формулы (I), предпочтительно энантиомер формулы (I) преобладает в пределах примерно 90% или более. Более предпочтительно энантиомер формулы (I) преобладает в пределах примерно 98% или более.

50 Вариант способа в соответствии с данным изобретением включает применение энантиомера формулы (Ia) или энантиомерной смеси, в которой преобладает один энантиомер формулы (Ia):



Формула (Ia)

10 где фенил замещен в положении X от одного до пяти атомами галогена, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, брома и йода; и

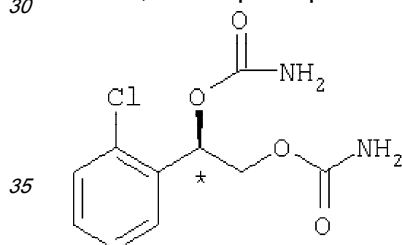
R₁, R₂, R₃ и R₄ независимо выбирают из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄ алкила; где C₁-C₄ алкил необязательно замещен фенилом (где фенил необязательно замещен заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ алкокси, амина, нитро и циано).

15 Способ в соответствии с данным изобретением включает применение энантиомера формулы (Ia) или энантиомерной смеси, в которой преобладает один энантиомер формулы (Ia), в котором X является хлором; предпочтительно X замещен в ортоположении фенильного кольца.

20 Способ в соответствии с данным изобретением включает применение энантиомера формулы (Ia) или энантиомерной смеси, в которой преобладает один энантиомер формулы (Ia), в котором R₁, R₂, R₃ и R₄ предпочтительно выбирают из водорода.

Для энантиомерных смесей, в которых преобладает энантиомер формулы (Ia), предпочтительно энантиомер формулы (Ia) преобладает в пределах примерно 90% или более. Более предпочтительно энантиомер формулы (Ia) преобладает в пределах

25 примерно 98% или более. Вариант данного изобретения включает способ предотвращения или лечения биполярного расстройства, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества энантиомера формулы (Ib) или энантиомерной смеси, в которой преобладает один энантиомер формулы (Ib):



Формула (Ib)

35 Для энантиомерных смесей, в которых преобладает энантиомер формулы (Ib), предпочтительно энантиомер формулы (Ib) преобладает в пределах примерно 90% или более. Более предпочтительно энантиомер формулы (Ib) преобладает в пределах примерно 98% или более.

40 Вариант данного изобретения включает способ замедления или задержки развития биполярного расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества энантиомера формулы (Ib).

45 Могут существовать другие кристаллические формы соединений, применяемых в соответствии с данным изобретением, и как таковые они включены в объем данного изобретения.

50 Специалисту в данной области техники очевидно, что соединения в соответствии с данным изобретением присутствуют в виде энантиомеров и энантиомерных смесей. Энантиомер карбамата, выбранный из группы, состоящей из формулы (I), формулы (Ia) и формулы (Ib), содержит асимметрический хиральный атом углерода в бензильном положении, который является алифатическим атомом углерода, соседним к фенильному

кольцу (представлено звездочкой в структурной формуле).

Соединения в соответствии с данным изобретением могут быть получены, как описано в ранее указанном патенте Bossinger '728 (включен в качестве ссылки), патенте Bossinger '692 (включен в качестве ссылки) и патенте Choi '759 (включен в качестве ссылки).

5 Предполагается, что определение любого заместителя или переменной в определенном
положении в молекуле не зависит от их определений в других местах данной молекулы.
Понятно, что заместители и место замещения у соединений в соответствии с данным
изобретением могут быть выбраны специалистом в данной области техники для получения
соединений, которые являются химически устойчивыми и могут быть легко синтезированы
10 методами, известными в данной области техники, а также методами, представленными в
данном описании.

Данное изобретение относится к способу предотвращения или лечения биполярного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом. Биполярное расстройство включает, но не ограничено ими, биполярное расстройство типа I, биполярное расстройство типа II, циклотимическое расстройство, быструю смену настроения, ультрадианную смену настроения, биполярную депрессию, острую манию, манию, смешанную манию, гипоманию или приступы, связанные с биполярным расстройством.

Пример способа в соответствии с данным изобретением включает введение субъекту терапевтически эффективного количества энантиомера формулы (I) или энантиомерной смеси, в которой преобладает один энантиомер формулы (I), в фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и энантиомер формулы (I) или энантиомерную смесь, в которой преобладает один энантиомер формулы (I). Способ в соответствии с данным изобретением также включает применение энантиомера формулы (I) или энантиомерной смеси, в которой преобладает один энантиомер формулы (I) для изготовления лекарственного средства для предотвращения или лечения биполярного расстройства.

Другим примером способа в соответствии с данным изобретением является введение субъекту терапевтически эффективного количества энантиомера формулы (I) или энантиомерной смеси, в которой преобладает один энантиомер формулы (I), или его фармацевтической композиции в сочетании с один или более агентами, применяемыми для предотвращения или лечения биполярного расстройства.

Энантиомер формулы (I) или энантиомерная смесь, в которой преобладает один энантиомер формулы (I), или его фармацевтическая композиция могут вводиться любым обычным путем введения, включая, но не ограничиваясь ими, пероральный, легочный, 35 внутрибрюшинный (вб), внутривенный (вв), внутримышечный (вм), подкожный (пк), чрезкожный, буккальный, назальный, подъязычный, глазной, ректальный и вагинальный. Кроме того, введение непосредственно в нервную систему может включать, но не ограничиваться ими, интрацеребральный, интравентрикулярный, интрацеребровентрикулярный, внутриоболочечный, интрацистернальный, 40 интраспинальный или периспинальный способы введения, с доставкой лекарственного средства через внутричерепные или интравентрикулярные иглы или катетеры с насосом или без насоса. Специалисту в данной области техники понятно, что для применения в соответствии с данным изобретением подходит любая доза или частота введения, которая обеспечивает терапевтическое действие, описанное в данном изобретении.

45 Терапевтически эффективное количество энантиомера формулы (I) или энантиомерной смеси, в которой преобладает один энантиомер формулы (I), или его фармацевтической композиции может составлять от около 0,01 мг/кг/дозу до около 100 мг/кг/дозу. Предпочтительно терапевтически эффективное количество может составлять от около 0,01 мг/кг/дозу до около 25 мг/кг/дозу. Более предпочтительно терапевтически эффективное количество может составлять от около 0,01 мг/кг/дозу до около 10 мг/кг/дозу. Наиболее предпочтительно терапевтически эффективное количество может составлять от около 0,01 мг/кг/дозу до около 5 мг/кг/дозу. Поэтому терапевтически эффективное количество активного ингредиента, содержащееся в стандартной лекарственной форме (например,

50

таблетке, капсуле, порошке, инъекции, суппозитории, чайной ложке и подобном), как описано выше, может составлять от около 1 мг/день до около 7000 мг/день для субъекта, например, имеющего средний вес 70 кг.

Дозировка, однако, может варьироваться в зависимости от показателей субъекта

5 (включая факторы, связанные с конкретным субъектом, подлежащим лечению, включая возраст, вес и диету субъекта, силу препаративной формы, прогресс заболевания и способ и время введения) и применяемого определенного энантиомера формулы (I) или энантиомерной смеси, в которой преобладает один энантиомер формулы (I), или его фармацевтической композиции.

10 Оптимальные вводимые дозировки могут быть легко определены специалистом в данной области техники, и может возникнуть необходимость скорректировать дозу до подходящего терапевтического уровня. Может применяться либо ежедневное введение, либо пост-периодическое введение. Предпочтительно энантиомер формулы (I) или энантиомерная смесь, в которой преобладает один энантиомер формулы (I), или его
15 фармацевтическая композиция для предотвращения или лечения биполярного заболевания вводится перорально или парентерально.

В соответствии со способами в соответствии с данным изобретением энантиомер формулы (I) или энантиомерная смесь, в которой преобладает один энантиомер формулы (I), или его фармацевтическая композиция могут вводиться отдельно, в различное время
20 во время курса терапии или одновременно, отдельной комбинацией или в одной комбинации. Преимущественно энантиомер формулы (I) или энантиомерная смесь, в которой преобладает один энантиомер формулы (I), или его фармацевтическая композиция могут вводиться в виде разовой ежедневной дозы, или общая ежедневная доза может вводиться через устройство непрерывной доставки или отдельными дозами два, три или
25 четыре раза в день. Поэтому данное изобретение понимается как включающее все такие способы и режимы одновременной или чередующейся терапии и термин «введение» интерпретируется соответственно.

Термин «субъект» в данном описании относится к животному, предпочтительно млекопитающему, наиболее предпочтительно человеку, который является объектом
30 лечения, наблюдения или эксперимента.

Термин «терапевтически эффективное количество» в данном описании означает, такое количество активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или медицинский ответ в системе тканей животного или человека, который находится под наблюдением исследователя, ветеринара, медика или другого клинициста,
35 которое облегчает симптомы заболевания или расстройства, подлежащего лечению.

В данном описании термин «композиция» охватывает продукт, содержащий определенные ингредиенты в определенных количествах, а также любой другой продукт, который получается, непосредственно или косвенно, из сочетаний определенных ингредиентов в определенных количествах.

40 Для получения фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением энантиомер формулы (I) или энантиомерную смесь, в которой преобладает один энантиомер формулы (I) в качестве активного ингредиента, тщательно перемешивают с фармацевтическим носителем согласно обычным методам получения фармацевтических композиций, где носитель может принимать множество форм в зависимости от
45 лекарственной формы, желательной для введения (например, пероральной или парентеральной). Подходящие фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области техники. Описание некоторых таких фармацевтически приемлемых носителей даны в The Handbook of Pharmaceuticals Excipients, опубликованной Американской Фармацевтической Ассоциацией и Фармацевтическим Обществом
50 Великобритании.

Способы получения фармацевтических композиций описаны во множестве публикаций, таких как Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, тома 1-3, под редакцией Lieberman et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral

Medications, тома 1-2, под редакцией Avis et al; и Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, тома 1-2, под редакцией Lieberman et al; опубликовано Marcel Dekker, Inc.

Предпочтительно фармацевтическая композиция представляет собой стандартную лекарственную форму, такую как таблетка, пилюля, капсула, каплетта, желатиновая капсула, пастилка, гранула, порошок, стерильный парентеральный раствор или суспензия, дозируемый аэрозоль или жидкий спрей, капли, ампула, устройство с автовпрыскивателем или суппозиторий для введения пероральным, интраназальным, подъязычным, внутриглазным, чрезкожным, парентеральным, ректальным, вагинальным путями, ингаляцией или инсуффляцией. Альтернативно, композиция может быть представлена в виде формы, подходящей для введения один раз в неделю или один раз в месяц, или может быть адаптирована для получения лекарственной формы для внутримышечных инъекций.

При получении фармацевтической композиции в форме твердой стандартной лекарственной формы для перорального введения, такой как таблетки, пилюли, капсулы, каплетты, желатиновые капсулы, пастилки, гранулы или порошок (каждая из которых включает лекарственные формы с немедленным выделением, выделением в определенное время и замедленным выделением), в ее состав включают подходящие носители и добавки, включающие, но не ограниченные ими, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие агенты, связующие агенты, агенты, придающие скольжение, разрыхлители и подобные. При желании таблетки могут иметь сахарную оболочку, желатиновую оболочку, пленочную оболочку или оболочку, рассасывающуюся в кишечнике, нанесенные стандартными методами.

Для получения твердой стандартной лекарственной формы основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим носителем (например, обычными ингредиентами для получения таблеток, такими как разбавители, связующие агенты, адгезивы, разрыхлители, смазывающие агенты, средства против прилипания и агенты, придающие скольжение). Подсластители и вкусовые агенты могут быть добавлены в жевательные твердые стандартные лекарственные формы для улучшения вкуса пероральной стандартной лекарственной формы. Кроме того, красители и оболочки могут быть добавлены или нанесены на твердые стандартные лекарственные формы для облегчения идентификации лекарственного средства или в эстетических целях. Такие носители объединяют с фармацевтически активными средствами для получения точных подходящих доз фармацевтически активного средства с терапевтическим профилем выделения.

При получении фармацевтической композиции, имеющей жидкую форму, для перорального, местного и парентерального введения могут применяться любые обычные фармацевтические среды или наполнители. Таким образом, для жидких стандартных лекарственных форм, таких как суспензии (например, коллоиды, эмульсии и дисперсии) и растворы, подходящие носители и добавки включают, но не ограничены ими, фармацевтически приемлемые увлажняющие агенты, диспергаторы, агенты флокуляции, загустители, агенты, контролирующие pH (например, буферы), осмотические агенты, красители, корригенты, отдушки, консерванты (например, для контроля роста микробов, и т.д.) и жидкие носители. Не все перечисленные выше компоненты будут требоваться для каждой жидкой стандартной лекарственной формы. Жидкие формы, в которых содержатся новые композиции в соответствии с данным изобретением, для введения перорально или в виде инъекций включают, но не ограничены ими, водные растворы, сиропы с подходящим вкусом, водные и масляные суспензии, и эмульсии со вкусовыми наполнителями со съедобными маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и подобные фармацевтические носители.

Примеры биологических экспериментов

Активность энантиомера формулы (I) (или энантиомерной смеси, в которой преобладает один энантиомер формулы (I)) для применения для предотвращения или лечения биполярного расстройства оценивают в следующих экспериментальных примерах, которые

даны в целях иллюстрации и не ограничивают изобретение.

Модель гиппокампального возбуждения у крыс

В модели гиппокампального возбуждения (Lothman E.W. et al., Epilepsy Res., 1988, 2(6) 367-79) взрослым самцам крыс Sprague-Dawley хирургическим путем имплантируют биполярные электроды. Степень приступа оценивают следующим образом: (1) движения рта и морды; (2) указанные выше симптомы плюс подергивание головы; (3) указанные выше симптомы плюс клонус передних конечностей; (4) указанные выше симптомы плюс задняя часть; и (5) указанные выше симптомы плюс падение.

Результаты, полученные на модели гиппокампального возбуждения у крыс

Пример 1

Энантиомер формулы (Ib) вводят внутривбрюшинно и обнаруживают, что он является эффективным против экспрессии приступов 5 степени при нетоксичной дозе 300 мг/кг у крыс с гиппокампальным возбуждением (n=2) в течение более 4 часов.

Как показано в таблице 1, действие энантиомера формулы (Ib) на экспрессию приступов 5 степени в модели крыс с гиппокампальным возбуждением у крыс зависит от дозы.

Таблица 1			
Время (ч)	Средняя степень приступа	Порог после выделения (мА)	Длительность после выделения (сек)
Контроль	5	95	68
0,25	2,5	105	44
1	1,5	>200	50
2	1,5	>200	53
4	2,5	200	111

Пример 2

Энантиомер формулы (Ib) вводят внутривбрюшинно и обнаруживают, что он имеет зависимое от дозы снижение порога и длительность после выделения нетоксичной дозы 500 мг/кг у крыс с гиппокампальным возбуждением (n=8 для каждой тестируемой группы) в течение более приблизительно 3 часов.

Как показано в таблице 2, результаты статистически значимы (p<0,05) от контрольной группы перед дозированием для количества защищенных крыс в каждой группе (% защиты), для среднего снижения степени приступов для общего количества животных для каждого уровня дозирования (средняя степень приступов) и для длительности после выделения. На дозу от 50 до 200 мг/кг рассчитанное ED₅₀ значение снижения степени приступов от 5 до 3 или менее составляет 112 мг/кг с 95% с доверительным интервалом от 67,9 до 189,9 мг/кг.

Таблица 2				
Доза (мг/кг)	n	% Защиты	Средняя степень приступа	Длительность после выделения (сек)
50	8	12,50	3,75	75,88
100	8	33,33	3	53,17
200	8	87,50	1,63	42

Энантиомер формулы (Ib) обладает сильным действием против возбуждения у крыс на модели гиппокампального возбуждения.

Хотя в представленном выше описании даны принципы данного изобретения с примерами, указанным с целью иллюстрации, понятно, что практика данного изобретения охватывает все обычные вариации, адаптации и/или модификации, следующие из формулы изобретения, и их эквиваленты.

Формула изобретения

1. Способ лечения биполярного расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества энантиомера формулы Ib.



15

3. Способ по п.1, в котором энантиомер формулы (Ib) преобладает в пределах 98% или более.

4. Способ по п.1, в котором биполярное расстройство выбрано из группы, состоящей из биполярного расстройства типа I, биполярного расстройства типа II, циклотимического расстройства, быстрой смены настроения, ультрадианной смены настроения, биполярной депрессии, острой мании, мании, смешанной мании, гипомании или приступов, связанных с биполярным расстройством.

5. Способ по п.1, в котором терапевтически эффективное количество составляет от 0,01 мг/кг/день до 100 мг/кг/день.