



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20030404 A2

HR P20030404 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: A 61 K 31/197
A 61 K 31/195
A 61 K 31/4172
A 61 K 31/42
A 61 K 31/437
A 61 K 31/4535
A 61 P 5/24
A 61 P 25/24

(21) Broj prijave u HR: P20030404A
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 20.05.2003.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.04.2005.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/DK01/00773
Datum podnošenja međunarodne prijave 20.11.2001.
(87) Broj međunarodne objave: WO 02/40009
Datum međunarodne objave 23.05.2002.

(31) Broj prve prijave: PA 2000 01743 (32) Datum podnošenja prve prijave: 20.11.2000. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DK

(71) Podnositelj prijave: H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 Valby-Copenhagen, DK
(72) Izumitelji: Bjarke Ebert, Kålundsvej 5, 3520 Farum, DK
Andersen Peter Høngaard, Mosestedet 19, 3500 Vaerløse, DK
(74) Punomoćnici: Augustin Lukačević, Zagreb, HR
Hraste & Partneri odvjetničko društvo, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **GABA FACILITATORI U LIJEČENJU BOLESTI VEZANIH NA SMANJENU NEUROSTEROIDNU AKTIVNOST**

(57) Sažetak: Ovaj izum nudi uporabu nesteroidnog spoja koji djeluje na GABA receptor, a u svrhu liječenja poremećaja koji su posljedica smanjenog djelovanja neurosteroida. Ti nesteroidni spojevi mogu biti GABA agonisti, inhibitori pohrane GABA ili facilitatori GABAergičkog djelovanja.

HR P20030404 A2

OPIS IZUMA

Ovaj izum nudi primjenu nesteroidnih komponenata koje su agonisti GABA, inhibitori pohrane GABA ili facilitatori GABAergičnog djelovanja u liječenju bolesti vezanih na smanjenu aktivnost neurosteroida.

Prethodno stanje struke

Receptori za najvažniji inhibicijski neurotransmiter, gamaamino butirične kiseline (GABA), dijele se u dvije glavne skupine: GABA_A receptori koji pripadaju superporodici Ugandom dostupnog ionskog kanala i GABA_B receptori koji predstavljaju G-proteinski kopulirane receptore.

GABA_A receptori nastaju kao pentamerički sklop različitih porodica podjedinica receptora. Taj sklop, koji kod većine receptora ima 2 α podjedinice, 2 β podjedinice i jednu γ ili δ podjedinicu, određuje farmakologiju funkcionalnog receptora. Vezno mjesto benzodiazepina smješteno je na dodirnici između α i γ podjedinica, dok je vezno mjesto za GABA i druge agoniste GABAA smješteno na dodirnici između α i β podjedinica.

Sklopovi GABA_A receptora koji postoje uključuju, između ostaloga, $\alpha_1\beta_2\gamma_2$, $\alpha_1\beta_{2/3}\gamma_2$, $\alpha_3\beta\gamma_{2/3}$, $\alpha_5\beta_3\gamma_{2/2}$, $\alpha_6\beta\gamma_2$, $\alpha_6\beta\delta$, $\alpha_4\beta\delta$ i $\alpha_4\beta_2\gamma_2$. Podtipovi koji sadrže podjedinicu α_1 nalaze se u većini područja mozga i mogu pridonijeti funkcionalnom djelovanju niza benzodiazepina.

Kod izvjesnih kliničkih stanja hipoaktivnost inhibicijskog GABA sustava smatra se temeljnim mehanizmom patologije o kojoj je riječ. Ta stanja uključuju epilepsiju, tjeskobu, stres, poremećaj spavanja i bol. Međutim, premda su pozitivni modulatori kompleksa GABAA receptora, poput benzodiazepina, u mnogim okolnostima veoma djelotvorni, općenito se smatra da neselektivni benzodiazepini uzrokuju toliko mnogo nuspojava da su potrebni spojevi koji bi zamijenili sada primjenjivane lijekove (Costa i Guidotto *Trends Pharmacol. Sci.* **1996.**, 17, 192-200).

Receptori koji sadrže α_4 uglavnom se nalaze u području talamusa (Sur i sur. **1999.**). Novije su studije (Sassoè-Pognetto i sur. *J. Comp. Neurol.* **2000.**, 15, 420: 481-98; Mody, 2000., prezentacija na GABA sastanku, 23. do 29. srpnja) pokazale su da neki od tih receptora mogu biti ekstrasinaptički smješteni, što ih čini vrlo zanimljivom metom za lijekove.

Postoje razlike između benzodiazepina i GABA agonista. Jedna od njih je ta da benzodiazepini ne djeluju na receptore koji sadrže α_4 i δ , dok će GABAA agonisti djelovati bez obzira na sastav podjedinice (npr. Ebert i sur. *Mol Pharmacol.* **1997.**, 52, 1150-1156. Druga je ta da benzodiazepini reagiraju na specifično mjesto GABA kompleksa, uzrokujući time alosteričku promjenu GABA receptora, što djeluje na učinkovitost GABA u pospješivanju otvaranja kanala klorida. Modulatori GABA receptora očituju znatne nuspojave. U odnosu na poremećaje poput tjeskobe i predmenstrualnog disforičnog poremećaja modulacija talamičkih područja može imati ključnu ulogu. U tim područjima nalazi se mnoštvo receptora koji sadrže $\alpha_2\beta_3\delta/\gamma_2$, što interakciju s tim receptorima čini posebno zanimljivom. S velikom gustoćom ekstrasinaptički smještenih receptora koji sadrže α_4 (Sur i sur. *Mpl. Pharmacol.* **1999.**, 56, 110-115; Sassoè-Pognetto i sur. *J. Comp. Neurol.* **2000.**, 15, 420: 481-98; Mody, 2000., prezentacija na GABA2000 sastanku, 23. do 19. srpnja) tek će relativno niska razina aktiviranja na pojedine ekstrasinaptičke receptore dovesti do značajne inhibicije neurona, povraćavajući mogućnost razvoja visoko funkcionalnih selektivnih spojeva za te receptore.

Dokazano je da hormon jajnika progesteron i njegovi metaboliti imaju snažan učinak na podraživanje mozga. Razine progesterona i njegovih metabolita variraju prema fazama menstrualnog ciklusa. Dokumentirano je da progesteron i njegovi metaboliti rastu prije početka menstruacije. Također je vrlo dobro dokumentirano i mjesečno ponavljanje stanovitih fizičkih simptoma prije početka menstruacije. Ti simptomi, koji se povezuju s predmenstrualnim sindromom (PMS) ili predmenstrualnim disforičkim poremećajem (PMDD), uključuju stres, tjeskobu i migrene. Bolesnicama koje pate od PMS-a mjesečno se ponavljaju simptomi koji su prisutni u doba prije menstruacije, a poslije nje ih nema. Na sličan način, smanjenje progesterona privremeno se povezuje s povećanjem učestalosti napadaja kod epileptičarki. Još izravnija korelacija primijećena je sa smanjenjem metabolita progesterona. Osim toga, kod bolesnica s primarno generaliziranom petič mal epilepsijom povremena učestalost napadaja povezana je s učestalošću simptoma PMS-a.

Sindrom koji se također povezuje s niskim razinama progesterona je postnatalna depresija (PND). Odmah nakon poroda razine progesterona dramatično se smanjuju i tako uzrokuju početak PND-a. Simptomi PND-a variraju od blage depresije do psihoze koja zahtijeva hospitalizaciju. PND se također povezuje s teškom tjeskobom i razdražljivošću. Depresija povezana s PND može se liječiti klasičnim antidepresivima, a kod žena koje pate od PND-a dolazi do povećane učestalosti PMS-a.

Smatra se da je predmenstrualni disforički poremećaj (PMDD) posljedica naglog pada razina progesterona, a posebno metabolita progesterona, koji djeluju kao pozitivni modulatori GABAergičnog djelovanja (Gallo i Smith, 1993. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **46**, 897-904).

Učinak neuroaktivnih steroida s izravnim djelovanjem na GABA_A receptor istražuje se. Premda neurosteroidi poput alfaksalona i 3 α -5 α -dihidroksiprogesterona uzajamno djeluju sa svim tipovima GABA receptora, podaci o receptorima koji sadrže $\alpha_4\beta_3\delta$ pokazuju da su snaga i učinak na tim receptorima veći nego na drugim tipovima GABA_A receptora. Razvijeni su neurosteroidi za liječenje PMDD i drugih indikacija, međutim je zbog nuspojava prekinuta primjena većine tih spojeva. Nadalje, brojne studije su pokazale da zbog duže primjene neurosteroida kao hipnotika dolazi do kompenzirajućih mehanizama koji vode u ovisnost (Lancel i sur. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, 282, 1213-1218).

Ovaj izum nudi nesteroidne spojeve koji izravno uzajamno djeluju s mjestom prepoznavanja na GABA_A receptom kao agonisti ili inhibitori pohrane GABA ili kao facilitatori GABAergičkog djelovanja, što sve ima blagotvorni učinak kod bolesti povezanih sa smanjenim aktiviranjem neurosteroida. Bolesti koje uključuju predmenstrualni sindrom, postnatalnu depresiju i disforičke poremećaje u vezi s menopauzom znatno se bolje liječe GABA_A agonistima i inhibitorima pohrane GABA ili facilitatorima GABAergičkog djelovanja nego benzodiazepinima i neurosteroidima kod kojih već nakon kratkotrajnog liječenja dolazi do otpornosti.

Ovaj izum nudi i specifične nealosterične GABA agonističke spojeve korisne u liječenju poremećaja vezanih na smanjeno aktiviranje neurosteroida. Zna se da su ti spojevi korisni u liječenju drugih bolesti i poremećaja.

Detaljni opis izuma

Ovaj izum nudi uporabu nesteroidnog spoja koji povećava djelovanje GABA u mozgu za izradu lijeka za liječenje poremećaja uzrokovanih smanjenim aktiviranjem neurosteroida.

Povećano djelovanje GABA u mozgu može se postići primjenom GABA agonista. GABA agonisti su spojevi poput tolgabida, fengabina, gabapentina, zonisamida, muscimola, baklofena, β -fenil-GABA, AFAA i homo-beta-prolina. Primjena GABA prolijeke, poput progabida, isto tako ima učinka na djelovanje GABA u mozgu.

Povećano djelovanje GABA u mozgu može se postići i inhibitorom pohrane GABA poput tiagabina ili inhibitorima GABA transamina poput vigabatrina ili pivagabina.

Ovaj izum nudi uporabu nesteroidnog spoja pri čemu je taj spoj facilitator GABAergičkog djelovanja.

U preferiranoj verziji ovog izuma, spoj ima afinitet prema GABA kompleksima koji sadrže 04 podjedinicu.

U jednoj verziji ovog izuma nesteroidni spoj prema gornjem navodu je agonist nealosteričnog receptora.

Ovaj izum nudi uporabu nesteroidnog spoja prema gornjem navodu, pri čemu je taj spoj inhibitor pohrane GABA.

Ovaj izum nudi primjenu spoja prema gornjem opisu, pri čemu je nesteroidni spoj odabran iz skupine koja sadrži THIP (Gaboksadol), cikloprobilGABA, izoguvacin, muscimol, imidazol-4-octenu kiselinu, gabapentin i tiagabin.

Ovaj izum također nudi primjenu prema gornjem opisu, pri čemu je bolest ili poremećaj posljedica fluktuacija u razini neurosteroida.

U preferiranoj verziji ovog izuma bolest ili poremećaj je posljedica opadanja razine neurosteroida.

U specifičnoj verziji ovog izuma bolest ili poremećaj je posljedica povratnog periodičkog opadanja razine neurosteroida.

U drugoj specifičnoj verziji ovog izuma bolest ili poremećaj je posljedica izvanrednog opadanja razine neurosteroida.

U daljnjoj specifičnoj verziji ovog izuma bolest ili poremećaj je posljedica opadanja razine neurosteroida vezanog za starosnu dob.

U preferiranoj verziji ovog izuma neurosteroid je progesteron.

U više preferiranoj verziji ovog izuma neurosteroid je metabolit progesterona.

U preferiranoj verziji ovog izuma bolest ili poremećaj je predmenstrualni poremećaj, postnatalna depresija ili disforički poremećaj uslijed postmenopauze.

Ovaj izum također nudi uporabu prema gornjem opisu, pri čemu se lijek primjenjuje kao jedinična doza.

U preferiranoj verziji ovog izuma jedinična doza sadrži aktivnu tvar u količini od oko 10 µg/kg do 10 mg/kg tjelesne težine, preferirano 25 µg/dan/kg do 1,0 mg/dan/kg, najviše preferirano 0,1 mg/dan/kg do 1,0 mg/dan/kg tjelesne težine.

U još više preferiranoj verziji jedinična doza sadrži aktivnu tvar u količini od 0,1 mg/dan/kg do 1,0 mg/dan/kg tjelesne težine.

U jednoj verziji ovog izuma aktiviranje neurosteroida uzrokuju hormoni.

U preferiranoj verziji to je progesteron. U drugoj preferiranoj verziji ovog izuma to su metaboliti progesterona.

Prema ovom izumu, gore spomenuti spojevi mogu se koristiti kao baza spoja ili kao njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili kao anhidrat ili hidrat takve soli.

Prema ovom izumu, gore spomenuti spojevi ili njihova farmaceutski prihvatljiva sol mogu se primjenjivati na bilo koji odgovarajući način, npr. oralno ili parenteralno, a može imati bilo koji odgovarajući oblik za takvu primjenu, npr. oblik tableta, kapsula, prašaka, sirupa ili otopina ili disperzija za ubrizgavanje. Preferirano, a u skladu sa svrhom ovog izuma, spoj prema ovom izumu primjenjuje se u obliku krute farmaceutske cjeline, prikladno kao tablete ili kapsule ili u obliku suspenzije, otopine ili disperzije za ubrizgavanje.

Načini pripreme krutih farmaceutskih pripravaka struci su dobro poznati. Tako se tablete mogu pripremljati miješanjem aktivne tvari s običnim pomoćnim tvarima i/ili razrjeđivačima te zatim komprimiranjem te mješavine u odgovarajućem stroju za tabletiranje. Primjeri pomoćnih tvari ili razrjeđivača su: kukuruzni škrob, laktoza, talk, magnezijev stearat, želatina, laktoza, vezivna sredstva i slično. Može se koristiti bilo koja pomoćna tvar ili aditiv poput boje, arome, konzervansa itd. pod uvjetom da su kompatibilni s aktivnom tvari.

Spoj prema ovom izumu najprikladnije se primjenjuje oralno u oblicima jediničnog doziranja poput tableta ili kapsula koje sadrže aktivnu tvar u količini od 10 µg/kg do 10 mg/kg tjelesne težine, preferirano 25 µg/dan/kg do 1,0 mg/dan/kg.

Učinak ovog spoja ispituje se na uzorku tobožnje trudnoće, pri čemu razina progesterona fluktuirala, a posebno se mjeri učinak na njezino naglo opadanje, prema opisu npr. u Gallo i sur. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1993.**, 46, 897-904.

Rezultati

Glodavac kao uzorak PMS

Opisani uzorak je uzorak povlačenja hormona PMS-a kod štakora, temeljen na prevladavajućoj hipotezi da se disforično raspoloženje uglavnom povezuje s opadanjem razine hormona (tj. "povlačenjem hormona") kod žena s PMS-om. Raniji su radovi (Nature 392: 926-930, 1998.; J. Neurosci. 18: 6275-5284, 1998.) pokazali da tijekom trodnevnog izlaganja hormona povlačenje s visokih razina reproduktivnog steroida progesterona 24 sata nakon uklanjanja usatka ispunjenog progesteronom uzrokuje stanje povećane tjeskobe i snižava prag napadaja kod ženki štakora.

Daljnji dokaz da je α_4 jedinica povećana dobiven je preko elektrofizioloških podataka koji su pokazali iznenađujuću neosjetljivost hipokampalnih stanica na GABA-potencirajući učinak benzodiazepin (BDZ) lorazepam. (Neosjetljivost na BDZ karakteristična je za GABA receptore koji sadrže α_4 .)

Detaljni opis pokusa

Životinje

Ženke miševa (Charles River) smještene su u parovima pod ciklus od 14 sati svjetla i 10 sati mraka s hranom i vodom po želji. Sve su životinje ispitivane tijekom svijetlog dijela cjelodnevnog ciklusa. Kod ženki miševa faza ciklusa "tjeranja" određena je mikroskopskim pregledom vaginalnog ispiranja, kako je već opisano (Smith, 1987.) i mjerenjem vaginalne impedancije (Barlewski, 1999.; Bartos, 1977.; Koto, 1987; Koto, 1987.) tijekom čitavog jednog ciklusa prije ispitivanja. Za ispitivanje su uzete u obzir samo ženke koje se nisu "tjerale".

Primjena lijekova i hormona

Radije je primijenjen progesteron (P) nego 3 α ,5 α -THP, jer je poznato da se povišene cirkulirajuće razine P, poput onih nađenih tijekom plodnog (ili menstrualnog) ciklusa ili nakon stresa (Persengiev, 1991.; Barbaccia, 1996.; Barbaccia 1997.; Korneyev, 1993.; Wilson, 1997.; Elman, 1997; Vallee, 2000.; Purdy, 1991.; Korneyev, 1993.) u mozgu rado pretvaraju u 3 α ,5 α -THP, a posljedica toga su razine 3 α -5 α THP dovoljne da potenciraju GABAergički inhibiciju (Schmidt, 1994.; Smith, 1987.; Seiti, 1975.; Bitran, 1995.; Karavolas, 1976; Vallee, 2000.) i moduliraju izražavanje GABAA-R podjedinice [Weiland, 1995.].

Progesteronski usatci učinjeni su od silikonskih cijevi (Nalgene Co, 1/16" unut. promjera x 1/8" vanj. promjera) odrezanih na veličinu koja odgovara tjelesnoj težini životinje (100 mm cijevi na 100 g), ispunjenih progesteronom u kristalnom obliku i začepljenih silastičkim medicinskim ljepljivom (Dow Corning). Začepljene kapsule su preko noći inkubirane u otopini koja je sadržavala 1% želatine i 0,09% fiziološke otopine u vodenoj kupelji (37°C), uz nježno pretresanje tijekom noći. Lažni usatci su prazne začepljene cijevi istih dimenzija. Potom su štakori anestetizirani 2%-tnim halotanom (2-bromo-2-kloro-1,1,1-trifluoroetan) u kisiku, te su im kapsule potkožno usadene u abdomen. Vađenje usadaka također se odvijalo pod istim režimom anestezije halotanom, a potkožni usatci u abdominalnom području štakora (Smith, 1998.; Moran, 1998.) ostali su 21 dan. Posljedica te metode bile su CNS razine 3a, 5a-THP u visokom fiziološkom rasponu (6-12 ng/gm kipokampalnog tkiva) u vezi s povećanim cirkulirajućim razinama P (40-50 mg/ml plazme, cca 130-160 nM) (Smith, 1998.).

Kontrolnim životinjama usatci su postavljeni na potpuno jednaki način, ali s praznim (lažnim) silikonskim kapsulama. Životinje su bile žrtvovane ili ispitane 24 sata nakon vađenja usatka (povlačenje P).

Na dan ispitivanja životinjama je ubrizgan THIP (1,25 mg/kg) ili fiziološka otopina, a ispitane su 40 minuta nakon ubrizgavanja.

Ispitivanje ponašanja

Miševi su testirani u plus labirintu, izdignutom 50 cm iznad poda, u prostoriji s niskim, indirektnim bijelim svjetlom i niskim razinama buke. Plus labirint se sastoji od 2 zatvorena ogranka (50 x 10 x 40 cm) i dva otvorena ogranka (50 x 10 cm), a detaljno je opisan u (Pellow, 1985.). Otvoreni ogranci imaju malu ogradu izvan prve polovine otvorenog ogranka, kako je opisano u (Fernandes, 1996.).

Pod svih četiriju ogranka bio je na svakih 25 cm označen crtama. Na dan ispitivanja svaki je miš stavljen u prostoriju za ispitivanje 30-40 min prije ispitivanja radi aklimatizacije. U vrijeme ispitivanja svaka je životinja ispitivana 10 minuta nakon izlaska iz početnog boksa na središnjoj platformi plus labirinta. Kako bi se smatralo da je ušla u bilo koji od ogranka, životinja mora sa sve četiri noge prijeći crtu otvorene platforme. Trajanje (u sekundama) vremena provedenog u otvorenom ogranku bilježilo se od vremena ulaska u otvoreni ogranak. Smanjeno vrijeme provedeno u otvorenom ogranku općenito pokazuje više razine tjeskobe (Pellow, 1985.) Druga bihevioristička mjerenja zabilježila su trajanje vremena (u sekundama) provedenom iza ograde. Smatra se da anksiolitički agensi (tj. agensi koji produžuju vrijeme provedeno u otvorenom ogranku) više djeluju na vrijeme koje su ispitanici proveli u otvorenom dijelu plus labirinta bez ograda nego na vrijeme provedeno u otvorenim ograncima s ogradama (Fernandes, 1996.). Radi mjerenja opće lokomotorne aktivnosti izbrojen je ukupni broj prijelaza preko crte. Konačno, bodovano je i vrijeme (u sekundama) provedeno na njegovanje.

Eksperimentatoru su svi uvjeti bili nepoznati, a životinje su ispitivanje u nasumično odabranim skupinama.

Statistička analiza

Podaci iz plus labirinta analizirani su dvosmjernom analizom varijanci (stanje usatka x stanje ubrizgavanja), a potom post-hoc analizom varijanci i post hoc t-testom. Prema prikazu na tablici 1, PWD miševi proveli su znatno kraće vrijeme u otvorenom ogranku od kontrolnih životinja.

Tablica 1:

Tablica prosječnih vremena u otvorenom ogranku

Djelovanje: Spol/Uvjeti

Isključenje reda: stvw PWD+M F/M D

	Broj	Prosjeak	Stand. odstupanje	Stand. pogreška
(F) C	14	79.629	59.231	15.830
(F)PWD	13	20.968	24.292	6.737
(F)CTHIP(1,25)	3	38.377	48.816	28.184
(F)PWDTHIP(1,25)	3	157.023	36.838	21.268

Nadalje, THIP u dozi od 1,25 mg/kg potpuno je obrnuo PWD učinak. Slični rezultati dobiveni su kod broja prijelaza crte (Tablica 2)

Tablica 2:

Tablica prosječnih vremena za prijelaz crte

Djelovanje: Spol/Uvjeti

Isključenje reda: stvw PWD+M F/M D

5	Broj	Prosjeck	Stand. odstupanje	Stand. pogreška
(F)C	14	43.643	18.270	4.883
(F)PWD	13	33.308	18.531	5.140
(F)C THIP (1,25)	3	52.000	18.028	10.408
(F)PWD THIP(1,25)	3	83.333	16.166	9.333

10 Utvrđeno je vrijeme provedeno izvan ograde (Tablica 3).

Tablica 3:

Tablica prosječnih vremena izvan ograde

Djelovanje: Spol/Uvjeti

15 Isključenje reda: stvw PWD+M F/M D

15	Broj	Prosjeck	Stand. odstupanje	Stand. pogreška
(F)C	14	6.795	7.041	1.882
(F)PWD	13	2.077	4.699	1.303
(F)CTHIP(1,25)	3	10.060	17.424	10.060
20 (F)PWDTHIP(1,25)	3	29.503	6.699	3.868

Kao što je vidljivo iz rezultata životinjskih uzoraka, THIP je bio u stanju u potpunosti djelovati protiv PWD.

PATENTNI ZAHTEJEVI

25

1. Uporaba nesteroidnog spoja koji povećava djelovanje GABA u mozgu **naznačena time** da je za izradu lijeka za liječenje poremećaja koji su posljedica smanjene aktivacije neurosteroida.
2. Uporaba nesteroidnog spoja prema patentnom zahtjevu 1, **naznačena time** daje spoj nealosterički GABA agonist.
3. Uporaba nesteroidnog spoja prema patentnim zahtjevima 1 i 2, **naznačena time** da spoj ima afinitet prema GABA kompleksima koji sadrže podjedinicu α_4 .
- 30 4. Uporaba nesteroidnog spoja prema patentnom zahtjevu 1, **naznačena time** daje spoj inhibitor pohrane GABA.
5. Uporaba nesteroidnog spoja prema patentnom zahtjevu 1, **naznačena time** daje spoj facilitator GABAergičkog djelovanja.
6. Uporaba prema bilo kojem od gornjih patentnih zahtjeva, **naznačena time** da je nesteroidni spoj odabran iz skupine koja uključuje THIP (Gaboksadol), ciklopropilGABA, izoguvacin, muscimol, imidazol-4-octenu kiselinu, gabapentin i tiagabin.
- 35 7. Uporaba prema patentnom zahtjevu 1, **naznačena time** da je bolest ili poremećaj posljedica fluktuacija u razinama neurosteroida.
8. Uporaba prema patentnom zahtjevu 7, **naznačena time** da je bolest ili poremećaj posljedica opadanja razine neurosteroida.
- 40 9. Uporaba prema patentnim zahtjevima 7 ili 8, **naznačena time** da je bolest ili poremećaj posljedica povratnih povremenih opadanja razina neurosteroida.
10. Uporaba prema patentnim zahtjevima 7-9, **naznačena time** daje bolest ili poremećaj posljedica izvanrednog opadanja razine neurosteroida.
- 45 11. Uporaba prema patentnim zahtjevima 7-10, **naznačena time** daje bolest ili poremećaj posljedica opadanja razine neurosteroida vezanog za starosnu dob.
12. Uporaba prema patentnim zahtjevima 7-11, **naznačena time** da je taj neurosteroid progesteron.
13. Uporaba prema patentnim zahtjevima 7-11, **naznačena time** da je taj neurosteroid metabolit progesterona.
- 50 14. Uporaba prema bilo kojem od gornjih patentnih zahtjeva, **naznačena time** da je bolest ili poremećaj predmenstrualni poremećaj, postnatalna depresija ili disforički poremećaj u vezi s menopauzom.

SAŽETAK

- 55 Ovaj izum nudi uporabu nesteroidnog spoja koji djeluje na GABA receptor, a u svrhu liječenja poremećaja koji su posljedica smanjenog djelovanja neurosteroida. Ti nesteroidni spojevi mogu biti GABA agonisti, inhibitori pohrane GABA ili facilitatori GABAergičkog djelovanja.