



MD/EP 3500306 T2 2020.10.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3500306 (13) T2

(51) Int. Cl.: A61K 45/06 (2006.01.01)

A61K 31/13 (2006.01.01)

A61K 31/27 (2006.01.01)

A61K 31/445 (2006.01.01)

A61K 31/5377 (2006.01.01)

A61K 31/55 (2006.01.01)

A61P 25/28 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2019 0713 (22) Data de depozit: 2017.08.14 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 17764658.5, 2017.08.14 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3500306, 2019.06.26 (31) Numărul cererii prioritare: 201641028165 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2016.08.18 (33) Țara cererii prioritare: IN	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 10/2020, 2020.10.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 28/2020, 2020.07.08 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 07/2019, 2019.07.31
(71) Solicitant: Suven Life Sciences Limited, IN (72) Inventatori: NIROGI Ramakrishna, IN; SHINDE Anil Karbhari, IN; MOHAMMED Abdul Rasheed, IN; JAYARAJAN Pradeep, IN; BHYRAPUNENI Gopinadh, IN; JASTI Venkateswarlu, IN (73) Titular: Suven Life Sciences Limited, IN (74) Mandatar autorizat: FOCȘA Valentin	

(54) Combinație triplă de agonist invers al receptorului histaminic 3, inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonist al receptorului NMDA

(57) Rezumat:

1

Prezenta invenție se referă la agoniști inverși ai receptorului histaminei 3 (H₃R) sau la sărurile lor acceptabile farmaceutic în combinație cu sau pe lângă inhibitori ai

2

acetilcolinesterazei (AChEI) și antagonistul receptorului N-Metil-D-aspartat (NMDA).

De asemenea, prezenta invenție furnizează un agonist invers al receptorilor de histamină-3 (H₃R) sau a celor 10 săruri

MD/EP 3500306 T2 2020.10.31

acceptabile farmaceutic ale acestora în combinație cu sau ca adjuvant la inhibitorul acetilcolinesterazei și antagonistul receptorului N-metil-D-aspartatului (NMDA) și a acestora utilizare în tratamentul tulburărilor cognitive. Prezenta invenție furnizează în plus compoziția

farmaceutică care conține combinația menționată.

Revendicări: 18

Figuri: 5

(54) Triple combination of histamine-3 receptor inverse agonists, acetylcholinesterase inhibitors and NMDA receptor antagonist

(57) Abstract:

1

The present invention relates to a combination of histamine-3 receptor inverse agonist, acetylcholinesterase inhibitor and NMDA receptor antagonist. Also, the present invention provides histamine-3 receptor (H3R) inverse agonist, or the 10 pharmaceutically acceptable salt(s) thereof in combination with or as adjunct to acetylcholinesterase inhibitor

2

and N-Methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist and their use in the treatment of cognitive disorders. The present invention further provides the pharmaceutical composition containing the said combination.

Claims: 18

Fig.: 5

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)****DOMENIUL INVENȚIEI**

5

Prezenta invenție se referă la agonști inverși ai receptorului histaminei 3 (H₃R) sau la sărurile lor acceptabile farmaceutic în combinație cu sau pe lângă inhibitori ai acetilcolinesterazei (AChEI) și antagonistul receptorului N-Metil-D-aspartat (NMDA). Prezenta invenție se referă de asemenea la utilizarea combinației și a compoziției farmaceutice care conține combinația respectivă în tratamentul tulburărilor cognitive.

10

BAZA INVENȚIEI

15

Boala Alzheimer (AD) este cauza cea mai comună a demenței la nivel global. Se estimează că o creștere exponențială a numărului de cazuri AD în trecut și în următoarele câteva decenii va crea o mare presiune pe sistemele sociale și sanitare atât din economiile dezvoltate, cât și cele în curs de dezvoltare. AD cauzează de asemenea o povară emoțională și financiară imensă pentru familia pacientului și pentru comunitate.

20

25

30

Lista curentă a medicamentelor de îmbunătățire cognitivă autorizate pentru AD nu este lungă și, din perspectivă istorică, s-a concentrat pe inhibitorii acetilcolinesterazei (donepezil, rivastigmina și galantamina). Aceste medicamente inhibă hidroliza acetilcolinei (ACh) în acetat și colină ținând enzima acetilcolinesteraza (AChE). Creșterea nivelurilor ACh în sinapsă poate stimula receptorii colinergici, favorizând funcția memoriei. Deși inhibitorii acetilcolinesterazei (AChEI) pot întârzia temporar avansarea declinului cognitiv în AD, efectele sunt modeste. ACh fiind prezentă în sistemul nervos atât central, cât și periferic, AChEI produc mai multe efecte secundare nedorite cum ar fi tulburări gastrointestinale, bradicardie și salivare în exces, asociate cu o acțiune asupra receptorilor colinergici muscarinici periferici (Expert Opinion on Drug Safety, 3, 2004, 425-440). Limitările clasei de medicamente a inhibitorilor AChE sunt tolerabilitatea redusă, eficiența pe termen scurt și necesitatea titrării constante a dozei pe măsură ce boala înaintază (Cochrane Database Systematic Reviews, 2006, CD005593), ducând la nerespectarea tratamentului de către pacienți. Incidența și gravitatea acestor efecte secundare cresc odată cu doza și în general sunt mai pronunțate la debutul tratamentului sau după creșterea dozei. Prin urmare este încă nevoie de terapie alternativă pentru tratarea bolilor cognitive.

35

40

H₃R este un receptor cuplat cu proteina G (GPCR), exprimat în principal în partea anterioară a cortexului, hipocampusului și a corpului striat. H₃R funcționează atât ca autoreceptori, cât și ca heteroreceptori. Modulează sinteza și eliberarea mai multor neurotransmițători care au un rol important în cogniție, dispoziție și selecție senzorială. Rapoartele preliminare din literatură sugerează că antagoniștii H₃R pot avea utilitate promițătoare pentru tratarea diferitelor afecțiuni ale SNC inclusiv AD, schizofrenia, tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD), epilepsia, narcolepsia, durerea neuropată și tulburări metabolice. S-a arătat că antagonismul acestui receptor de către mai mulți compuși investigați îmbunătățește învățarea și memoria în modele animale.

45

Fiindcă blocarea H₃R modulează activitatea histaminergică și colinergică, ar fi de așteptat ca agonistul invers al H₃R să suplimenteze și/sau să crească funcția cognitivă a AChEI. Aceasta ar putea ajuta de asemenea la reducerea efectelor secundare cu o mai bună tolerabilitate a pacienților și astfel se poate administra pe o perioadă îndelungată.

50

Sistemul glutamatergic este de asemenea implicat în învățare și memorie și este o țintă pentru tratamentul bolii Alzheimer. Memantina, un alt tratament aprobat pentru boala Alzheimer, acționează asupra sistemului glutamatergic prin inhibarea receptorului NMDA în condiții de stimulare în exces. Poate acționa să protejeze neuronii de stimulare excesivă cu glutamat, crescând în același timp raportul semnal zgomot. Se știe că neuronii cu glutamat au conexiuni sinaptice pe neuronii colinergici în zonele creierului asociate cu învățarea și memoria.

55

Deoarece cauza și dezvoltarea demenței depind de mecanisme diferite, poate fi avantajoasă folosirea combinației de medicamente care acționează prin mecanisme diferite pentru tratamentul AD. Tratamentul actual aprobat pentru AD include combinația de inhibitor al acetilcolinesterazei, donepezil și antagonistul receptorului NMDA, memantina. Totuși, este încă nevoie de medicamente/combinații noi pentru tratarea pacienților cu AD.

Compușii din prezenta invenție sunt agonști inverși ai H₃R cu afinitate mare și selectivitate foarte mare față de subtipuri ale receptorilor strâns înrudiți și îmbunătățesc învățarea

și memoria la animale. Compușii agonști inverși ai H₃R menționați aici sunt descriși în US9079888B2. Prepararea acestor compuși este indicată în brevetul respectiv.

Tratamentul bolii AD fiind cronic, este nevoie disperată de opțiuni de tratament mai bune și mai sigure. O strategie terapeutică pentru pacienții AD este vizarea unei îmbunătățiri cu un adjuvant al terapiilor existente, care ar aduce o ameliorare suplimentară pentru pacienți, ar reduce povara îngrijitorilor și ar permite pacienților să se bucure de o mai bună calitate a vieții fără a fi necesară îngrijire instituțională și/sau spitalizare.

Zlomuzica et al. ("Neuronal histamine and cognitive symptoms in boala Alzheimer", *Neuropharmacology*, 2016, 106, p 135-145) discută importanța sistemului histaminergic neuronal ca o țintă promițătoare pentru dezvoltarea unor medicamente mai eficiente pentru tratamentul simptomelor cognitive și se referă de asemenea la utilizarea agenților asociați cu histamina ca terapie de stimulare a neurogenezei care contracarează atrofia progresivă a creierului în boala Alzheimer.

WO 2014/136075 se referă la liganzi selectivi ai subtipurilor receptorilor histaminici H₃, la compoziții farmaceutice care conțin acești compuși, la utilizarea compușilor respectivi ca medicamente pentru tratarea și/sau prevenirea afecțiunilor care necesită modularea receptorilor H₃ și la o combinație de astfel de compuși și un inhibitor al acetilcolinesterazei.

Khan et al. ("The dual-acting H₃ receptor antagonist and AChE inhibitor UW-MD-71 dose-dependently enhances memory retrieval and reverses dizocilpine-induced memory impairment in rats", *Behavioural Brain Research*, 2016, 297, p 155-164) descrie antagoniști ai receptorilor histaminici H₃ și inhibitori ai acetilcolinesterazei dublu activi pentru utilizare în tratamentul posibil al bolilor cognitive precum boala Alzheimer.

US 2014/135304 se referă la compuși și compoziții noi care sunt utile în tratamentul diferitelor tulburări care nu sunt asociate cu receptori ai histaminei H₃.

Prezenta invenție prevede compuși agonști inverși ai H₃R sau sărurile lor acceptabile farmaceutic, care cresc funcția cognitivă a pacienților care urmează un tratament în combinație cu AChEI și antagonistul receptorului NMDA. Prezenta invenție se bazează pe descoperirea neobișnuită că această combinație de compuși cu activitate de agonist invers al H₃R, compuși care acționează ca AChEI (de exemplu donepezil) și compuși care acționează ca antagoniști ai receptorilor NMDA (de exemplu memantina) demonstrează efect sinergetic în activitatea farmacologică. Memantina acționează prin blocarea neurotransmișilor glutamatergici în creier când nivelurile sunt foarte ridicate. Histamina modulează eliberarea glutamatului din terminațiile nervoase cortico-striate. Prin urmare nu se anticipează că o combinație de agonist invers al H₃R + donepezil + memantină ar crea efecte procognitive sinergetice. Totuși, în mod surprinzător, combinația de agonist invers al H₃R + AChEI + antagonistul receptorului NMDA (combinație triplă) a prezentat efecte sinergetice în modele animale și a crescut de asemenea nivelurile de acetilcolină, un neurotransmițător care are un rol esențial în îmbunătățirea cognitivă. Pe baza acestor rezultate se poate presupune că o astfel de administrare combinată și/sau co-tratament cu agonist invers H₃R + AChEI + antagonistul receptorului NMDA poate duce la un efect benefic de îmbunătățire a eficienței terapeutice la om.

De asemenea, compușii agonști inverși ai H₃R sau sărurile lor acceptabile farmaceutic din prezenta invenție măresc efectul AChEI și al antagonistului receptorului NMDA în tratamentul tulburărilor cognitive.

REZUMATUL INVENȚIEI

Obiectivul prezentei invenții este prevederea unei terapii combinate îmbunătățite pentru tratarea bolilor cognitive, cum ar fi boala Alzheimer, schizofrenia, boala Parkinson, demența cu corpi Lewy, demența vasculară, demența fronto-temporală, sindromul Down sau sindromul Tourette.

În primul aspect, prezenta invenție se referă la o combinație cuprinzând un agonist invers al receptorului histaminic 3, un inhibitor al acetilcolinesterazei și un antagonist al receptorului NMDA; unde agonistul invers al receptorului histaminic 3 este selectat dintre:

N-[4-(1-Ciclobutylpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il) acetamida;
N-[4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida; și
N-[4-(1-Izopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida; sau
o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

În unele aplicări, agonistul invers al receptorului histaminic 3 este

N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

În unele aplicări, agonistul invers al receptorului histaminic 3 este
N-[4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

În unele aplicări, agonistul invers al receptorului histaminic 3 este
N-[4-(1-Izopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

În unele aplicări, inhibitorul acetilcolinesterazei este selectat dintre donepezil, galantamina și rivastigmina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

În unele aplicări, antagonistul receptorului NMDA este memantina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

În unele aplicări, prezenta invenție se referă la o combinație de
N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida, donepezil și memantina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

În unele aplicări, prezenta invenție se referă la combinația de
N-[4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida, donepezil și memantina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

În unele aplicări, prezenta invenție se referă la combinația de
N-[4-(1-Izopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida, donepezil și memantina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la combinația respectivă pentru utilizare în tratarea bolilor cognitive la un pacient, de preferință unde boala cognitivă este selectată dintre boala Alzheimer, schizofrenia, boala Parkinson, demența cu corpi Lewy, demența vasculară, demența fronto-temporală, sindromul Down sau sindromul Tourette.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compusul N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia pentru utilizare în combinație cu sau pe lângă un inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonist al receptorului NMDA pentru tratarea bolii Alzheimer la un pacient, de preferință unde utilizarea este un tratament adjuvant pentru boala Alzheimer la un pacient care urmează tratament stabil cu inhibitorul acetilcolinesterazei și antagonistul receptorului NMDA.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică ce conține combinația din invenție și excipienți acceptabili farmaceutic sau o combinație a acestora.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică ce conține combinația din invenție și excipienți acceptabili farmaceutic sau o combinație a acestora pentru utilizare în tratarea bolilor cognitive selectate dintre boala Alzheimer, schizofrenia, boala Parkinson, demența cu corpi Lewy, demența vasculară și demența fronto-temporală.

SCURTĂ DESCRIERE A FIGURILOR ANEXATE

Figura 1a indică rezultatele efectului unui co-tratament cu compus 1, donepezil și memantină asupra proprietăților de creștere a cogniției folosind modelul de recunoaștere a obiectelor.

Figura 1b indică rezultatele efectului unui co-tratament cu compus 3, donepezil și memantină asupra proprietăților de creștere a cogniției folosind modelul de recunoaștere a obiectelor.

Figura 2 indică efectul compusului 1 în combinație cu donepezil și memantină asupra nivelurilor extracelulare ale acetilcolinei în cortexul prefrontal median al șobolanilor Wistar masculi.

Figura 3 indică efectul compusului 2 în combinație cu donepezil și memantină asupra nivelurilor extracelulare ale acetilcolinei în cortexul prefrontal median al șobolanilor Wistar masculi.

Figura 4 indică efectul compusului 3 în combinație cu donepezil și memantină asupra nivelurilor extracelulare ale acetilcolinei în cortexul prefrontal median al șobolanilor Wistar masculi.

Figura 5 indică efectul compusului 1 în combinație cu donepezil și memantină asupra nivelurilor theta provocate în hipocampusul dorsal al șobolanilor Wistar masculi anesteziați.

DESCRIERE DETALIATĂ A INVENȚIEI

Dacă nu se indică altceva, următorii termeni folosiți în specificație și în revendicări au înțelesurile indicate mai jos:

Termenul "agonist invers al receptorului histaminic 3", în sensul folosit în prezenta, se referă la un ligand sau medicament care se leagă cu receptori histaminici 3 constitutiv activi, îi stabilizează și

astfel reduc activitatea (activitate intrinsecă negativă). Blochează sau inhibă funcția / legarea agonistului la receptorul H₃ și exercită efectul farmacologic opus unui agonist al receptorului.

- Exemplele de agonist invers al receptorului histaminic 3 includ N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida; N-[4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il) acetamida; și N-[4-(1-Izopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida; sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

Exemplele de sare acceptabilă farmaceutic a compușilor identificați mai sus includ nelimitativ:

- 10 N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida diclorhidrat;
N-[4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida tartrat; și
N-[4-(1-Izopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida tartrat.

- 15 Termenul "inhibitor al acetilcolinesterazei", în sensul folosit în prezenta, înseamnă un compus chimic sau un medicament care inhibă descompunerea enzimei acetilcolinesteraza în acetilcolină, crescând nivelul și durata de acțiune a neurotransmițătorului acetilcolina. Exemplele de inhibitori ai acetilcolinesterazei sunt donepezil, rivastigmina și galantamina. De preferință, inhibitorul acetilcolinesterazei este donepezil și rivastigmina. Mai preferabil inhibitorul acetilcolinesterazei este donepezil.

- 20 Donepezil este un medicament aprobat pentru tratarea demenței ușoare, moderate și severe a bolii Alzheimer. Donepezil este un inhibitor reversibil al enzimei acetilcolinesteraza și este comercializat sub marca Aricept® ca sare clorhidrat.

- Rivastigmina este un medicament aprobat pentru tratarea demenței ușoare, moderate și severe a bolii Alzheimer. Rivastigmina este un inhibitor reversibil al colinesterazei și este comercializat sub marca Exelon® și Exelon Patch® ca sare tartrat.

- 25 Galantamina este un medicament aprobat pentru tratarea demenței ușoare, moderate și severe a bolii Alzheimer. Galantamina este un inhibitor reversibil, competitiv al acetilcolinesterazei și este comercializat sub marca Razadyne® ca sare bromhidrat.

- 30 Termenul "antagonist al receptorului NMDA", în sensul folosit în prezenta, se referă la clasa de compuși care acționează asupra sistemului glutamatergic prin inhibarea receptorului NMDA. Un exemplu de antagonist al receptorului NMDA este memantina. Memantina este un medicament aprobat pentru tratarea demenței moderate până la severe a bolii Alzheimer. Memantina este un antagonist al receptorului NMDA și este comercializată sub marca Namenda® și Namenda XR® ca sare clorhidrat.

- 35 Combinația de memantină și donepezil este aprobată pentru tratamentul demenței moderate până la severe a bolii Alzheimer și este comercializată sub marca Namzaric™ ca sare clorhidrat a memantinei și sare clorhidrat a donepezilului.

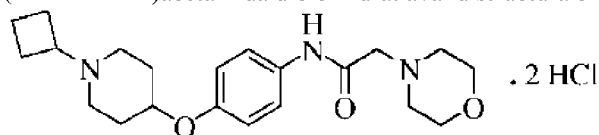
- 40 Termenul "cantitate eficientă terapeutică" înseamnă o cantitate a unui compus din prezenta invenție care (i) tratează boala, afecțiunea sau tulburarea specifică, (ii) elimină unul sau mai multe simptome ale bolii, afecțiunii sau tulburării specifice și (iii) întârzie declanșarea unuia sau mai multor simptome ale bolii, afecțiunii sau tulburării specifice descrise în prezenta.

- Termenul "sare acceptabilă farmaceutică", în sensul folosit în prezenta, se referă la sărurile compusului activ, care se prepară prin reacție cu acidul organic sau anorganic sau derivatul acid corespunzător, în funcție de substituenții specifici care se găsesc pe compușii descriși în prezenta.

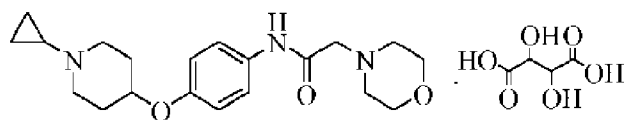
- 45 Termenul "pacient", în sensul folosit în prezenta, se referă la un animal. De preferință termenul "pacient" se referă la un mamifer. Termenul mamifer include animale cum ar fi șoareci, șobolani, câini, iepuri, porci, maimuțe, cai și oameni. Mai preferabil pacientul este uman.

- Termenul "boala Alzheimer", în sensul folosit în prezenta, se referă la o demență care cauzează probleme de memorie, gândire și comportament. Boala Alzheimer poate fi ușoară până la moderată până la severă.

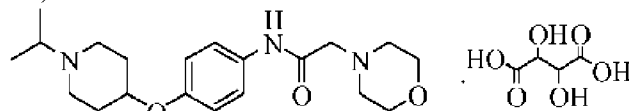
- 50 Compusul 1 folosit în prezenta este N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida diclorhidrat având structura chimică:



- 55 Compusul 2 folosit în prezenta este N-[4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida tartrat având structura chimică:



Compusul 3 folosit în prezenta este N-[4-(1-Izopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida tartrat având structura chimică:



5

Termenul "tratament" sau "tratare", în sensul folosit în prezenta, se referă la orice tratament al unei boli la un mamifer, inclusiv: (a) încetinirea sau oprirea dezvoltării simptomelor clinice; și/sau (b) determinarea regresiei simptomelor clinice.

10 Termenul "compus pentru utilizare", în sensul folosit în prezenta, include una sau mai multe dintre următoarele: (1) utilizarea unui compus, (2) metodă de utilizare a unui compus, (3) utilizare în tratament sau (4) utilizare în prepararea compoziției farmaceutice / medicamentului pentru tratament.

Termenul "boală cognitivă", în sensul folosit în prezenta, se referă la un grup de tulburări de sănătate mintală care afectează în principal învățarea, memoria, percepția și rezolvarea problemelor și includ amnezie, demență și delir. Tulburările cognitive pot fi cauzate de boală, tulburare sau toxicitate. Exemplele de boli cognitive includ, nelimitativ, boala Alzheimer, schizofrenia, boala Parkinson, demența cu corpi Lewy (LBD), demența vasculară, demența fronto-temporală (FTD), sindromul Down sau sindromul Tourette. De preferință, boala cognitivă este boala Alzheimer.

20 Termenul "adjuvant" sau "tratament adjuvant", în sensul folosit în prezenta, se referă la un tratament suplimentar al unui pacient care a primit deja cel puțin o altă terapie pentru boli cognitive. Un medicament folosit ca terapie adjuvantă se administrează unui pacient pentru a îmbunătăți acțiunea tratamentului primar.

Aplicări

25 Prezenta invenție include nelimitativ toate combinațiile descrise în prezenta, însă aspectele preferate și elementele invenției sunt discutate în prezenta sub forma următoarelor aplicări.

Intr-o aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de agonist invers al receptorului histaminic 3, inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonist al receptorului NMDA; unde agonistul invers al receptorului histaminic 3 este N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida diclorhidrat.

30 Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de agonist invers al receptorului histaminic 3, inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonist al receptorului NMDA; unde agonistul invers al receptorului histaminic 3 este N-[4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida tartrat.

35 Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de agonist invers al receptorului histaminic 3, inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonist al receptorului NMDA; unde agonistul invers al receptorului histaminic 3 este N-[4-(1-Izopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida tartrat.

40 Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida, rivastigmină și memantină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

45 Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida, galantamină și memantină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de N-[4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida, rivastigmină și memantină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

50 Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de N-[4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida, galantamină și memantină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de N-[4-(1-Izopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida, rivastigmină și memantină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de N-[4-(1-Izopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida, galantamină și memantina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

5 Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida diclorhidrat, donepezil clorhidrat și memantina clorhidrat.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida diclorhidrat, rivastigmina tartrat și memantina clorhidrat.

10 Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida diclorhidrat, galantamina bromhidrat și memantina clorhidrat.

15 Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de N-[4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida tartrat, donepezil clorhidrat și memantina clorhidrat.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de N-[4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida tartrat, rivastigmina tartrat și memantina clorhidrat.

20 Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de N-[4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida tartrat, galantamina bromhidrat și memantina clorhidrat.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de N-[4-(1-Izopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida tartrat, donepezil clorhidrat și memantina clorhidrat.

25 Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de N-[4-(1-Izopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida tartrat, rivastigmina tartrat și memantina clorhidrat.

30 Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de N-[4-(1-Izopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida tartrat, galantamina bromhidrat și memantina clorhidrat.

35 Intr-o altă aplicare, prezenta invenție prevede combinația de agonist invers al receptorului histaminic 3, inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonist al receptorului NMDA care este mai eficientă decât combinația de agonist invers al receptorului histaminic 3 și inhibitor al acetilcolinesterazei, inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonist al receptorului NMDA sau agonist invers al receptorului histaminic 3 și antagonist al receptorului NMDA.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție prevede combinația de agonist invers al receptorului histaminic 3, inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonist al receptorului NMDA care este mai eficientă decât agonistul invers al receptorului histaminic 3, inhibitorul acetilcolinesterazei și antagonistul receptorului NMDA individual.

40 Intr-o altă aplicare, prezenta invenție prevede combinația de N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida diclorhidrat, donepezil clorhidrat și memantina clorhidrat care este mai eficientă decât combinația de N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida diclorhidrat și donepezil clorhidrat, donepezil clorhidrat și memantina clorhidrat sau N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida diclorhidrat și memantina clorhidrat.

45 Intr-o altă aplicare, prezenta invenție prevede combinația de N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida diclorhidrat, donepezil clorhidrat și memantina clorhidrat care este mai eficientă decât N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida diclorhidrat, donepezil clorhidrat și memantina clorhidrat individual.

50 Intr-o altă aplicare, sarea acceptabilă farmaceutic a agonistului invers al receptorului histaminic 3 include, nelimitativ, sarea diclorhidrat, oxalat, succinat, tartrat etc.. De preferință, sarea acceptabilă farmaceutic este diclorhidrat și tartrat. Mai preferabil, sarea acceptabilă farmaceutic este diclorhidrat.

55 Intr-o altă variantă, prezenta invenție se referă la o metodă de tratare a bolii Alzheimer cuprinzând administrarea la un pacient în nevoie a unei cantități eficiente terapeutic din combinația respectivă.

60 Intr-o altă variantă, prezenta invenție se referă la o metodă de tratare a bolii Alzheimer cuprinzând administrarea la un pacient în nevoie a unei cantități eficiente terapeutic de N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonist al receptorului NMDA.

Intr-o altă variantă, prezenta invenție se referă la o metodă de tratare a bolii Alzheimer

cuprinzand administrarea la un pacient în nevoie a unei cantități eficiente terapeutic de N-[4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonist al receptorului NMDA.

5 Intr-o altă variantă, prezenta invenție se referă la o metodă de tratare a bolii Alzheimer cuprinzând administrarea la un pacient în nevoie a unei cantități eficiente terapeutic de N-[4-(1-Izopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonist al receptorului NMDA.

10 Intr-o altă variantă, prezenta invenție se referă la o metodă de tratare a bolii Alzheimer cuprinzand administrarea la un pacient în nevoie a unei cantități eficiente terapeutic de N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia in combinație cu un inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonist al receptorului NMDA.

15 Intr-o altă variantă, prezenta invenție se referă la o metodă de tratare a bolii Alzheimer cuprinzând administrarea la un pacient în nevoie a unei cantități eficiente terapeutic de N-[4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia in combinație cu un inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonist al receptorului NMDA.

20 Intr-o altă variantă, prezenta invenție se referă la o metodă de tratare a bolii Alzheimer cuprinzand administrarea la un pacient în nevoie a unei cantități eficiente terapeutic de N-[4-(1-Izopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia in combinație cu un inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonist al receptorului NMDA.

25 Intr-o altă variantă, prezenta invenție se referă la o metodă de tratare a bolii Alzheimer cuprinzând administrarea la un pacient în nevoie a unei cantități eficiente terapeutic de N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida diclorhidrat in combinație cu un inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonist al receptorului NMDA.

30 Intr-o altă variantă, prezenta invenție se referă la o metodă de tratare a bolii Alzheimer cuprinzand administrarea la un pacient in nevoie a unei cantități eficiente terapeutic de N-[4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida tartrat in combinație cu un inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonist al receptorului NMDA.

35 Intr-o altă variantă, prezenta invenție se referă la o metodă de tratare a bolii Alzheimer cuprinzând administrarea la un pacient în nevoie a unei cantități eficiente terapeutic de N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida diclorhidrat in combinație cu donepezil sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și memantina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

40 Intr-o altă variantă, prezenta invenție se referă la o metodă de tratare a bolii Alzheimer cuprinzând administrarea la un pacient în nevoie a unei cantități eficiente terapeutic de N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida diclorhidrat in combinație cu donepezil clorhidrat și memantina clorhidrat.

45 Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida diclorhidrat, inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonist al receptorului NMDA pentru utilizare în tratarea bolii Alzheimer.

50 Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia pentru utilizare în combinație cu un inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonist al receptorului NMDA în tratamentul adjuvant al bolii Alzheimer la un pacient care urmează un tratament cu un inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonist al receptorului NMDA.

55 Intr-o altă variantă, prezenta invenție se referă la N-[4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia pentru utilizare în tratamentul adjuvant al bolii Alzheimer la un pacient care urmează un tratament cu un inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonist al receptorului NMDA.

60 Intr-o altă variantă, prezenta invenție se referă la N-[4-(1-Izopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia pentru utilizare în tratamentul adjuvant al bolii Alzheimer la un pacient care urmează un tratament cu un inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonist al receptorului NMDA.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la N-[4-(1-Ciclobutylpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida diclorhidrat pentru utilizare în combinație cu un inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonist al receptorului NMDA în tratamentul adjuvant al bolii Alzheimer la un pacient care urmează tratament cu donepezil și memantina sau o sare acceptabilă farmaceutic

5

a acestora.
Intr-o altă variantă, prezenta invenție se referă la N-[4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida tartrat pentru utilizare în tratamentul adjuvant al bolii Alzheimer la un pacient care urmează tratament cu donepezil și memantina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

10

Intr-o altă variantă, prezenta invenție se referă la N-[4-(1-Izopropil piperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida tartrat pentru utilizare în tratamentul adjuvant al bolii Alzheimer la un pacient care urmează tratament cu donepezil și memantina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

15

Intr-o altă variantă, prezenta invenție se referă la utilizarea combinației de agonist invers al receptorului histaminic 3, inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonist al receptorului NMDA în prepararea unui medicament pentru tratarea bolii Alzheimer.

Intr-o altă variantă, prezenta invenție se referă la utilizarea agonistului invers al receptorului histaminic 3 în prepararea unui medicament pentru tratarea bolii Alzheimer în combinație cu un inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonist al receptorului NMDA.

20

Intr-o altă variantă, prezenta invenție se referă la utilizarea agonistului invers al receptorului histaminic 3 în prepararea unui medicament pentru tratarea bolii Alzheimer ca un adjuvant al unui inhibitor al acetilcolinesterazei și antagonist al receptorului NMDA.

25

Intr-o altă variantă, prezenta invenție se referă la utilizarea N-[4-(1-Ciclobutylpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamidei sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acesteia în prepararea unui medicament pentru tratarea bolii Alzheimer în combinație cu donepezil sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și memantina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

30

Intr-o altă variantă, prezenta invenție se referă la utilizarea N-[4-(1-Ciclobutylpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida diclorhidratului în prepararea unui medicament pentru tratarea bolii Alzheimer în combinație cu donepezil sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și memantina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

35

Intr-o altă variantă, prezenta invenție se referă la utilizarea N-[4-(1-Ciclobutylpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida diclorhidratului în prepararea unui medicament pentru tratarea bolii Alzheimer în combinație cu donepezil clorhidrat și memantina clorhidrat.

40

Intr-o altă variantă, prezenta invenție se referă la agonistul invers al receptorului histaminic 3 pentru utilizare în tratarea bolii Alzheimer în combinație cu Namzaric™.

45

Intr-o altă variantă, prezenta invenție se referă la o metodă de tratare a bolii Alzheimer cuprinzând administrarea la un pacient în nevoie a unei cantități eficiente terapeutic de agonist invers al receptorului histaminic 3 în combinație cu Namzaric™.

50

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația din invenție pentru tratarea bolii Alzheimer, unde boala Alzheimer este ușoară.

55

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația din invenție pentru tratarea bolii Alzheimer, unde boala Alzheimer este moderată.

60

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația din invenție pentru tratarea bolii Alzheimer, unde boala Alzheimer este severă.

65

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația din invenție, unde ingredientele active se pot administra unui pacient concomitent sau separat.

Intr-o altă aplicare, ingredientele active ale combinației din prezenta invenție se administrează în mod normal prin prepararea ingredientelor active într-o compoziție farmaceutică în conformitate cu practica farmaceutică standard.

70

Intr-o altă aplicare, ingredientele active ale combinației din prezenta invenție se pot administra pe cale orală, nazală, locală, dermică sau parenterală.

75

Intr-o altă aplicare, ingredientele active ale combinației din prezenta invenție se pot administra pe aceeași cale de administrare sau una diferită. De exemplu, agonistul invers al receptorului histaminic 3 din prezenta invenție se poate administra oral, inhibitorul acetilcolinesterazei se poate administra transdermic și antagonistul receptorului NMDA se poate administra local.

80

Compozițiile farmaceutice din prezenta invenție se pot prepara într-un mod convențional folosind unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic. Excipienți acceptabili farmaceutic sunt solvenți, agenți de descompunere, lianți, lubrifianți, agenți de îmbunătățire a curgerii, polimeri, agenți de acoperire, solvenți, co-solvenți, conservanți, umectanți, agenți de îngroșare, agenți antispumanti, îndulcitori, aromatizanti, antioxidanți, coloranți, solubilizatori, plastifianți,

85

dispersanți etc.. Excipienții sunt selectați dintre celuloză microcristalină, manitol, lactoză, amidon pre-gelatinizat, amidonglicolat de sodiu, amidon de porumb sau derivați ai acestuia, povidonă, crosopovidonă, stearat de calciu, monostearat de gliceril, palmitostearat de gliceril, talc, dioxid de siliciu coloidal, stearat de magneziu, sodiu lauril sulfat, sodiu stearil fumarat, stearat de zinc, acid stearic sau ulei vegetal hidrogenat, gumă arabică, magnezie, glucoză, grăsimi, ceruri, uleiuri naturale sau întărite, apă, soluție de clorură de sodiu fiziologică sau alcoolii, de exemplu, etanol, propanol sau glicerol, soluții de zahăr, cum ar fi soluții de glucoză sau soluții de manitol etc. sau un amestec al diferiților excipienți.

Intr-o altă aplicare, compușii activi din invenție pot fi preparați sub formă de pilule, tablete, tablete cu înveliș, capsule, pulbere, granule, pelete, plasturi, implanturi, pelicule, lichide, semi-solide, geluri, aerosoli, emulsii, elixire etc.. Aceste compoziții farmaceutice și procesele de preparare a acestora sunt bine cunoscute în domeniu.

Intr-o altă aplicare, compoziția farmaceutică din prezenta invenție conține 1 până la 90%, 5 până la 75% și 10 până la 60% din greutate compuși din prezenta invenție sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestora. Cantitatea de compuși activi sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestora în compozițiile farmaceutice poate varia de la circa 0.1 mg la circa 100 mg sau de la circa 0.1 mg la circa 60 mg sau de la circa 0.1 mg la circa 30 mg sau în orice interval mai larg cuprins între 0.1 mg și 100 mg.

Intr-o altă aplicare, compoziția farmaceutică a combinației din prezenta invenție poate fi o formă convențională, cum ar fi forme cu eliberare imediată, forme cu eliberare modificată, cum ar fi forme cu eliberare prelungită, forme cu eliberare întârziată și forme cu eliberare de durată, sau sisteme de administrare noi, cum ar fi forme cu descompunere orală și plasturi transdermici.

Doza compușilor activi poate varia în funcție de factori cum ar fi vârsta și greutatea pacientului, natura, calea de administrare și gravitatea bolii tratate, precum și alți factori. Prin urmare, orice referire la cantitatea eficientă farmacologică a compușilor 1, 2 și 3 se referă la factorii menționați mai sus.

Intr-o altă aplicare, agonistul invers al receptorului histaminic 3 se poate co-administra cu inhibitorul acetilcolinesterazei și antagonistul receptorului NMDA la o doză zilnică de 0.1 mg până la 100 mg; cum ar fi 0.1, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 3, 5, 6, 10, 20, 25, 30, 50, 75 și 100 mg, de preferință la o doză zilnică de 0.1, 3, 5, 6, 10, 20, 25, 30 sau 50 mg și cel mai preferabil la o doză zilnică de 0.5, 3, 5, 10 sau 20 mg.

Intr-o altă aplicare, inhibitorul acetilcolinesterazei se poate co-administra cu agonistul invers al receptorului histaminic 3 și antagonistul receptorului NMDA la o doză zilnică de 1 mg până la 30 mg; cum ar fi 1, 1.5, 2, 3, 4, 4.5, 5, 6, 8, 9.5, 10, 12, 13, 13.3, 15, 16, 23, 24, 25 sau 30 mg, de preferință la o doză zilnică de 1, 1.5, 2, 3, 4, 4.5, 5, 6, 8, 9.5, 10, 12, 13, 13.3, 16, 23, 24 sau 25 mg și cel mai preferabil la o doză zilnică de 1.5, 3, 4, 4.5, 5, 6, 8, 9.5, 10, 12, 13.3, 16, 23 sau 24 mg.

Intr-o altă aplicare, antagonistul receptorului NMDA, memantina, se poate co-administra cu agonistul invers al receptorului histaminic 3 și inhibitorul acetilcolinesterazei la o doză zilnică de 1 mg până la 40 mg; cum ar fi 5, 7, 10, 14, 20, 28 sau 40 mg, de preferință la o doză zilnică de 5, 7, 10, 14, 20 sau 28 mg și cel mai preferabil la o doză zilnică de 5, 10, 14, 20 sau 28 mg.

Intr-o altă aplicare, inhibitorul acetilcolinesterazei, donepezil, se poate co-administra cu agonistul invers al receptorului histaminic 3 și antagonistul receptorului NMDA la o doză zilnică de 2 mg până la 30 mg; cum ar fi 2, 5, 10, 15, 23, 25 sau 30 mg, de preferință la o doză zilnică de 2, 5, 10, 23 sau 25 mg și cel mai preferabil la o doză zilnică de 5, 10 sau 23 mg.

Intr-o altă aplicare, inhibitorul acetilcolinesterazei, rivastigmina, se poate co-administra cu agonistul invers al receptorului histaminic 3 și antagonistul receptorului NMDA la o doză zilnică de 0.5 mg până la 15 mg; cum ar fi 1, 1.5, 3, 4.5, 5, 6, 9.5, 10 sau 13.3 mg, de preferință la o doză zilnică de 1, 1.5, 3, 4.5, 5, 6, 9.5 sau 13.3 mg și cel mai preferabil la o doză zilnică de 1.5, 3, 4.5, 6, 9.5 și 13.3 mg.

Intr-o altă aplicare, inhibitorul acetilcolinesterazei, galantamina, se poate co-administra cu agonistul invers al receptorului histaminic 3 și antagonistul receptorului NMDA la o doză zilnică de 1 mg până la 30 mg; cum ar fi 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24 și 30 mg, de preferință la o doză zilnică de 2, 4, 6, 8, 12, 16 și 24 mg și cel mai preferabil la o doză zilnică de 4, 8, 12, 16 și 24 mg.

Intr-o altă aplicare, tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 0.1 mg până la 100 mg de N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pe zi.

Intr-o altă aplicare, tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 0.1 mg până la 60 mg de N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pe zi.

Intr-o altă aplicare, tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 0.1 mg până la 30 mg de N-[4-(1-Ciclobutylpiperidin-4-iloxy)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pe zi.

5 Intr-o altă aplicare, tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 1 mg până la 25 mg de donepezil sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pe zi.

Intr-o altă aplicare, tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 5 mg până la 25 mg de donepezil sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pe zi.

Intr-o altă aplicare, tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 5, 10 sau 23 mg de donepezil sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pe zi.

10 Intr-o altă aplicare, tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 1 mg până la 40 mg de memantină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pe zi.

Intr-o altă aplicare, tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 5 mg până la 30 mg de memantină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pe zi.

15 Intr-o altă aplicare, tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 5, 10, 14, 20 sau 28 mg de memantină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, pe zi.

20 Intr-o altă aplicare, tratamentul cuprinde administrarea compușilor activi la pacient o dată până la de trei ori pe zi, o dată până la de trei ori pe săptămână sau o dată până la de trei ori pe lună. De preferință, tratamentul cuprinde administrarea compusului la un pacient o dată pe zi, de două ori pe zi sau de trei ori pe zi. Mai preferabil, tratamentul cuprinde administrarea compusului la un pacient o dată pe zi.

Exaemple

25 Exemplele indicate mai jos sunt prezentate exclusiv ilustrativ și prin urmare nu vor fi interpretate ca limitand domeniul de aplicare al invenției.

Abrevieri:

30 ANOVA: analiza varianței

AP: anterior posterior

aCSF: lichid cefalorahidian artificial

CaCl₂ · 2H₂O: clorură de calciu dihidrat

DV: dorsal ventral

35 DTT: ditiotritol

EC₅₀: concentrație eficientă semi-maximă

EDTA: acid etilendiaminotetraacetic

EEG: electroencefalogramă

GDP: guanozin difosfat

40 GPCR: receptor cuplat cu proteina G

HCl: acid clorhidric

h: oră(e)

HEPES: acid 4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-etansulfonic

i.p.: intraperitoneal

45 *i.v.*: intravenos

KCl: clorură de potasiu

K_b: constanta de legare

K_i: constanta inhibitorie

LC-MS/MS: cromatografie lichidă-spectrometrie de masă/spectrometrie de masă

50 mg: miligram

MgCl₂: clorură de magneziu

min: minut(e)

ML: median lateral

mM: milimolar

55 nmol/L: nanomoli per litru

NaCl: clorură de sodiu

NaH₂PO₄ · 2H₂O: sodiu dihidrogen fosfat dihidrat

Na₂HPO₄ · 7H₂O: sodiu monohidrogen fosfat heptahidrat

NPO: nucleu pontis oralis

60 nM: nanomolar

p.o.: per oral

s.c.: subcutanat

S.E.M.: eroare standard a mediei

μM : micromolar

θ : theta

5 **Exemplul 1: Determinarea valorii K_i la receptorul histaminic-3 uman și de șobolan**

Compușii testați au fost evaluați conform următoarelor proceduri pentru a determina valoarea K_i la receptor histaminic-3 uman și de șobolan.

Materiale și metode:

10 Sursă receptori: cortex frontal cerebral de șobolan sau cADN uman recombinant exprimat
in celule CHO

Radioligand: $[^3\text{H}]$ R- α -metilhistamina

Concentrație finală ligand: $[3.0 \text{ nM}]$

Determinant nespecific: R- α -metilhistamina ($100 \mu\text{M}$)

15 Compus de referință: R- α -metilhistamina

Control pozitiv: R- α -metilhistamina

Condiții de incubare:

20 Concentrații în creștere ale compușilor testați sau standard s-au incubat cu receptori membranari și radioligand în 5 mM MgCl_2 și 50 mM TRIS-HCl (pH 7.4) 60 de minute la temperatura camerei. Reacția s-a încheiat prin filtrare rapidă în vid pe filtre din fibră de sticlă. S-a determinat radioactivitatea captată pe filtre și s-a comparat cu valorile de control pentru a determina orice interacțiuni ale compușilor testați cu situsul de legare a receptorului uman sau de șobolan clonat.

Rezultate:

25

Nr.	Exemplu	K_i receptor histaminic-3 uman (nM)	K_i receptor histaminic-3 de șobolan (nM)
1	Compus 1	8.7	9.8
2	Compus 2	19.9	ND
3	Compus 3	8.3	ND
ND-nedeterminat			

Referință:

Br J Pharmacol., 2008, 154(6): 1166-1181.

Exemplul 2: Determinarea valorilor IC_{50} la receptorul histaminic-3

30 Compușii testați au fost evaluați conform următoarelor proceduri pentru a determina valorile IC_{50} .

Materiale și metode:

Sursă receptor:	Uman recombinant (celule CHO-K1)
Radioligand:	$[^3\text{S}]\text{-GTP}\gamma\text{S}$
Concentrație finală ligand:	$[0.3 \text{ nM}]$
Compus de referință:	Tioperamida
Control pozitiv:	Tioperamida

35

Condiții de incubare:

40 Concentrațiile în creștere ale compușilor testați și/sau vehicul sunt pre-incubate cu membrane (0.09 mg/mL) și $10 \mu\text{M GDP}$ în tampon HEPES modificat pH 7.4 (20 mM HEPES , pH 7.4, 100 mM NaCl , 10 mM MgCl_2 , 1 mM DTT , 1 mM EDTA) 20 de minute, după care se adaugă sfere SPA alte 60 de minute la 30°C . Reacția este inițiată de $0.3 \text{ nM } [^3\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ pe o perioadă de incubare suplimentară de 30 de minute. Creșterea indusă de compusul testat a legării $[^3\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ cu 50% sau mai mult ($\geq 50\%$) față de răspunsul $3 \mu\text{M R(-)-}\alpha$ -metilhistaminei indică activitate posibilă de agonist al receptorului histaminic-3. Inhibarea indusă de compusul testat a creșterii induse de $0.03 \mu\text{M R(-)-}\alpha$ -metilhistamina a legării $[^3\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ cu 50% sau mai mult ($\geq 50\%$) indică

activitate de antagonist al receptorului. Aceste teste au fost efectuate și datele au fost analizate la Eurofins Panlabs Taiwan Ltd, Taiwan, folosind tehnici standard de legare a radioliganzilor descrise mai sus.

Rezultate:

- 5 Compusul 1 prezintă proprietăți de tip agonist invers în testul GTPyS pe receptor histaminic-3 recombinant uman cu valoare IC_{50} de 20 nM.

Referință:

J. Neurochem., 1998, 71(2): 808-816.

Exemplul 3: Modelul de recunoaștere a obiectelor

- 10 Proprietățile de îmbunătățire ale cogniției ale compușilor din prezenta invenție au fost estimate folosind acest model.

Ca animale experimentale s-au folosit șobolani Wistar masculi (în vârstă de 8-10 săptămâni). În fiecare cușcă au fost incluse patru animale. Animalele au avut un regim alimentar cu privire de 20% începând cu o zi înaintea experimentului. Apa a fost disponibilă la discreție pe durată experimentului. Animalele au fost ținute la un ciclu lumină/întuneric de 12 ore într-o cameră cu temperatură și umiditate controlate. Experimentul s-a efectuat într-un camp deschis realizat din acrilic. Șobolanii au fost obișnuiți cu arene individuale (camp deschis) în absența oricăror obiecte în ziua 1.

Șobolanii au primit vehicul, donepezil și memantină sau compus testat, donepezil și memantină în ziua acomodării, înaintea testelor de familiarizare (T_1) și alegere (T_2). În faza de familiarizare (T_1), șobolanii au fost amplasați individual în arenă timp de 3 minute, în care au fost poziționate două obiecte identice (a_1 și a_2) la 10 cm de la perete. La 24 de ore după T_1 s-a efectuat proba de memorie pe termen lung. Aceiași șobolani au fost amplasați în aceeași arenă precum în testul T_1 . În timpul fazei de alegere (T_2), șobolanii au fost lăsați să exploreze arena timp de 3 minute în prezența unei copii a obiectului familiar (a_3) și a unui obiect nou (b). În timpul testului T_1 și T_2 , explorările fiecărui obiect (definite ca adulmecare, lins, ros sau mișcarea mustăților cu nasul orientat către obiect la o distanță mai mică de 1 cm) au fost înregistrate cu un cronometru.

T_1 este timpul total de explorare a obiectelor familiare ($a_1 + a_2$).

30 T_2 este timpul total de explorare a obiectului familiar și a obiectului nou ($a_3 + b$).

Indicele discriminant este raportul dintre timpul petrecut explorând obiectul nou împărțit la suma timpului petrecut explorând obiectul nou și obiectul familiar în testul de alegere (T_2).

Testul de recunoaștere a obiectelor a fost efectuat conform descrierii din Behavioural Brain Research, 1988, 31, 47-59.

Rezultate:

Animalele tratate cu vehicul au petrecut un timp aproape egal explorând obiectele noi și cele familiare. Grupurile tratate cu combinația de compus testat, donepezil și memantină au petrecut semnificativ mai mult timp explorând obiectul nou. Nu s-a observat creștere semnificativă a indicelui discriminant în grupul tratat cu donepezil și memantină în comparație cu tratamentul cu vehicul. Totuși, grupul co-tratat cu compuși testați, donepezil și memantină a prezentat îmbunătățire semnificativă a memoriei (indice discriminant). Acest efect procognitiv sugerează un efect potențiator al compușilor testați față de efectul procognitiv al donepezilului și memantinei. Rezultatele acestui studiu sunt prevăzute în figura 1a și 1b.

Exemplul 4: Evaluarea modulării acetilcolinei în cortexul median prefrontal al șobolanilor Wistar masculi

Prin acest model s-au evaluat efectele combinației triple de modulare a neurotransmițătorilor.

Șobolanii Wistar masculi (greutate corporală de 240 - 300 g) au primit stereotaxic un implant cu o canulă de microdializă în cortexul median prefrontal (mPFC; AP: +3.2 mm, ML: -0.5 mm, DV: -3.0 mm) sub anestezie cu izofluran. S-au luat coordonatele conform atlasului pentru creierul șobolanilor (Paxinos & Watson 2004) cu puncte de referință luate de la bregmă și vertical de la craniu. Șobolanii au fost lăsați să se recupereze individual patru zile într-un recipient din plexiglas cu fund rotund, cu acces liber la hrană și apă.

După recuperarea de 4 zile, șobolanii Wistar masculi au fost conectați la un centru rotativ dual cu două canale acoperite cu cuarț (Instech, UK) pe un balansier, care a permis mișcarea nerestricționată a animalului. Cu 16 ore înaintea debutului studiului, s-a introdus o sondă de microdializă pre-echilibrată (membrană de dializă de 2 mm) în mPFC prin canula de ghidare. În ziua studiului s-a efectuat o perfuzie cu lichid cefalorahidian artificial (aCSF; NaCl 147 mM, KCl

2.7 mM, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂. 2H₂O 1.2 mM, pH 7.4) la un debit de 1.5 µL/min și s-a menținut o perioadă de stabilizare de 2 ore. S-au colectat cinci probe bazale la intervale de 20 min înainte de administrarea compușilor testați (3 sau 10 mg/kg, *p.o.*) sau vehiculului. S-a administrat donepezil (1 mg/kg, *s.c.*) și memantină (1 mg/kg, *s.c.*) la 30 min după administrarea compușilor testați. Probele de dializat s-au colectat o perioadă suplimentară de 4 h post-tratament și s-au depozitat la sub -50°C înaintea analizei.

Cuantificarea acetilcolinei:

Concentrațiile acetilcolinei în dializat s-au cuantificat folosind metoda pe bază de LC-MS/MS.

Analiza statistică:

Toate datele de microdializă pentru acetilcolină s-au reprezentat ca modificare procentuală față de concentrațiile bazale medii de dializat, 100% fiind definit ca medie a cinci valori pre-doză. Modificarea procentuală a nivelurilor de acetilcolină s-a comparat cu combinația de donepezil și memantină prin analiza bifactorială a varianței (timp și tratament), urmată de post-test Bonferroni. S-au calculat valorile zonei de sub curbă (AUC) pentru modificarea procentuală a nivelurilor de acetilcolină și semnificația statistică între valorile AUC medii s-a comparat cu tratamentul cu donepezil și memantină folosind testul "t" neîmperecheat. Semnificația statistică a fost considerată la o valoare *p* mai mică decât 0.05. Amplasarea incorectă a sondei a fost considerată criteriu de respingere a datelor de la animal.

Referință:

1. Paxinos G. & Watson C. (2004) Rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, New York.

Rezultate:

Compus 1

Tratamentul cu donepezil și memantină a produs o creștere a nivelurilor de acetilcolină la maxim $1726 \pm 297\%$ din nivelurile de bază. Creșterea acetilcolinei după combinația de compus 1, donepezil și memantină a fost semnificativ mai mare față de combinația de donepezil și memantină. S-a observat creștere medie maximă a acetilcolinei de 2968 ± 585 din nivelurile pre-doză după combinația triplă (Figura 2(a)).

Valorile medii ale zonei de sub curbă (AUC) calculate după tratamentul cu compus 1, donepezil și memantină au fost semnificativ mai mari în comparație cu combinația de donepezil și memantină (Figura 2(b)).

Compus 2

Tratamentul cu donepezil și memantină a produs o creștere a nivelurilor de acetilcolină la maxim $1365 \pm 249\%$ din nivelurile de bază. Creșterea acetilcolinei după combinația de compus 2, donepezil și memantina a fost semnificativ mai mare față de combinația de donepezil și memantină. S-a observat creștere medie maximă a acetilcolinei de $2696 \pm 504 \%$ din nivelurile pre-doză după combinația triplă (Figura 3(a)).

Valorile medii ale zonei de sub curbă (AUC) calculate după tratamentul cu compus 2, donepezil și memantina au fost semnificativ mai mari în comparație cu combinația de donepezil și memantină (Figura 3(b)).

Compus 3

Tratamentul cu donepezil și memantină a produs o creștere a nivelurilor de acetilcolină la maxim $1375 \pm 461\%$ din nivelurile de bază. Creșterea acetilcolinei după combinația de compus 3, donepezil și memantina a fost semnificativ mai mare față de combinația de donepezil și memantină. S-a observat creștere medie maximă a acetilcolinei de 2674 ± 271 din nivelurile pre-doză după combinația triplă (Figura 4(a)).

Valorile medii ale zonei de sub curbă (AUC) calculate după tratamentul cu compus 3, donepezil și memantina au fost semnificativ mai mari în comparație cu combinația de donepezil și memantină (Figura 4(b)).

Exemplul 5: Evaluarea modulării theta în hipocampus dorsal al șobolanilor Wistar masculi aneșteziați

În acest model se evaluează efectul combinației triple asupra activității cerebrale ca un obiectiv farmacodinamic.

Șobolanii Wistar masculi (240-320 g) au fost aneșteziați au fost aneșteziați prin administrarea intraperitoneală a uretanului (1.2 până la 1.5 g/kg) pentru introducerea unui cateter în vena femorală stânga. Animalul a fost așezat într-un cadru stereotaxic pentru implantul unui electrod (oțel inoxidabil, Plastics One) în hipocampus dorsal (AP, -3.8 mm; ML, +2.2 mm; DV, -2.5 mm; Paxinos & Watson, 2004). S-a implantat un electrod stimulant bipolar (fire de oțel

inoxidabil nerăsucite, separate de 0.75-1.0 mm la varfuri, Plastics One) in nucleu pontis oralis (NPO; AP, -7.8 mm; ML, 1.8 mm; DV, -6.0 mm; Paxinos & Watson, 2004). In plus, s-a implantat un electrod in cerebel, avand rol de referință. Ritmul θ al hipocampului a fost evocat printr-o serie de stimulări electrice de 6-s (20-160 μ A, durată impuls 0.3-ms, 250 Hz) furnizate la NPO la o viteză de 0.01 serii/s cu un stimulator Grass S88 și unitate de izolare a stimulilor PSIU6 (Grass Medical Instruments, Quincy, MA). EEG s-a înregistrat la o viteză de 1000Hz folosind software Ponemah (versiune 5.2) și s-a memorat pentru analiză off-line folosind NeuroScore (versiune 3.0). Nivelul de referință al amplitudinii a fost atins folosind curentul necesar pentru a provoca ritmul θ la 50% din amplitudinea maximă în condiții de control. După perioada de stabilizare de 1 h, s-a efectuat înregistrarea de referință 30 min, urmată de tratament cu vehicul sau compus 1 (1 mg/kg, *i.v.*). Donepezil (0.3 mg/kg, *i.v.*) și memantina (0.3 mg/kg, *i.v.*) s-au administrat 30 min după tratamentul cu compus 1 și înregistrarea a continuat încă 1 h.

Analiza statistică:

-a calculat puterea in frecvența ritmului θ in perioada de stimulare in timpul perioadei de referință de 30 min și s-au calculat modificările procentuale ale acestor măsurători post tratament. Modificarea procentuală a puterii theta relative după combinația triplă de compus 1, donepezil și memantina s-a comparat cu donepezil și memantina folosind analiza bifactorială a varianței (timp și tratament), urmată de post-test Bonferroni. Semnificația statistică a fost considerată la o valoare p mai mică decât 0.05.

Referință:

1. Paxinos G. & Watson C. (2004) Rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, New York.

Rezultate:

Tratamentul cu combinația de donepezil și memantina a produs creștere moderată a puterii θ in hipocamp. Compusul 1 in combinație cu donepezil și memantina au produs creștere semnificativă a nivelurilor de putere θ și nivelurile de vârf au ajuns până la $167 \pm 11\%$ din nivelurile pre-doză. S-a observat că efectul combinației triple a fost semnificativ mai mare decat combinația de donepezil și memantina (Figura 5(a)).

Valorile medii ale zonei de sub curbă (AUC) calculate după tratament cu compus 1 și donepezil și memantina au fost semnificativ mai mari în comparație cu combinația de donepezil și memantina (Figura 5(b)).

(56) Referințe bibliografice citate in raportul de documentare:

- ZLOMUZICA ARMIN ET AL: "Neuronal histamine and cognitive symptoms in Alzheimer's disease", NEUROPHARMACOLOGY, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 106, 27 May 2015 (2015-05-27), pages 135-145, XP029599393, ISSN: 0028-3908, DOI: 10.1016/J.NEUROPHARM.2015.05.007
- WO-A1-2014/136075
- KHAN NADIA ET AL: "The dual-acting H3 receptor antagonist and AChE inhibitor UW-MD-71 dose-dependently enhances memory retrieval and reverses dizocilpine-induced memory impairment in rats", BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 297, 20 October 2015 (2015-10-20), pages 155-164, XP029331734, ISSN: 0166-4328, DOI: 10.1016/J.BBR.2015.10.022
- US-A1- 2014 135 304

(57) Revendicări:

1. O combinație cuprinzând un agonist invers al receptorului histaminic 3, un inhibitor al acetilcolinesterazei și un antagonist al receptorului NMDA; unde agonistul invers al receptorului histaminic 3 este selectat dintre N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida; N-[4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-iloxi) fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida; și N-[4-(1-Izopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida; sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

2. Combinația conform revendicării 1, unde inhibitorul acetilcolinesterazei este selectat din grupul constând din donepezil, rivastigmina și galantamina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora și de preferință unde inhibitorul acetilcolinesterazei este donepezil sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, mai preferabil este donepezil clorhidrat.

3. Combinația conform revendicării 1, unde antagonistul receptorului NMDA este memantina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia și de preferință antagonistul receptorului NMDA este memantina clorhidrat.

4. Combinația conform revendicării 1, unde agonistul invers al receptorului histaminic 3 este N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, de preferință este N-[4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida, N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamidadiclorhidrat; sau N-[4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida tartrat; sau unde agonistul invers al receptorului histaminic 3 este N-[4-(1-Izopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida tartrat.

5. Combinația conform revendicării 4, unde agonistul invers al receptorului histaminic 3 este

N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida diclorhidrat.

6. O combinație cuprinzând N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida diclorhidrat, donepezil clorhidrat și memantina clorhidrat.

7. Combinația conform oricăreia din revendicările de la 1 la 6, pentru utilizare în tratarea bolilor cognitive la un pacient, de preferință unde boala cognitivă este selectată dintre boala Alzheimer, schizofrenia, boala Parkinson, demența cu corpi Lewy, demența vasculară, demența fronto-temporală, sindromul Down și sindromul Tourette.

8. Compusul N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în combinație cu un inhibitor al acetilcolinesterazei și un antagonist al receptorului NMDA pentru tratarea bolii Alzheimer la un pacient, de preferință unde utilizarea reprezintă un tratament adjuvant pentru boala Alzheimer la un pacient care urmează tratament stabil cu un inhibitor al acetilcolinesterazei și un antagonist al receptorului NMDA.

9. Compusul pentru utilizare conform revendicării 8, unde inhibitorul acetilcolinesterazei este selectat dintre donepezil, rivastigmina și galantamina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

10. Compusul pentru utilizare conform revendicării 8, unde antagonistul receptorului NMDA este memantina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

11. Compusul pentru utilizare conform revendicării 8, unde tratamentul cuprinde administrarea la pacient a N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamidei sau a unei sări acceptabile farmaceutic într-o cantitate de 0.1 mg până la 100 mg de pe zi, de preferință într-o cantitate de 0.1 mg până la 60 mg pe zi, mai preferabil într-o cantitate de 0.1 mg până la 30 mg pe zi.

12. Compusul pentru utilizare conform revendicării 8, unde tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 1 mg până la 30 mg de donepezil sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pe zi.

13. Compusul pentru utilizare conform revendicării 8, unde tratamentul cuprinde administrarea la pacient a 1 mg până la 40 mg de memantină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia pe zi.

14. O compoziție farmaceutică ce conține combinația conform oricăreia din revendicările de la 1

la 6 și excipienți acceptabili farmaceutic sau o combinație a acestora.

15. Compoziția farmaceutică conform revendicării 14, pentru utilizare în tratarea bolilor cognitive selectate dintre boala Alzheimer, schizofrenia, boala Parkinsons, demența cu corpi Lewy, demența vasculară și demența fronto-temporală.

16. Compoziția farmaceutică conform revendicării 14, unde N- [4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia este prezentă într-o cantitate de 0.1 mg până la 100 mg, de preferință într-o cantitate de 0.1 mg până la 60 mg, mai preferabil într-o cantitate de 0.1 mg până la 30 mg și/sau unde donepezil sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este prezent(ă) într-o cantitate de 2 mg până la 30 mg și/sau unde mementina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia este prezentă într-o cantitate de

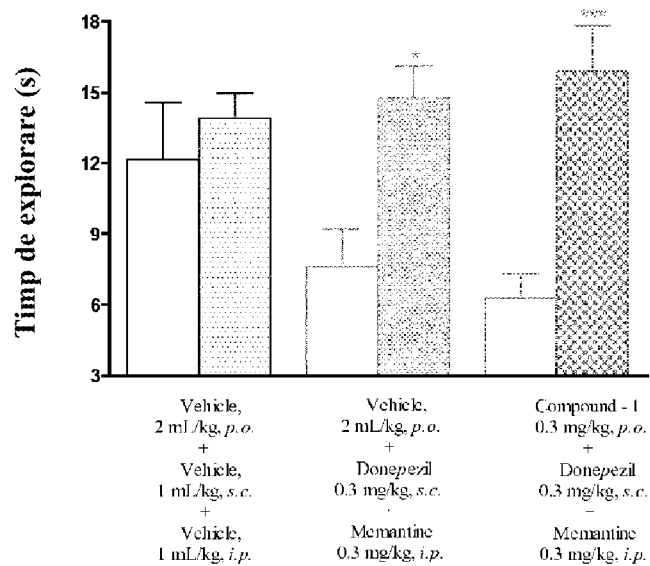
1 mg până la 40 mg.

17. Compusul pentru utilizare conform revendicării 8, unde tratamentul cuprinde administrarea N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamidei sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acesteia la pacient pe cale orală, nazală, locală, dermică sau parenterală.

18. Compusul pentru utilizare conform revendicării 8, unde tratamentul cuprinde administrarea N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamidei sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acesteia la pacient o dată până la de trei ori pe zi, o dată până la de trei ori pe săptămână sau o dată până la de trei ori pe lună.

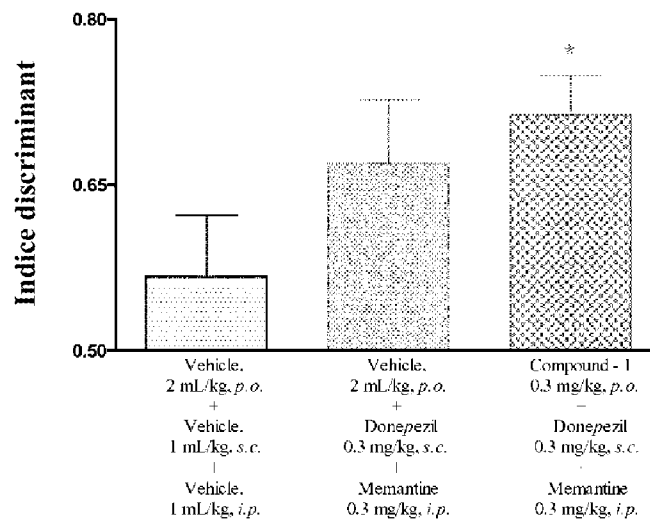
Fig. 1a

A)



Datele reprezintă medie $\pm$ SEM din timpul de explorare. * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ vs. vehicul (test t student împerecheat). N = 6-9

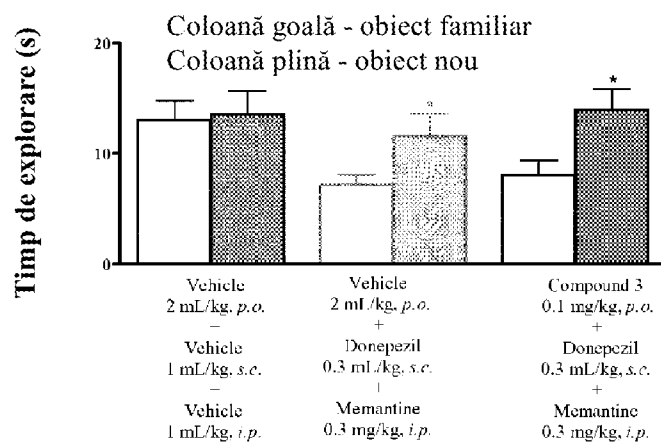
B)



Datele reprezintă medie $\pm$ SEM din indicele discriminant. * $p < 0,05$ vs. vehicul (Kruskal-Wallis urmat de test de comparație multiplă Dunn). N = 6-9

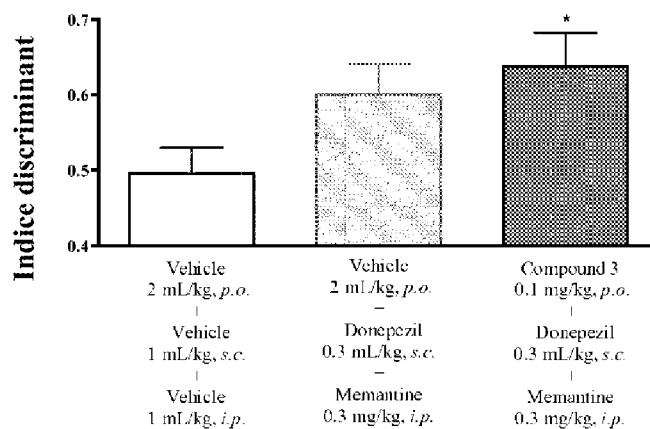
Fig. 1b

A)



Datele reprezintă medie $\pm$ SEM din timpul de explorare. * $p < 0,05$ vs. vehicul (test t student împerecheat). N = 7-11

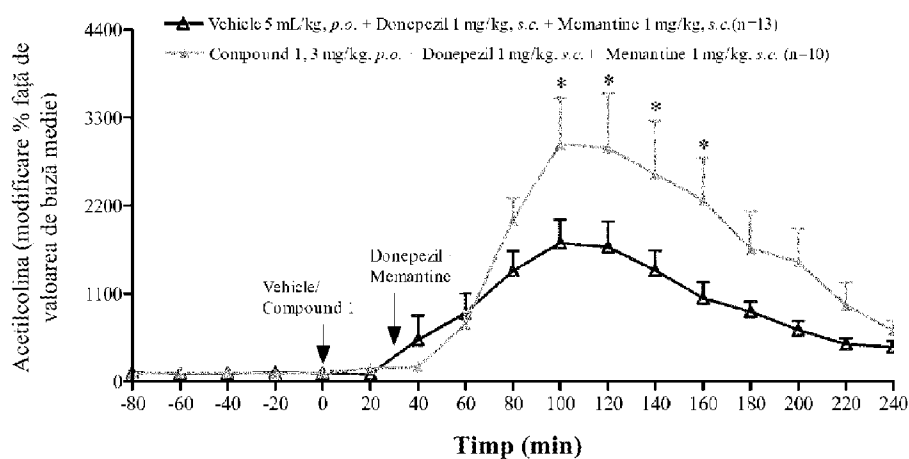
B)



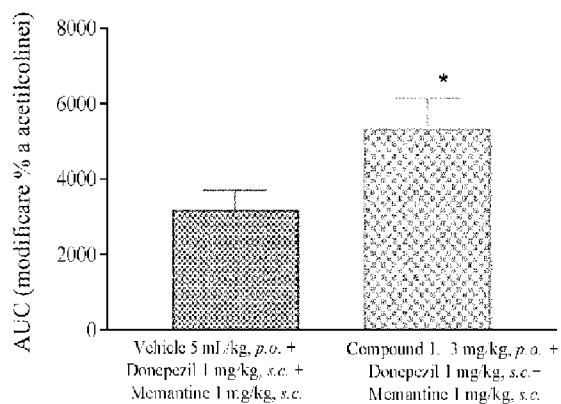
Datele reprezintă medie $\pm$ SEM din indicele discriminant. * $p < 0,05$ vs. vehicul (ANOVA unifactorială urmată de test Bonferroni). N = 7-11

Fig. 2

(a)



(b)



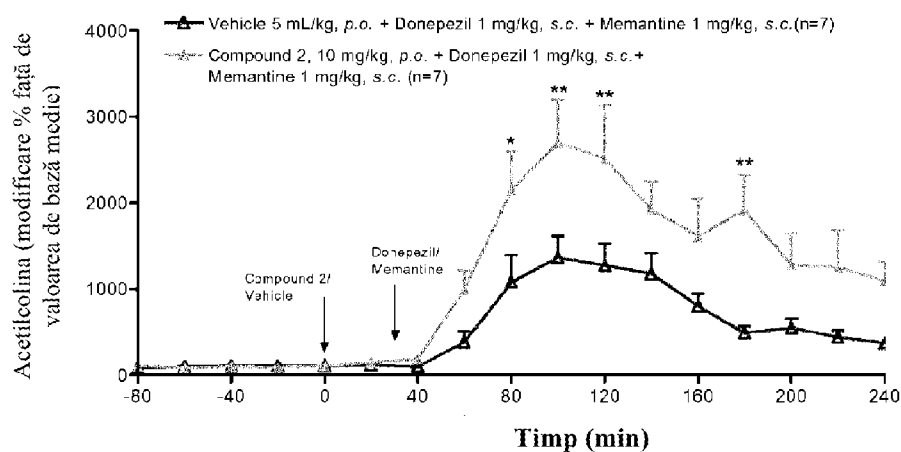
(a) Modificare procentuală de la nivelurile medii de bază exprimată ca medie $\pm$ SEM.

* $p < 0,05$ vs. combinație de donepezil + memantină (post-test Bonferroni) (b) Modificări cumulative ale nivelurilor de acetilcolină exprimate ca zona sub curbă medie (AUC) $\pm$ SEM.

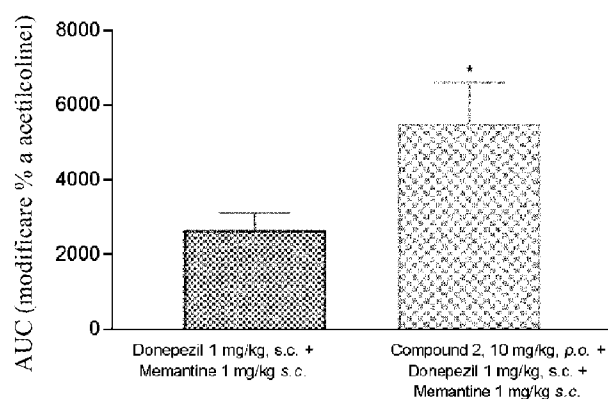
* $p < 0,05$ vs. combinație de donepezil + memantină (test t neîmperecheat).

Fig 3

(a)



(b)

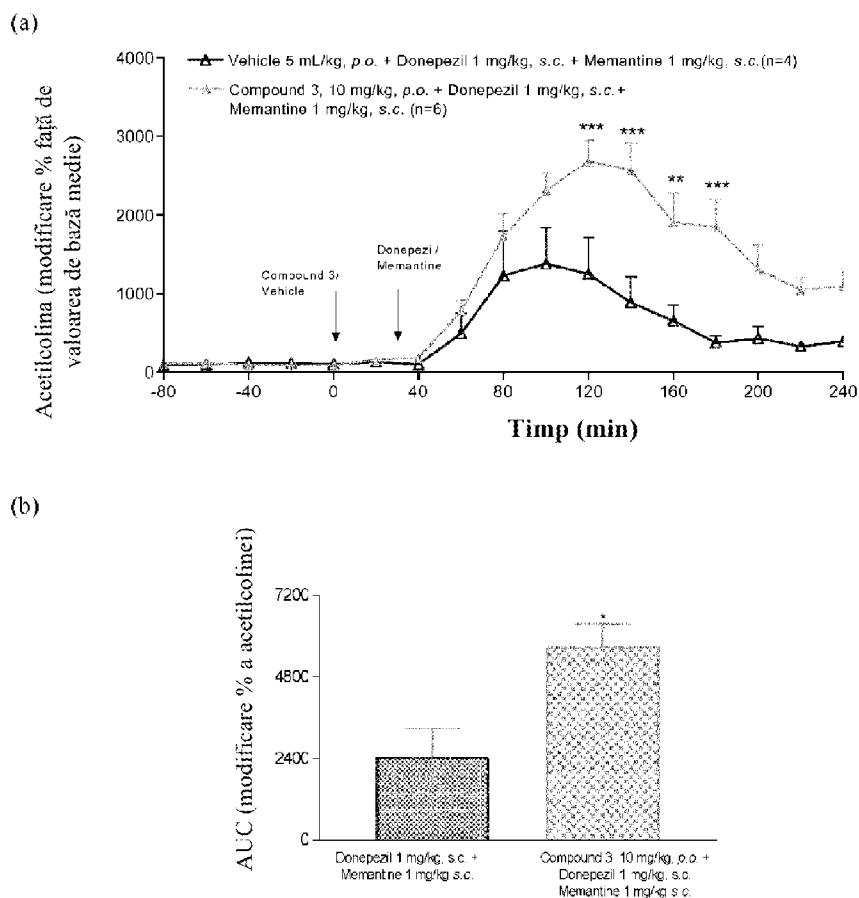


(a) Modificare procentuală de la nivelurile medii de bază exprimată ca medie $\pm$ SEM.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ vs. combinație de donepezil + memantină (post-test Bonferroni) (b)

Modificări cumulative ale nivelurilor de acetilcolină exprimate ca zona sub curbă medie (AUC) $\pm$ SEM. * $p < 0,05$ (test t neîmperecheat).

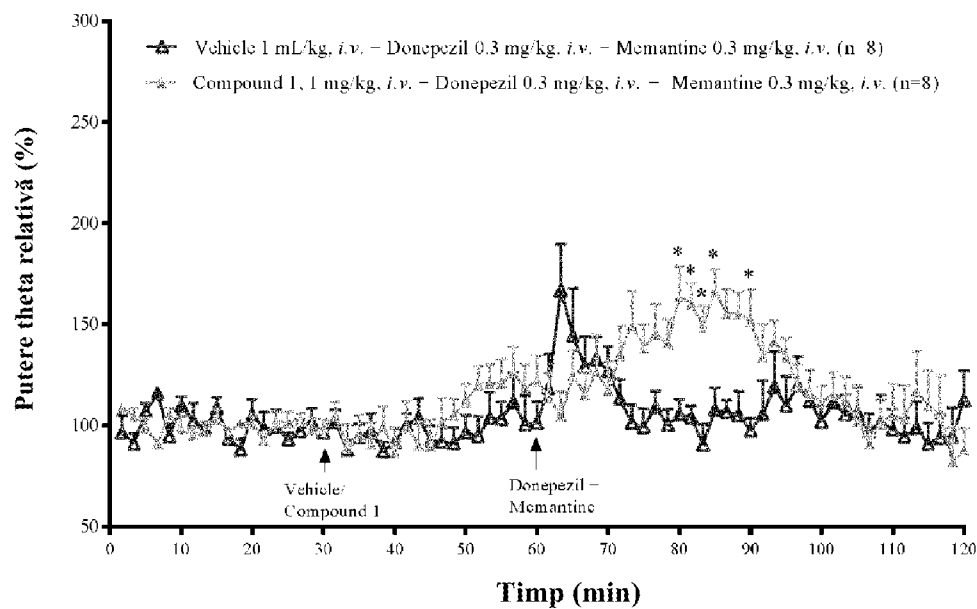
Fig. 4



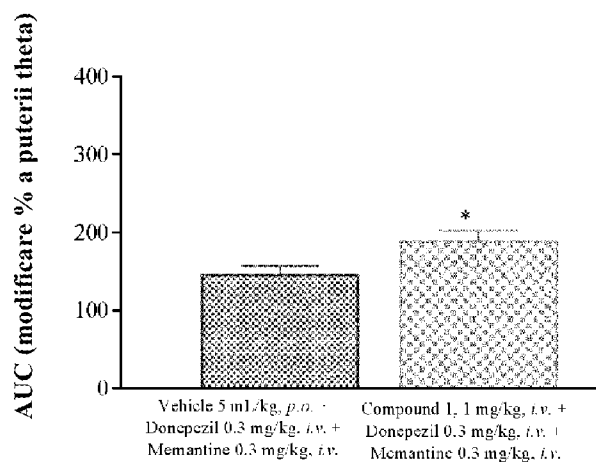
(a) Modificare procentuală de la nivelurile medii de bază exprimată ca medie $\pm$ SEM. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs. combinație de donepezil + memantină (post-test Bonferroni) (b) Modificări cumulative ale nivelurilor de acetilcolină exprimate ca zona sub curbă medie (AUC) $\pm$ SEM. * $p < 0,05$ (test t neîmperecheat).

Fig. 5

(a)



(b)



(a) Date exprimate ca medie $\pm$ SEM. * $p < 0,05$ vs. combinație de donepezil și memantină (post-test Bonferroni) (b) Valoarea zonei sub curbă $\pm$ SEM. * $p < 0,05$ vs. combinație de donepezil și memantină (test t neîmperecheat).