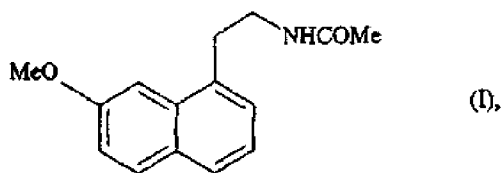


Даний винахід відноситься до нового поєднання агомелатину, або N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетаміду формули (I):



або його гідратів, кристалічних форм і адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, та тиморегуляторного агента для одержання фармацевтичних композицій для застосування у лікуванні розладів настрою і, більш конкретно, великого депресивного розладу, циклотимічного розладу і дистимічного розладу.

Агомелатин, або [4-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетамід, має двоякі властивості, з одного боку, він є агоністом рецепторів мелатонінергічної системи і, з іншого боку, антагоністом 5-HT_{2c} рецептора. Такі властивості обумовлюють його активність в центральній нервовій системі і, більш конкретно, у лікуванні великого депресивного розладу, зимової депресії, розладів сну, серцево-судинних патологій, патологій травного тракту, безсоння і втоми, яка виникає через порушення добового ритму організму, розладів апетиту і ожиріння.

Агомелатин, його одержання і терапевтичне застосування були розкриті в [Описі Європейської патентної заявки EP 0 447 285].

Заявник в даний момент виявив, що агомелатин, або N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетамід або його гідрати, кристалічні форми і адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, застосовані у пс" -діанні з тиморегулятором агентом, володіє цінними властивостями які роблять можливим його застосування у лікуванні розладів настрою і, більш конкретно, великого депресивного розладу, циклотимічного розладу і дистимічного розладу.

Розлади центральної нервової системи, такі як розлади настрою, зачіпають велику кількість людей будь-якого віку. Вони мають таку назву через причетність безперервно повторюваних позитивних або негативних емоцій достатньо значної інтенсивності, щоб спричинити неадекватну поведінку.

Великий депресивний розлад являє собою гострий і тяжкий розлад настрою, який характеризується смутком, песимізмом, схильністю до самогубства, ідеомоторним гальмуванням і різними скаргами на фізичний стан. Будучи надзвичайно ускладнюючим, він може привести до припинення будь-якої функціональної або соціальної активності. В доповнення до власних страждань пацієнт у стані депресії завдає страждань всьому сімейному колу.

Циклотимічний розлад характеризується повторюваною появою позитивних (піднесений настрій) і негативних (депресивний настрій) тимічних змін, які є менш суворими, ніж зміни при біполярному розладі, з меншим функціональним порушенням; однак, спостерігається складність при встановленні діагнозу, і деякі складові приводять до віри в те, що циклотимічний розлад є попередником біполярного розладу. Поєднання антидепресанту і тиморегулятора дозволяє контролювати тимічні зміни і запобігає їх розвитку у характеризований біполярний розлад.

Нарешті, дистимічний розлад являє собою хронічний та глибокий розлад настрою, який характеризується тривалими періодами дисфоричного настрою і функціонального порушення. Тільки щодо професійного синдрому виснаження, інші ознаки дистимії можуть включати наступні відчуття: відчуття недостатності адаптації, відчай, роздратованість або надмірний гнів, провинна, втрата зацікавленості або загального задоволення, соціальна самоізоляція, хронічна втома, спад активності або продуктивності і недостатня концентрація. Дистимія являє собою психічний розлад, який розвивається поступово. На відміну від інвалідизуючих функціональних симптомів, асоційованих із захворюваннями, такими як великий депресивний розлад, суб'єкти, які знаходяться під впливом , дистимії, звичайно страждають на помірну соціальну і професійну дисфункцію. Наприклад, незважаючи на типові відхилення в їх загальній міжособовій діяльності, часто зустрічається, що дистимічні суб'єкти працюють старанно відповідно до своєї професії і роблять вигляд, що з ними все добре.

Хоча в цій галузі існує багато ефективних молекул - тимоаналептики і тимічні регулятори можуть бути особливо згадані - жодна з них не дозволяє повністю вилікувати ці різні патологічні стани і деякі з них мають значні побічні ефекти. Відповідно, триває розвиток нових альтернативних лікувань і необхідність в цьому продовжує існувати.

Заявник на даний момент виявив, несподівано, що агомелатин, застосований в поєднанні з тиморегулятором агентом, володіє властивостями, які цілком відповідають вимогам щодо лікування розладів настрою і, більш конкретно, великого депресивного розладу, циклотимічного розладу і дистимічного розладу. Тиморегулятори, загально описані відносно їх антиманіакальних властивостей, які дозволяють їм впливати на тимічну експансивність маніакальних станів, на даний момент використовуються у лікуванні біполярного розладу.

Заявник на даний момент виявив, що такі тиморегуляторні агенти проявляють особливість потенціювання впливу агомелатину як в галузі депресивних розладів настрою, так і в галузі маніакальних розладів.

Такий непередбачуваний вплив дозволяє розглядати застосування поєднання за даним винаходом у лікуванні розладів настрою, і, більш конкретно, великого депресивного розладу, циклотимічного розладу і дистимічного розладу.

Серед тиморегуляторних агентів відповідно до даного винаходу можуть бути згадані більш конкретно, не припускаючи жодних обмежень, літій, карбамазепін, вальпроат і ламотригін, і більш переважно вальпроат.

Винахід, відповідно, відноситься до застосування поєднання агомелатину або його гідратів, кристалічних форм і адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, та тиморегуляторної сполуки в одержанні фармацевтичних композицій, призначених для лікування розладів настрою і, більш конкретно, великого депресивного розладу, циклотимічного розладу і дистимічного розладу.

Винахід відноситься також до фармацевтичних композицій, які містять поєднання агомелатину або його гідратів, кристалічних форм і адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, і тиморегуляторної сполуки в комбінації з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних ексципієнтів.

Серед фармацевтичних композицій відповідно до даного винаходу можуть бути згадані, більш конкретно, ті, які придатні для орального, парентерального або назального введення, таблетки або драже, сублінгвальні таблетки, желатинові капсули, пастилки, супозиторії, креми, мазі, шкірні гелі і т.д.

Крім агомелатину і тиморегуляторної сполуки, фармацевтичні композиції відповідно до даного включають один або більшу кількість ексципієнтів або носіїв, які вибирають з розріджувачів, змащувальних речовин, зв'язувальних речовин, агентів, які викликають дезінтеграцію, абсорбентів, барвників, підсолоджувачів і т.д.

З метою прикладу і не припускаючи жодних обмежень, можуть бути згадані:

- як розріджувачі: лактоза, декстроза, сахароза, маніт, сорбіт, целюлоза, гліцерин,
- як змащувальні речовини: кремнезем, тальк, стеаринова кислота і її магнієва і кальцієва солі, поліетилєнглїколь,
- як зв'язувальні речовини: силікат алюмінію і магнію, крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза і полівінілпіролідон,
- як агенти, які викликають дезінтеграцію: агар, альгінова кислота і її натрієві солі, розчинні суміші.

Корисне дозування змінюється в залежності від статі, віку і ваги пацієнта, шляху введення, природи розладу і будь-якого супутнього лікування, і знаходиться в діапазоні від 1мг до 50мг агомелатину на добу і більш переважно 25мг на добу. Доза тиморегуляторного агента буде меншою, ніж використана при введенні самого по собі.

Фармацевтична композиція:

Формула для одержання 1000 таблеток, кожна з яких містить 25 мг активного інгредієнта:

N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетамід	25 г
Моногідрат лактози	62 г
Стеарат магнію	1,3 г
Повідон	9г
Безводний колоїдний кремнезем	0,3 г
Натрій гліколят целюлози	30 г
Стеаринова кислота	2,6 г

Клінічне дослідження:

При клінічному дослідженні, яке проводять, використовують міжнародну номенклатуру, в основному Діагностичне і статистичне керівництво з психічних захворювань, Том IV, а також затверджені методики вимірювання, такі як шкала тестування депресій Гамільтона, шкала загальної клінічної картини, які всі являють собою методики, рекомендовані діючим керівництвом. Порівняння поєднання агомелатин-вальпроат проти тиморегулятор плацебо за найкращих методологічних умов дозволяє зробити висновок, що поєднання є переважним.