

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej
Polskiej

(12) TŁUMACZENIE PATENTU EUROPEJSKIEGO

(19) PL (11) **PL/EP 1541197**

(96) Data i numer zgłoszenia patentu europejskiego:
21.10.2004 04025035.9

(97) O udzieleniu patentu europejskiego ogłoszono:
10.06.2009 Europejski Biuletyn Patentowy 2009/24
EP 1541197 B1

(13) **T3**

(51) Int. Cl.

A61P25/22 (2006.01)
A61K31/4545 (2006.01)
A61K31/343 (2006.01)
A61P25/24 (2006.01)

(54) Tytuł wynalazku:

Zastosowanie pipamperonu i SNDRI, SNRI lub SSRI do leczenia zaburzeń nastroju lub zaburzeń lękowych z niepokojem

(30) Pierwszeństwo:

EP20030447279 02.12.2003
EP20040447001 05.01.2004
EP20040447066 18.03.2004

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

15.06.2005 Europejski Biuletyn Patentowy 2005/24

(45) O złożeniu tłumaczenia patentu ogłoszono:

30.10.2009 Wiadomości Urzędu Patentowego 10/2009

(73) Uprawniony z patentu:

PharmaNeuroBoost N.V., Alken, BE

(72) Twórca (y) wynalazku:

Buntinx Erik, Alken, BE

(74) Pełnomocnik:

Kulikowska&Kulikowski sp.j.
rzecz. pat. Ważyńska Mirosława
00-975 Warszawa 12
skr. poczt. 130

PL/EP 1541197 T3

Uwaga:

W ciągu dziewięciu miesięcy od publikacji informacji o udzieleniu patentu europejskiego, każda osoba może wnieść do Europejskiego Urzędu Patentowego sprzeciw dotyczący udzielonego patentu europejskiego. Sprzeciw wnosi się w formie uzasadnionego na piśmie oświadczenia. Uważa się go za wniesiony dopiero z chwilą wniesienia opłaty za sprzeciw (Art. 99 (1) Konwencji o udzielaniu patentów europejskich).

Opis wynalazku

Dziedzina wynalazku

[0001] Wynalazek należy do dziedziny neuropsychiatrii. Bardziej szczegółowo, przedmiotem wynalazku jest zastosowanie związków, które wykazują działanie antagonistyczne, odwrotnie agonistyczne lub częściowo agonistyczne w stosunku do D4 i 5-HT2A, do wytwarzania leków.

Tło wynalazku

[0002] Typowo, zaburzenia psychiczne są dzielone na typy w oparciu o zestaw kryteriów definiujących ich cechy. DSM-IV (*American Psychiatric Association*, (1993-ISBN 0-89042-061-0)) jest dobrze znanym w sztuce złotym standardem takiej klasyfikacji według kategorii. DSM-IV nie zakłada, że każda kategoria zaburzenia psychicznego jest całkiem osobną jednostką z absolutnymi granicami oddzielającymi ją od innych zaburzeń psychicznych lub od braku zaburzenia psychicznego. Nie zakłada się również, że wszystkie osoby z takim samym zaburzeniem psychicznym są podobne we wszystkich istotnych aspektach. Osoby z taką samą diagnozą są prawdopodobnie heterogenne nawet w odniesieniu do cech definiujących diagnozy. Tak więc zaburzenia psychiczne zdefiniowane według kategorii jak zaburzenia nastroju i zaburzenia lękowe posiadają zewnętrzną a nawet wewnętrzną zbieżność objawów dotyczących np. nastroju, niepokoju, percepcji, odżywiania, objawów somatycznych, czynności seksualnych, snu, funkcji poznawczych, kontroli impulsów, uwagi, stosowania substancji, osobowości, straty, tożsamości, fazy życia, nadużywania lub zaniedbania i innych aspektów zachowania.

[0003] W realnym układzie objawy kliniczne są klasyfikowane raczej w oparciu o liczbę cech, tj. dysfunkcji, niż przypisanie do ich kategorii i sprawdza się to najlepiej w opisie zjawisk, które występują ciągle i które nie mają wyraźnych granic.

[0004] Zaburzenia emocji są znane jako cecha lub dysfunkcja, która odgrywa istotną rolę w rozwoju i przebiegu zaburzeń psychicznych oprócz zaburzeń zachowania i zaburzeń poznawczych (Gross, J.J. & Munoz R.F., 1995, Emotion regulation and mental health, *Clinical Psychology: Science and Practice*, 2, 151-164; Mennin, D.S., Heimberg, R.G., Turk, C.L. & Fresco, D.M. 2002, Applying an emotion regulation framework to integrative approaches to generalized anxiety disorder, *Clinical Psychology: Science and Practice*, 9, 85-90; Linehan, M.M., 1993, *Cognitive-behavioral treatment of borderline personality disorder*, New York, The Guilford Press; Gratz K.L. Roemer, L. 201& 2004, Multidimensional assessment of emotion regulation and dysregulation: development, factor structure, and initial validation of the Difficulties in Emotion Regulation Scale, Annual meeting of the Association for Advancement of Behavior Therapy, Nov. 2001 & *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, Vol. 26, No. 1, March 2004). Receptory dopaminy D4 (D4DR) prawie wyłącznie obecne w układzie mezokorowym i mezolimbicznym (O'Malley, K.L. Harmon, S., Tang, L., Todd, R.D., The rat dopamine D4 receptor: sequence, gene structure, and demonstration of expression in the cardiovascular system, *New Biol.*, 4, 137-46, 1992), są znane w dziedzinie jako modulatory emocji i procesów poznania. Aktywność agonistyczna D4DR powoduje uwrażliwienie zachowawcze, aktywność

antagonistyczna D4DR prowadzi do modulacji emocji (Svensson, T.H., Mathe, A.A., Monoaminergic Transmitter Systems, Biological Psychiatry (eds. D'Haenen, H. i wsp.), 45-66, 2002, John Wiley & Sons, Ltd.). Dane wykazują, że agonizm receptorów dopaminy D4 odgrywa ważną rolę w indukcji uwrażliwienia zachowawczego na amfetaminę i towarzyszące adaptacje w przed- i post-synaptycznych układach nerwowych związanych z dopaminową projekcją mezolimbokortykalną (D.L. Feldpausch i wsp.; The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics Vol. 286, Wyd. 1, 497-508, lipiec 1998).

[0005] Wyniki sugerują, że antagonizmy korowych receptorów dopaminy D2 są częstym celem tradycyjnych i atypowych leków antypsychotycznych dla ich działania terapeutycznego. Większe wiązanie *in vivo* do receptorów D2 w korze niż w podstawowych zwojach nerwowych jest sugerowane jako wskaźnik korzystnego profilu próbnego związku antypsychotycznego (X. Xiberas and J.L. Martinot; The British Journal of Psychiatry (2001) 179: 503-508). Wyniki wykazują, że antagonizm receptora dopaminy D4 w mózgu nie skutkuje takimi samymi konsekwencjami neurochemicznymi (zwiększony metabolizm dopaminy lub hiperprolaktynemia) obserwowanymi w przypadku typowych neuroleptyków (Smita Patel i wsp., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics tom 283, Wyd. 2, 636-647, 1997). Selektywny antagonistą dopaminy D4, L-745,870 był nieskuteczny jako antypsychotyk w leczeniu pacjentów reagujących na neuroleptyki z ostrą schizofrenią (Kramer, M.S. i wsp. Arch. Gen. Psychiatry 1997 Dec; 54 (12): 1080).

[0006] Ostatecznie, w układzie biologicznym, zaburzenia psychiczne są definiowane jako inne poziomy abstrakcji niż w

układzie według kategorii lub wymiarów. Patologia strukturalna (np. płytki amyloidu w chorobie Alzheimera), etiologia, (np. demencja w przebiegu HIV) i odchylenia od normy fizjologicznej (np. zredukowany przepływ krwi w mózgu) jest często używana jako wskaźnik biologiczny zaburzenia psychicznego. Współistniejąca dys-regulacja układów różnych neurotransmitterów (glutaminergicznych, GABAergicznych, cholinergicznych, monoaminoergicznych (noradrenergicznych, dopaminergicznych, serotonergicznych) itd. jest używana w dziedzinie wiedzy jako model do wyjaśnienia biologicznych determinantów dla klinicznych objawów zaburzeń psychicznych. Wiadomo, że receptor serotoniny 2A (receptor 5-HT_{2A}) - który jest rozpowszechniony w Ośrodkowym (-centralnym) Układzie Nerwowym (OUN) - wykazuje działanie rozregulowania w dys-regulacji różnych układów neurotransmitterów. Agonizm 5-HT_{2A} powoduje kilka zaburzeń zachowania; antagonizm 5-HT_{2A} kieruje nastrojem, zachowaniem społecznym, niepokojem, funkcją poznawczą, stresem, snem, odczuwaniem bólu, czynnościami seksualnymi, odżywianiem i innymi aspektami zachowania (J.E. Leysen (2004) 5-HT₂ Receptors; Current Drug Targets - CNS & Neurological Disorders, 2004, 3, 11-26).

[0007] Rozregulowanie osi HPA (oś podwzgórze-przysadka-nadnercza) często była opisywana u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi i należy do najczęściej wskazywanych zmian neurobiologicznych u pacjentów psychiatrycznych (D.A. Gutman i C.B. Nemeroff, Neuroendocrinology, Biological Psychiatry (eds. D'Haenen, H i wsp.), 99, 2002, John Wiley & Sons, Ltd.). Powstające podwyższone stężenia kortyzolu w osoczu prowadzą do zwiększonego wiązania serotoniny z receptorem 5-HT_{2A} (E.A. Young, Mineralocorticoid Receptor Function in

Major Depression, Arch Gen Psychiatry, Jan 2003; 60: 24-28) i przez to prowadzą one do agonizmu.

[0008] Dodatkowo, antagonizm 5-HT_{2A} powoduje zniesienie zahamowania hamującego działania receptora 5-HT_{2A} na (i) stymulację receptora 5-HT_{1A} przez serotoninę (S.M Stahl, Newer Antidepressants and Mood Stabilizers, Essential Psychopharmacology, 265, University Press; 2 wyd., (June 15, 2000); ISBN: 0521646154) i na (ii) uwalnianie dopaminy w układach mezkorowych (S.M. Stahl, Classical Antidepressants, Serotonin Selective and Noradrenergic Reuptake Inhibitors, Essential Psychopharmacology, 233, University Press, 2 wyd. (June 15, 2000); ISBN: 0521646154).

[0009] Kliniczna lub rzeczywista skuteczność psychofarmakologii jest trudna do wykazania w rzeczywistej sytuacji i rzadko przez zwykłe zaniechanie/ rezygnację wielu pacjentów opornych na leczenie i aż połowa pacjentów nie wykazuje remisji (S.M. Stahl, Essential Psychopharmacology, Depression and Bipolar Disorders, 151, University Press, 2 edition, (June 15, 2000); ISBN: 0521646154). Skutki braku remisji w chorobach psychicznych to zwiększona ilość nawrotów, trwające zaburzenia funkcjonalne i zwiększona częstość samobójstw (S.M. Stahl, Essential Psychopharmacology, Depression and Bipolar Disorders, 152, University Press, 2 edition, (June 15, 2000); ISBN: 0521646154). Kliniczne powody braku remisji według Current Psychopharmacological Compounds to nieodpowiednie wczesne leczenie, współistniejące zaburzenia emocjonalne (niestabilność - nadwrażliwość - przeculica - zjawisko dysocjacyjne itd.) i antagonizm kompetycyjny. Dlatego istnieje rosnące zapotrzebowanie na skuteczniejsze terapie i

wydajniejsze, selektywne i skuteczne leki do leczenia zaburzeń psychicznych.

Streszczenie wynalazku

[0010] Wynalazek opisuje zastosowanie związków i kompozycji farmaceutycznych o aktywności D4 i 5-HT2A antagonistycznej, częściowo agonistycznej lub odwrotnie agonistycznej do leczenia współistniejącej dys-regulacji emocjonalnej w zaburzeniach psychicznych (np. niestabilność - nadwrażliwość - przeczulica - zjawisko dysocjacyjne - itd.) metody podawania pacjentowi z diagnozą zaburzenia psychicznego kompozycji farmaceutycznej zawierającej (i) związki posiadające specyficzną wysoką selektywną aktywność D4 i 5-HT2A antagonistyczną, częściowo agonistyczną lub odwrotnie agonistyczną i (ii) znany związek leczniczy i (lub) kompozycje związków. Skojarzone działanie D4 i 5-HT2A antagonistyczne, częściowo agonistyczne lub odwrócone efekty agonistyczne może być cechą tego samego związku chemicznego lub biologicznego.

[0011] Biorąc pod uwagę powyższą (i) rzadką kliniczną lub rzeczywistą skuteczność leków psychotropowych, (ii) przewaga odpowiedzialnych cech i dysfunkcji - w różnym stopniu - w stanie klinicznym zaburzenia psychicznego przy udziale antagonizmu receptora D4 dopaminy (D4DR) i receptora 2A serotoniny (5-HT2A) i (iii) fakt, że odhamowanie antagonizmu 5-HT2A znosi hamujące działanie receptora 5-HT2A na (a) stymulację receptora 5-HT1A przez serotoninę i na (b) uwalnianie dopaminy w układach mezokorowych, przedmiotem wynalazku jest zastosowanie związku do sporządzania leku do leczenia choroby lub zaburzenia ze współistniejącą dys-regulacją emocjonalną, charakteryzujące się tym, że

związek ma (a) selektywne powinowactwo do receptora 4 dopaminy (D4) z wartością pK_i równą lub wyższą niż 8 w stosunku do receptora D4 i mniejszą niż 8 względem innych receptorów dopaminy i (ii) w którym selektywne powinowactwo do receptora 5-HT_{2A} z wartością pK_i równą lub wyższą niż 8 w stosunku do receptora 5-HT_{2A} i mniejszą niż 8 w stosunku do innych receptorów 5HT i w którym związek jest podawany pacjentowi w dawce mieszczącej się w przedziale pomiędzy 5 do 15 mg składnika czynnego. Zgodnie z wynalazkiem danym związkiem jest pipamperon.

[0012] Zgodnie z pierwszym przykładem wykonania, przedmiotem wynalazku jest zastosowanie pipamperonu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli do sporządzania leku do leczenia zaburzeń nastroju lub stanów lękowych, w którym pipamperon lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól jest podawana pacjentowi w dziennej dawce mieszczącej się w przedziale pomiędzy 5 do 15 mg składnika czynnego i w którym drugi związek jest podawany jednocześnie, osobno lub po podaniu pipamperonu w celu zwiększenia działania terapeutycznego tego drugiego związku, przy czym drugi związek jest wybrany z grupy składającej się z: selektywnego inhibitora wychwyty zwrotnego serotoniny, noradrenaliny i dopaminy (SNDRI), selektywnego inhibitora wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) i selektywnego inhibitora wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI).

[0013] W szczególności, pipamperon jest podawany codziennie co najmniej na dzień przed podaniem drugiego związku.

[0014] Bardziej korzystnie wynalazek dotyczy zastosowania pipamperonu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli jak

określono powyżej, gdzie drugi związek jest selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny, noradrenaliny i dopaminy (SNDRI).

[0015] Bardziej korzystnie inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny, noradrenaliny i dopaminy (SNDRI) jest wybrany z grupy składającej się z NS 2330, McN 5652, DOV 216,303 i DOV 21,947 lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli.

[0016] Zgodnie z kolejnym przykładem wykonania, wynalazek dotyczy kompozycji farmaceutycznej zawierającej (a) pipamperon i selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny, noradrenaliny i dopaminy (SNDRI) jako złożonego preparatu do jednoczesnego, osobnego lub kolejnego stosowania do leczenia współistniejącej dys-regulacji emocji w chorobie lub zaburzeniu psychicznym, który jest wybrana z grupy składającej się z zaburzeń nastroju i stanów lękowych, przy czym pipamperon jest podawany pacjentowi w dawce dziennej mieszczącej się w przedziale pomiędzy 5 do 15 mg składnika czynnego.

[0017] Korzystnie selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny, noradrenaliny i dopaminy (SNDRI) jest wybrany z grupy składającej się z NS 2330, McN 5652, DOV 216,303 i DOV 21,947 lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli.

[0018] Korzystnie, zastosowanie pipamperonu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli jest określone powyżej, przy czym drugi związek jest selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny, noradrenaliny (SNRI).

[0019] Korzystniej, wynalazek dotyczy zastosowania pipamperonu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli, jak określono powyżej, przy czym selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny, i noradrenaliny (SNRI) jest wybrany z

grupy składającej się z wenlafaksyny, tomoksetyny, tandaminy, talsupramu, talopramu, nefazodonu, milnacipranu, LY 113,821, duloksetyny, dezwenlafaksyny i amoksapiny lub ich farmaceutycznie akceptowalnych soli.

[0020] Przykładowo, wynalazek dotyczy zastosowania pipamperonu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli, jak określono powyżej, gdzie wenlafaksyna lub jej farmaceutycznie dopuszczalna sól jest podawana w dziennej dawce mieszczącej się w przedziale pomiędzy 75 do 300 mg składnika czynnego.

[0021] Wynalazek dotyczy również zastosowania pipamperonu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli, jak określono powyżej, gdzie tomoksetyna lub jej farmaceutycznie dopuszczalna sól jest podawana w dziennej dawce w zakresie od 0,475 do 3,8 mg/kg składnika czynnego.

[0022] Wynalazek dotyczy również zastosowania pipamperonu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli, jak określono powyżej, gdzie milnacipran lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól jest podawany w dziennej dawce w zakresie od 50 do 200 mg składnika czynnego.

[0023] Dalej, wynalazek dotyczy zastosowania pipamperonu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli, jak określono powyżej, gdzie duloksetyna lub jej farmaceutycznie dopuszczalna sól jest podawana w dziennej dawce w zakresie od 40 do 60 mg składnika czynnego.

[0024] Zgodnie z dalszym przykładem wykonania, wynalazek dotyczy kompozycji farmaceutycznej zawierającej (a) pipamperon i (b) selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) jako złożonego preparatu do jednoczesnego, osobnego lub kolejnego stosowania do leczenia współistniejącej dys-regulacji emocji w chorobie lub

zaburzeniu psychicznym, który jest wybrany z grupy składającej się z zaburzeń nastroju i stanów lękowych do podawania pacjentowi codziennie, przy czym pipamperon jest w dawce od 5 do 15 mg składnika czynnego.

[0025] Korzystnie selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) jest wybrany z grupy składającej się z wenlafaksyny, tomoksetyny, tandaminy, talsupramu, talopramu, nefazodony, milnacipranu, LY 113,821, duloksetyny, dezwenlafaksyny i amoksapiny lub ich farmaceutycznie akceptowalnych soli.

[0026] Wynalazek dotyczy również kompozycji farmaceutycznej, jak określono powyżej, w której wenlafaksyna lub jej farmaceutycznie dopuszczalna sól występuje w jednostkowej dawce od 75 do 300 mg składnika czynnego.

[0027] Wynalazek dotyczy również kompozycji farmaceutycznej, jak określono powyżej, w której tomoksetyna lub jej farmaceutycznie dopuszczalna sól występuje w jednostkowej dawce od 0,475 do 3,8 mg/kg mg składnika czynnego.

[0028] Wynalazek dotyczy również kompozycji farmaceutycznej, jak określono powyżej, w której milnacipran lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól występuje w jednostkowej dawce od 50 do 200 mg składnika czynnego.

[0029] Dalej, wynalazek dotyczy kompozycji farmaceutycznej, jak określono powyżej, w której duloksetyna lub jej farmaceutycznie dopuszczalna sól występuje w jednostkowej dawce od 40 do 60 mg składnika czynnego.

[0030] Wynalazek dotyczy również zastosowania pipamperonu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli, jak określono

powyżej, przy czym drugi związek jest selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI).

[0031] Korzystnie, wynalazek dotyczy zastosowania pipamperonu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli, jak określono powyżej, gdzie selektywny inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) jest wybrany z grupy składającej się z YM 992, VPI-013 (OPC-14523), sertraliny, paroksetyny, LY 214,281, LU AA 21-004, Lu 35-138, litoksetyny, ifoksetyny, fluwoksaminy (preparat o kontrolowanym uwalnianiu), fluwoksaminy, fluoksetyny, femoksetyny, escitalopramu, EMD 68843, cyjanodotepiny, citalopramu, wenlafaksyny, milnacipranu, duloksetyny, ceriklaminy i ademetioniny, korzystnie S-adenozylometioniny lub ich farmaceutycznie akceptowalnych soli.

[0032] Korzystnie, wynalazek dotyczy zastosowania pipamperonu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli, jak określono powyżej, gdzie selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) jest fluwoksamina (preparat o kontrolowanym uwalnianiu) lub jej farmaceutycznie dopuszczalna sól do podawania w dawce dziennej w zakresie od 100 do 300 mg składnika czynnego.

[0033] Korzystnie, wynalazek dotyczy zastosowania pipamperonu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli jak określono powyżej, gdzie selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) jest escitalopram do podawania w dawce dziennej w zakresie od 10 do 20 mg składnika czynnego.

[0034] Korzystnie, wynalazek dotyczy zastosowania pipamperonu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli, jak określono powyżej, gdzie selektywnym inhibitorem wychwyty

zwrotnego serotoniny (SSRI) jest citalopram i jest podawany w dziennej dawce od 10 do 40 mg składnika czynnego.

[0035] Dalej, wynalazek dotyczy kompozycji farmaceutycznej zawierającej (a) pipamperon i (b) selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) jako złożonego preparatu do jednoczesnego, osobnego lub kolejnego stosowania do leczenia współistniejącej dys-regulacji emocjonalnej w chorobie lub zaburzenia psychicznego, który jest wybrany z grupy składającej się z zaburzeń nastroju i stanów lękowych, gdzie pipamperon jest podawany pacjentowi w dawce dziennej od 5 do 15 mg składnika czynnego.

[0036] Ponadto wynalazek dotyczy kompozycji farmaceutycznej, jak określono powyżej, gdzie inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) jest wybrany z grupy składającej się z YM 992, VPI-013 (również znany jako OPC-14523), sertraliny, paroksetyny, LY 214,281, LU AA 21-004, Lu 35-138, litoksetyny, ifoksetyny, fluwoksaminy (preparat o kontrolowanym uwalnianiu), fluwoksaminy, fluoksetyny, femoksetyny, escitalopramu, EMD 68843, cyjanodotepiny, citalopramu, wenlafaksyny, milnacipranu, duloksetyny, ceriklaminy i ademetioniny (korzystnie S-adenozylometioniny) lub ich farmaceutycznie akceptowalnych soli.

[0037] Ponadto, wynalazek dotyczy kompozycji farmaceutycznej, jak określono powyżej, w której fluwoksamina (preparat o kontrolowanym uwalnianiu) lub jej farmaceutycznie dopuszczalna sól występuje w jednostkowej dawce od 100 do 300 mg składnika czynnego.

[0038] Ponadto, wynalazek dotyczy kompozycji farmaceutycznej, jak określono powyżej, w której escitalopram

lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól występuje w jednostkowej dawce od 10 do 20 mg składnika czynnego.

[0039] Ponadto, wynalazek dotyczy kompozycji farmaceutycznej, jak określono powyżej, w której citalopram lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól występuje w jednostkowej dawce od 10 do 40 mg składnika czynnego.

[0040] Zgodnie z kolejnym przykładem wykonania, wynalazek dotyczy zastosowania pierwszego związku, jak określono powyżej, do sporządzania leku do leczenia choroby lub zaburzenia psychicznego ze współistniejącą dys-regulacją emocjonalną, gdzie drugi związek jest podawany jednocześnie, osobno lub kolejno w stosunku do pierwszego związku w celu wzmocnienia efektu terapeutycznego drugiego związku w chorobie lub spowodować szybsze wystąpienie efektu terapeutycznego drugiego związku w chorobie.

[0041] Choroby lub zaburzenia psychiczne charakteryzujące się współistniejącą dys-regulacją emocjonalną mogą być podzielone na następujące podklasy: (i) nie-poznawcze zaburzenia psychiczne obejmujące zaburzenia nastroju, zaburzenia lękowe, zaburzenia psychotyczne, zaburzenia odżywiania, zespół przedmiesiączkowy, zaburzenia somatopodobne (z wyłączeniem zaburzeń bólowych), zaburzenia urojeniowe, zaburzenia dysocjacyjne, zaburzenia seksualne i identyfikacji płciowej, zaburzenia snu, zaburzenia przystosowawcze, zaburzenia kontroli impulsów, dominujące zaburzenia rozwojowe, zaburzenia deficytu uwagi, destrukcyjne zachowanie, zaburzenia związane z używaniem substancji, zaburzenia osobowości, czynniki psychologiczne wpływające na stan zdrowia, symulowanie, zachowanie społeczne, stany straty, problemy w pracy, problemy z tożsamością, problemy

związane z fazą życia, problemy związane ze studiami i problemy związane z prześladowaniem lub odrzuceniem; (ii) zaburzenia poznawcze obejmujące delirium (ostry zespół mózgowy), chorobę Alzheimera, trwałą demencję na tle nadużywania substancji, demencję naczyniową, demencję z powodu infekcji HIV, demencję z powodu urazu głowy, demencję z powodu choroby Parkinsona, demencję z powodu płasawicy Huntingтона, demencję z powodu choroby Picka, demencję z powodu choroby Creutzfeldta-Jacoba, zaburzenia pamięci z powodu ogólnego stanu zdrowia, trwałe zaburzenia pamięci z powodu nadużywania substancji, łagodne zaburzenia poznawcze, inne zaburzenia poznawcze; (iii) zaburzenia bólowe i (iv) choroba Parkinsona.

[0042] W korzystnym przykładzie wykonania pierwszy związek jest podawany codziennie co najmniej raz dziennie przed podaniem drugiego związku.

[0043] Korzystnie, drugi związek charakteryzuje się właściwością fizjologiczną wpływania pozytywnie na aktywność ośrodkowego układu nerwowego.

Szczegółowy opis wynalazku

[0044] Obecni twórcy nieoczekiwanie stwierdzili, że związki, które wykazują wysokie selektywne powinowactwo do receptora 5-HT_{2A} i które w tym samym czasie wykazują wysokie selektywne powinowactwo do receptora dopaminy 4-(D₄) wykazują polepszone działanie w leczeniu współistniejącej dys-regulacji emocjonalnej w zaburzeniach psychicznych.

[0045] Związki według wynalazku mogą być natury chemicznej lub biologicznej lub mogą być syntetyzowane chemicznie.

Korzystnie, związki według wynalazku są dostarczane w postaci farmaceutycznie dopuszczalnej soli.

[0046] Jednym przykładem takiego związku, który wykazuje zarówno selektywne powinowactwo do receptora 5-HT_{2A} z wartością pK_i równą lub wyższą niż 8 w stosunku do receptora 5-HT_{2A} i mniejszą niż 8 w stosunku do innych receptorów 5HT, jak i selektywne powinowactwo do receptora D₄ z wartością pK_i równą lub większą niż 8 w stosunku do receptora D₄ i mniejszą niż 8 w stosunku do receptorów dopaminy jest pipamperon. Pipamperon jest konwencjonalną nazwą nadaną związkowi o wzorze 1'-[3-(p-fluorobenzoilo)propylo]-[1,4'-bipiperydino]-4'-karboksamid. Pipamperon jest również składnikiem czynnym dostępnego na rynku Dipiperonu (Janssen, Cilag B.V.).

[0047] Ponadto, twórcy wynalazku nieoczekiwanie stwierdzili, że dawka składnika czynnego w przypadku leczenia (w terapii skojarzonej, jak opisano szczegółowo dalej) może być bardzo mała w porównaniu z konwencjonalnie stosowanymi dawkami. Korzystne dawki, które, według wynalazku, wykazują skuteczność w leczeniu zaburzeń psychicznych, mieszczą się w zakresie od 5 do 15 mg na dzień lub od 5 do 10 mg dziennie. Korzystniej, dawki 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 lub 15 mg dziennie są stosowane w leczeniu chorób według wynalazku. Przy konwencjonalnym leczeniu pipamperonem, składnik czynny jest dostępny w tabletkach 40 mg na tabletkę lub w roztworach 2 mg na kroplę. Przepisuje się typowo zastosowanie dużych dawek w zakresie od 40 do 360 mg. Na przykład, dla dzieci do wieku 14 lat, typowo przepisywane są dawki odpowiadające 2 do 6 mg na kg masy ciała. Wysokie selektywne powinowactwo pipamperonu w stosunku do receptora 5-HT_{2A} i receptora D₄ jest odzwierciedlane w małych dawkach, które są konieczne do

leczenia chorób psychicznych wymienionych poniżej i również przyczyniają się do skuteczności leczenia.

[0048] Choroby psychiczne takie jak depresja są powszechnie leczone inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny. Jednakże, niestety, związki te mogą w praktyce powodować działania niepożądane. Ponadto, istotnym problemem w większości przypadków leczenia chorób psychicznych jest brak odpowiedzi na selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRIs). Również odpowiedź na leczenie może być w niepożądany sposób opóźniona.

[0049] Tak więc problemem do rozwiązania przez wynalazek jest dostarczenie skuteczniejszej terapii i skutecznych, wysoce selektywnych i skutecznych leków do leczenia chorób psychicznych.

[0050] Twórcy wynalazku stwierdzili, że na przykład brak odpowiedzi na selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRIs) w depresji może być wynikiem (częściowego) zahamowania stymulacji 5-HT_{1A} poprzez stymulację 5-HT_{2A}. Zniesienie hamowania przez antagonizm 5-HT_{2A} wydaje się odpowiedzią na ten problem.

[0051] Twórcy stwierdzili, że jednoczesne lub późniejsze leczenie związkiem wykazującym wysokie selektywne antagonistyczne działanie w stosunku do 5-HT_{2A}, odwrotny agonizm lub częściowy agonizm, może prowadzić do większej odpowiedzi na przykład na SSRIs. Jednakże nie wszystkie związki wykazujące antagonizm wobec 5-HT_{2A} są użyteczne, konkurowanie pomiędzy stymulacją 5-HT_{2A} poprzez serotoninę oraz antagonizm 5-HT_{2A} poprzez związek mogą odpowiadać za brak większej skuteczności związków, które wykazują działanie zarówno hamujące wychwyt zwrotny serotoniny, jak i

antagonistyczne w stosunku do 5-HT_{2A}, takie jak trazodon i nefazodon.

[0052] Twórcy ponadto nieoczekiwanie stwierdzili, że jednoczesne lub późniejsze leczenie związkami wykazującym wysoki selektywny antagonizm D₄, odwrotny agonizm lub częściowy agonizm w skojarzeniu ze związkami mającymi wysoki selektywny antagonizm 5-HT_{2A}, odwrotny agonizm lub częściowy agonizm może prowadzić do większej odpowiedzi, na przykład, na SSRI.

[0053] W wynalazku określenie „antagonista” odnosi się do interakcji pomiędzy związkami chemicznymi, z których jeden częściowo lub całkowicie hamuje efekt drugiego, w szczególności środków wykazujących wysokie powinowactwo do określonego receptora, które jednakże nie aktywują tego receptora.

[0054] W wynalazku określenie „odwrotny agonista” odnosi się do ligandu, który wytwarza efekt przeciwny do efektu agonisty przez zajęcie tego samego receptora.

[0055] W wynalazku określenie „agonista” odnosi się do środka, który zarówno ulega wiązaniu do receptora jak i wykazuje wewnętrzny efekt.

[0056] W wynalazku określenie „częściowy agonista” odnosi się do środka z niższą wewnętrzną aktywnością niż pełny agonista i powodującego mniejszy maksymalny efekt.

[0057] Twórcy stwierdzili, że związek, który wiąże się z receptorem 5-HT_{2A} z pK_i co najmniej 8, lecz dla którego powinowactwo wiązania, tj. pK_i w stosunku do innych receptorów 5HT jest mniejsze niż 8, w skojarzeniu z wysokim selektywnym powinowactwem do receptora D₄, tj. który wiąże się z receptorem D₄ z pK_i co najmniej 8, lecz dla którego

powinowactwo wiązania tj. pK_i w stosunku do innych receptorów dopaminy jest mniejsze niż 8, również wykazuje poprawiony efekt leczenia. Te efekty, tj. antagonizm D_4 , odwrotny agonizm lub częściowy agonizm i antagonizm 5-HT_{2A}, odwrotny agonizm lub częściowy agonizm, mogą być przypisywane temu samemu związkowi.

[0058] Zastosowane określenie „inne receptory 5HT” dotyczy na przykład receptorów 5-HT₁ (np. 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}), 5-HT₁, 5-HT_{2C}, 5-HT₆ (szczur) i 5-HT₇ (szczur).

[0059] Poprzez określenie „selektywne powinowactwo w stosunku do receptora 5HT_{2A}” należy rozumieć, że receptor wykazuje wyższe powinowactwo w stosunku do receptora 5-HT_{2A} niż w stosunku do innych receptorów 5-HT.

[0060] Poprzez określenie „selektywne powinowactwo w stosunku do receptora D_4 ” należy rozumieć, że receptor wykazuje wyższe powinowactwo w stosunku do receptora D_4 niż w stosunku do innych receptorów dopaminy.

[0061] Określenie „inne receptory dopaminy” oznacza, na przykład, receptory dopaminy D_1 , D_2 i D_3 .

[0062] Wartości pK_i badanych związków odnośnie receptorów dopaminy, jak również receptorów 5-HT_{2A} mogą być zmierzone przy użyciu powszechnie znanych testów.

[0063] Związki, które wykazują selektywne powinowactwo w stosunku do receptora D_4 korzystnie mają wartość pK_i równą lub większą niż 8 odnośnie receptora D_4 i mniejszą niż 8 odnośnie innych receptorów dopaminy.

[0064] Korzystnie, związki według wynalazku, które wykazują selektywne powinowactwo w stosunku do receptora 5-HT_{2A} (lub receptora D_4) są związkami, które mają wartość pK_i równą lub

większą niż 8 odnośnie receptora 5-HT_{2A} i receptora D₄, lecz mniejszą niż 8 odnośnie innych receptorów 5-HT lub receptorów dopaminy, odpowiednio, co może być zmierzone, na przykład, sposobami znanymi w tej dziedzinie. Na przykład, „Program skryningowy leków psychoaktywnych NIMH (PDSP), baza danych K_i (<http://kidb.cwru.edu/nimh/5http.php>), jest unikalnym źródłem publicznie dostępnym, które dostarcza informacji na temat zdolności leków do interakcji z wieloma celami molekularnymi. Baza danych PDSP K_i służy jako baza danych opublikowanych i otrzymanych wewnętrznie pK_i lub wartości powinowactwa dla dużej ilości leków i kandydatów na leki w zwiększającej się ilości receptorów sprzężonych z białkiem G, kanałów jonowych, transporterów i enzymów. Strona internetowa PDSP dostarcza również powszechnie używanych protokołów i testów do mierzenia wartości pK_i i receptorów dopaminowych 5-HT.

[0065] Korzystnym przykładem związku, który wykazuje zarówno selektywne powinowactwo do receptora 5-HT_{2A} z wartością pK_i równą lub większą od 8 w stosunku do receptora 5-HT_{2A} i mniejszą niż 8 w stosunku do innych receptorów 5-HT i selektywnym powinowactwem w stosunku do receptora D₄ z wartością pK_i równą lub większą niż 8 w stosunku do receptora D₄ i mniejszą niż 8 w stosunku do innych receptorów dopaminy i który jest dlatego użyteczny w terapii skojarzonej, jest pipamperon.

[0066] Tabela 1 ukazuje selektywne powinowactwo na przykład pipamperonu do receptora 5-HT_{2A} i do receptora D₄. Dodatkowo, tabela 1 przedstawia również małe powinowactwo lub brak powinowactwa pipamperonu do innych receptorów, takich jak receptory adrenergiczne alfa 1A, alfa 2A, alfa 2B, alfa 2C, beta 1, beta 2 i receptor histaminowy 1. W związku z tym,

leczenie pacjentów pipamperonem spowoduje mniej działań ubocznych, które w innym przypadku wynikałyby z jednoczesnej stymulacji innych receptorów. Dlatego i zgodnie z korzystnymi przykładami wykonania, użyteczne związki według wynalazku nie tylko wykazują selektywne powinowactwo do 5-HT_{2A} i/lub D₄, lecz również małe powinowactwo do innych receptorów, takich jak receptory adrenergiczne i histaminowe.

[0067] Małe dawki, które mogą być stosowane w leczeniu pipamperonem, jak już opisano wcześniej, przyczyniają się do wysokiego selektywnego powinowactwa związku do receptora 5-HT_{2A} i receptora D₄, a związku z tym również do skuteczności leczenia.

[0068] Choroby lub zaburzenia psychiczne charakteryzujące się dys-regulacją emocjonalną mogą być podzielone na następujące podklasy: (i) nie-poznawcze zaburzenia psychiczne obejmujące zaburzenia nastroju, zaburzenia lękowe, zaburzenia psychotyczne, zaburzenia odżywiania, zespół przedmiesiączkowy, zaburzenia somatopodobne (z wyłączeniem zaburzeń bólowych), zaburzenia urojeniowe, zaburzenia dysocjacyjne, zaburzenia seksualne i identyfikacji płciowej, zaburzenia snu, zaburzenia przystosowawcze, zaburzenia kontroli impulsów, dominujące zaburzenia rozwojowe, zaburzenia deficytu uwagi, destrukcyjne zachowanie, zaburzenia związane z używaniem substancji, zaburzenia osobowości, czynniki psychologiczne wpływające na stan zdrowia, symulowanie, zachowanie aspołeczne, stany straty, problemy w pracy, problemy z identyfikacją, problemy związane z fazą życia, problemy związane ze studiami i problemy związane z prześladowaniem lub odrzuceniem; (ii) zaburzenia poznawcze obejmujące delirium (ostry zespół mózgowy), chorobę

Alzheimerera, trwała demencję na tle nadużywania substancji, demencję naczyniową, demencję z powodu infekcji HIV, demencję z powodu urazu głowy, demencję z powodu choroby Parkinsona, demencję z powodu płasawicy Huntingtona, demencję z powodu choroby Picka, demencję z powodu choroby Creutzfeldta-Jacoba, zaburzenia pamięci z powodu ogólnego stanu zdrowia, trwałe zaburzenia pamięci z powodu nadużywania substancji, łagodne zaburzenia poznawcze, inne zaburzenia poznawcze; (iii) zaburzenia bólowe i (iv) choroba Parkinsona. W tabeli 5 zastosowano tę klasyfikację do przedstawienia chorób i zaburzeń w odniesieniu do znanych leków psychotropowych. W tabeli 6 przedstawiono przegląd grup farmakologicznych, wskazując numerację profilu farmakologicznego, profil farmakologiczny, wskazania odnośnie głównej choroby lub zaburzenia, nazwę związku, zakres dawek i koncern produkujący lub sprzedający dany związek.

[0069] Choroby te i ich diagnozy są bardzo jasno określone w „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders” (DSM-IV) opublikowanym przez American Psychiatric Association. Podręcznik ten ustala kryteria diagnostyczne, opisy i inne informacje w celu kierowania klasyfikacją i diagnozą chorób psychicznych i jest powszechnie używany w neuropsychiatrii. Na przykład jest dostęp na stronie internetowej

<http://www.behavenet.com/capsules/disorders/dsm4tr.htm>.

[0070] Wyrażenie „choroby lub zaburzenia nie-poznawcze” stosowane w pewnych przykładach wykonania wynalazku obejmują następujące choroby lub zaburzenia: zaburzenia nastroju, zaburzenia lękowe, zaburzenia psychotyczne, zaburzenia odżywiania, zespół przedmiesiączkowy, zaburzenia

somatopodobne (z wyjątkiem zaburzeń bólowych), zaburzenia pozorowane, zaburzenia dysocjacyjne, zaburzenia seksualne i tożsamości płciowej, zaburzenia snu, zaburzenia przystosowawcze, zaburzenia kontroli impulsów, dominujące zaburzenia rozwojowe, zaburzenia deficytu uwagi, zespół nadpobudliwości psychoruchowej, zaburzenia związane z nadużywaniem substancji, zaburzenia osobowości, czynniki psychologiczne wpływające na stan zdrowia, symulowanie, zachowanie społeczne, stany związane ze stratą, problemy w pracy, problemy z tożsamością, problemy związane z fazą życia, problemy szkolne i problemy związane z niewłaściwym traktowaniem lub zaniedbaniem.

[0071] Wyrażenie „(związane) choroby lub zaburzenia poznawcze” według wynalazku obejmują następującą grupę chorób lub zaburzeń: majaczenie (F05), demencję (taką jak choroba Alzheimera (F00), otępienie naczyniowe (F01), otępienie wywołane innymi ogólnymi stanami medycznymi (HIV (F02.4), urazem głowy (F06.8), chorobą Parkinsona (F02.3), chorobą Huntingtona (F02.2), chorobą Picka (F02.0), chorobą Creutzfeldta-Jacoba (F02.1) i innymi (F02.8)), trwałe otępienie wywołane używaniem substancji (F1x.6)), zaburzenia amnestyczne wywołane ogólnym stanem zdrowia (F06.8) lub trwałe upośledzenie pamięci (F1x.6), łagodne zaburzenia poznawcze (F06.7) i inne zaburzenia poznawcze (F04). Powyższa lista chorób jest przytoczona na zasadzie przykładu i nie ogranicza wynalazku.

[0072] Na przykład, choroba Alzheimera jest degeneracyjną chorobą mózgu o nieznanym przyczynie, która jest najczęstszą postacią otępienia. Choroba Alzheimera zazwyczaj rozpoczyna się w późnym wieku średnim jako utrata pamięci ostatnich

wydarzeń rozprzestrzeniając się na wcześniejsze wydarzenia i rozwija się w czasie pięciu do dziesięciu lat do głębokiego deficytu intelektualnego charakteryzującego się otępieniem i bezradnością osobistą. Choroba jest oznaczana histologicznie przez degenerację neuronów mózgowych szczególnie w korze mózgowej i przez obecność splotów nerwowo-włókienkowych i płytek zawierających beta-amyloid. Ponieważ antagonizm receptora dopaminy D4 (DRD4) może hamować zaburzenia zachowania - jedynie agresję i splątanie - spowodowane przez degenerację receptorów D2 (Esiri, M.M., The basis for behavioural disturbances in dementia, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1996; 61(2): 127-130.2) z towarzyszącą chorobą Alzheimera, a antagonizm 5-HT2A ma ważne znaczenie wzmacniające w odniesieniu do efektu inhibitorów cholinesterazy, takich jak używane w leczeniu poprzez ułatwianie uwalniania dopaminy w mezokortykalnych ścieżkach dopaminy, wysoce selektywny antagonistą D4/5-HT2A byłby bardziej korzystnym związkiem do skojarzenia z inhibitorem cholinesterazy, ponieważ omija przeciwstawny efekt stosowanych w dziedzinie SDAs na funkcjonowanie poznawcze przez antagonizm receptora dopaminy D2.

[0073] Te choroby i ich diagnozy są bardzo jasno określone w „*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*” 1989 Revision, Geneva, World Health Organization, 1992 (ICD-10). Podręcznik ten ustala kryteria diagnostyczne, opisy i inne informacje dla kierowania klasyfikacją i diagnozą zaburzeń neurodegeneracyjnych i jest powszechnie stosowany w dziedzinie neurologii. Zgodnie z klasyfikacją ICD-10, zaburzenia poznawcze są klasyfikowane w kilku klasach zaburzeń, tj. w kategoriach od F00 do F19

(patrz powyżej: właściwa klasyfikacja w nawiasach). Jednakże według klasyfikacji DSM są one pogrupowane w jednej klasie chorób lub zaburzeń.

[0074] Zastosowane określenia „leczenie”, „poddawanie leczeniu” obejmują złagodzenie lub eliminację powstałej choroby psychicznej lub stanu po ustaleniu lub złagodzeniu charakterystycznych objawów takiej choroby lub stanu. Określenia te, stosowane tutaj, obejmują również, zależnie od stanu pacjenta, zapobieganie wystąpieniu choroby lub stanu związanego z chorobą lub stanem włącznie z redukowaniem powagi choroby lub stanu lub związanych z nim objawów przed wystąpieniem choroby. Takie zapobieganie lub redukcja przed wystąpieniem choroby odnosi się do podawania związku lub kompozycji według wynalazku pacjentowi, który nie jest w czasie podawania leku dotknięty przez chorobę lub stan chorobowy. „Zapobieganie” obejmuje również zapobieganie nawrotowi choroby lub stanowi lub objawom z nimi związanym, na przykład po okresie poprawy. Powinno być jasne, że stany psychiczne mogą być odpowiedzialne za dolegliwości fizyczne. W odniesieniu do tego, określenie „poddawanie leczeniu” obejmuje również zapobieganie chorobie fizycznej lub stanowi bądź złagodzenie lub eliminację choroby fizycznej lub stanu po jej zdiagnozowaniu bądź też złagodzenie charakterystycznych objawów takich stanów.

[0075] Stosowane określenie „lek” obejmuje również określenia „medykament”, „terapeutyczny”, „dawka” lub inne określenia, które są używane w dziedzinie medycyny w celu wskazania preparatu o działaniu terapeutycznym lub profilaktycznym.

[0076] Twórcy nie tylko stwierdzili, że selektywni antagoniści 5-HT_{2A} i D₄, odwrotni agoniści lub częściowi

agoniści wykazują działanie wzmacniania efektu terapeutycznego lub zapewniania szybszego wystąpienia efektu terapeutycznego różnych innych związków terapeutycznych, tj. nazywanych również „drugimi związkami” według wynalazku w leczeniu specyficznych chorób lub zaburzeń.

[0077] Inne związki użyteczne zgodnie z wynalazkiem to związki SSRI, SNRI i SNDRI przedstawione w tabeli 5. Powinno być jasne, że w wynalazku pipamperon nigdy nie jest uważany za „drugi związek”.

[0078] Zgodnie z wynalazkiem stwierdzono, że związki o antagonizmie 5-HT_{2A} i D₄, odwrotni agoniści lub częściowi agoniści, jak opisano powyżej, są zdolne do wzmacniania efektu terapeutycznego drugiego związku w leczeniu choroby.

[0079] Zgodnie z innym przykładem wykonania wynalazku stwierdzono, że związki o selektywnym antagonizmie 5-HT_{2A} i D₄, odwrotni agoniści i częściowi agoniści, jak opisano powyżej, są zdolni do zapewniania szybszego efektu terapeutycznego drugiego związku w leczeniu choroby.

[0080] Z powyższego jasno wynika, że selektywni antagoniści 5-HT_{2A} i D₄, odwrotni agoniści i częściowi agoniści są również nazywani „pierwszym związkiem” w przykładach wykonania wynalazku.

[0081] Zgodnie z wynalazkiem, gdy antagoniści 5-HT_{2A} i D₄, odwrotni agoniści lub częściowi agoniści stanowią osobne związki, można używać określenia 'kompozycja'. Kompozycje według wynalazku zawierają pierwszy element posiadający (i) selektywne powinowactwo do receptora D₄ z wartością pK_i równą lub wyższą niż 8 w stosunku do receptora D₄ i mniejszą niż 8 w stosunku do innych receptorów dopaminy oraz drugi element posiadający (ii) selektywne powinowactwo do receptora 5-HT_{2A}

z wartością pK_i równą lub większą niż 8 w stosunku do receptora 5-HT_{2A} i mniejszą niż 8 do innych receptorów 5-HT.

[0082] Wyrażenie „antagonista 5-HT_{2A} i D₄, odwrotny agonista lub częściowy agonista” jest używane w celu wskazania dla pojedynczego związku wykazującego obie aktywności lub w celu wskazania kompozycji wykazującej aktywności w osobnych elementach.

[0083] Powinno być oczywiste, że gdy w wynalazku stosowana jest kompozycja osobnych elementów zamiast pojedynczego związku, ta kompozycja oddzielnych elementów może być stosowana w skojarzeniu z innym, np. drugim związkiem dla wzmocnienia efektu terapeutycznego innego, tj. drugiego, związku w tej samej lub innej chorobie.

[0084] Gdy antagonistą 5-HT_{2A} i D₄, odwrotnym agonistą lub częściowym agonistą lub kompozycją zawierającą oba elementy i drugi związek są podawane jednocześnie, związki lub składniki czynne mogą występować w pojedynczej kompozycji farmaceutycznej lub w preparacie. Alternatywnie związki lub składniki czynne są podawane w oddzielnych kompozycjach farmaceutycznych lub w preparatach do jednoczesnego lub osobnego stosowania. Tak więc przedmiotem wynalazku są kompozycje farmaceutyczne zawierające pipamperon i drugi związek według wynalazku i zastosowania tych kompozycji farmaceutycznych.

[0085] Gdy antagonistą 5-HT_{2A} i D₄, odwrotnym agonistą lub częściowym agonistą lub kompozycją zawierającą oba elementy wynalazku są podawane przed drugim związkiem, jak określono, antagonistą 5-HT_{2A} i D₄, odwrotnym agonistą lub częściowym agonistą lub kompozycją zawierającą oba elementy jest podawana co najmniej 1 dzień przed drugim związkiem.

Korzystnie antagonistą 5-HT_{2A} i D₄, odwrotny agonista lub częściowy agonista (np. pipamperon) lub kompozycja zawierająca oba elementy jest podawana na co najmniej 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 lub 10 dni przed podaniem drugiego związku. Korzystnie, antagonistą 5-HT_{2A} i D₄, odwrotny agonista lub częściowy agonista (np. pipamperon) lub związek zawierający oba elementy jest podawany na co najmniej 2, 3, 4 lub 5 tygodni przed podaniem drugiego związku lub nawet na co najmniej 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 lub 12 miesięcy przed podaniem drugiego związku.

[0086] Zgodnie z korzystnym przykładem wykonania wynalazku, wyżej opisane związki lub kompozycja zawierająca oba elementy wykazująca aktywność antagonistyczną odwrotny agonistyczną lub częściową agonistyczną w stosunku do 5-HT_{2A} i D₄, są zdolne do wzmacniania efektu terapeutycznego citalopramu lub powodowania szybszego występowania efektu terapeutycznego citalopramu.

[0087] Citalopram lub bromowodurek citalopramu jest selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (5-hydroksytryptaminy/5-HT) (SSRI) i jest konwencjonalną nazwą nadaną związkowi o wzorze bromowodurek (RS)-1-[3-(dimetyloamino)propylo]-1-(p-fluorofenylo)-5-ftalanokarbonitrylu.

[0088] Zgodnie z przykładem wykonania, dzienna dawka składnika czynnego SSRI, korzystnie citalopramu mieści się w zakresie 10 a 40 mg dziennie. Korzystnie, podawane są dzienne dawki składnika czynnego w zakresie od 20 do 30 mg. Korzystniej podawane są dawki 10, 15, 20, 25, 30, 35 lub 40 mg dziennie.

[0089] Zgodnie z korzystnym przykładem wykonania wynalazku wyżej opisane związki lub kompozycja zawierająca oba elementy o aktywności antagonistycznej, odwrotnie agonistycznej lub częściowo agonistycznej, w stosunku do 5-HT_{2A} lub D₄, są zdolne do zwiększania efektu terapeutycznego citalopramu lub powodowania szybszego wystąpienia efektu terapeutycznego fluwoksaminy.

[0090] Fluwoksamina lub maleinian fluwoksaminy (luvox, fevarin) jest selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (5-HT) (SSRI) należącym do nowej klasy chemicznej, eterów 2-aminoetylowych oksymów aralkiloketonów. Chemicznie nie jest zbliżona do innych SSRI i klomipraminy. Jej nazwa chemiczna to maleinian (E)-O-(2-aminoetylo)oksymu 5-metoksy-4'-(trifluorometylo)walerianianofenonu (1:1).

[0091] Zgodnie z przykładem wykonania, dzienna dawka składnika czynnego maleinianu fluwoksaminy znajduje się w zakresie od 100 do 300 mg dziennie. Korzystnie, podawane są dawki dzienne składnika czynnego w zakresie 150 do 200 mg dziennie. Korzystnie, podawane są dawki dzienne 100, 150, 200, 250 lub 300 mg.

[0092] Większość drugich związków opisanych tutaj znanych jest w tej dziedzinie i mogą być one stosowane w dawkach zgodnych z zaleceniami dostawcy lub lekarza lub mogą one być stosowane zgodnie z konkretnymi przykładami wykonania opisanymi tutaj.

[0093] Wynalazek obejmuje również zastosowanie tych drugich związków podawanych w postaci farmaceutycznie dopuszczalnej soli razem z odpowiednią farmaceutycznie akceptowalną substancją pomocniczą.

[0094] Aby przygotować kompozycje farmaceutyczne zawierające związki lub kombinację pierwszego i drugiego związku tu opisanego, efektywna ilość składników czynnych w postaci soli addycyjnej kwasowej lub zasadowej lub w postaci zasady jest łączona w mieszanę z farmaceutycznie akceptowalnym nośnikiem, który może mieć wiele postaci w zależności od postaci preparatu przydatnej do podawania. Te kompozycje farmaceutyczne są korzystnie w jednostkowych postaciach dawkowania odpowiednich do podawania doustnego, donosowego, doodbytniczego, przezskórnego lub w postaci iniekcji pozajelitowej. Na przykład, przy sporządzaniu kompozycji w doustnej postaci dawkowania, można zastosować dowolne podłoże farmaceutyczne, takie jak na przykład woda, glikole, oleje, alkohole w przypadku doustnych preparatów płynnych, jak zawiesiny, syropy, eliksiry i roztwory lub stałe nośniki, jak skrobie, cukry, kaolin, środki poślizgowe, środki wiążące, środki rozsadzające w przypadku proszków, pigułek, kapsułek i tabletek. Z uwagi na łatwość podawania, kapsułki reprezentują najbardziej korzystną jednostkową postać dawkowania, w której oczywiście używane są stałe nośniki farmaceutyczne. W przypadku kompozycji pozajelitowych nośnik będzie zazwyczaj zawierał sterylną wodę, co najmniej stanowiącą znaczącą część, chociaż mogą być dodane inne składniki, na przykład aby zwiększyć rozpuszczalność.

[0095] Związki farmaceutyczne do leczenia są przeznaczone do podawania pozajelitowego, miejscowego lub doustnego i ogólnie zawierają farmaceutycznie akceptowalny nośnik i ilość składnika czynnego wystarczającą do odwrócenia lub zapobiegania negatywnym efektom zaburzeń psychicznych. Nośnik może być którymkolwiek spośród konwencjonalnie używanych i

jest ograniczony tylko względami chemiko-fizycznymi, takimi jak rozpuszczalność i brak reaktywności ze związkami oraz drogą podania.

[0096] Przykłady farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami do stosowania w innowacyjnej kompozycji farmaceutycznej obejmują, na przykład, te pochodzące z kwasów mineralnych, takich jak kwas solny, bromowodorowy, fosforowy, metafosforowy, azotowy i siarkowy oraz kwasów organicznych, takich jak kwas winowy, octowy, cytrynowy, jabłkowy, mlekowy, fumarowy, benzoesowy, glikolowy, glukonowy, bursztynowy, kwasy p-toluenosulfonowe i kwas arylosulfonowy.

[0097] Opisane farmaceutycznie akceptowalne substancje pomocnicze, na przykład podłoża, adjuwanty, nośniki lub rozcieńczalniki, są dobrze znane znawcom dziedziny i są łatwo dostępne. Korzystne jest, aby farmaceutycznie akceptowalny nośnik był chemicznie obojętny w stosunku do substancji czynnych i nie powodował działań ubocznych w warunkach stosowania.

[0098] Następujące preparaty do stosowania doustnego, wziewnego, pozajelitowego, podskórnego, dożylnego, domięśniowego, dootrzewnowego, doodbytniczego i dopochwowego są jedynie przykładowe i nie ograniczają wynalazku. Ogólnie, wymagania co do efektywnych nośników farmaceutycznych do kompozycji pozajelitowych są dobrze znane znawcom dziedziny. Patrz: *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J.B Lippincott Company, Philadelphia, PA, Banker and Chalmers, wyd., strony 238-250, (1982) i *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, wyd. 4, strony 622-630 (1986). Preparaty miejscowe włącznie z tymi, które są zdolne do przezskórnego uwalniania leku, są

dobrze znane znawcom dziedziny i są odpowiednie w kontekście wynalazku w odniesieniu do stosowania na skórę.

[0099] Preparaty odpowiednie do stosowania doustnego wymagają dodatkowego rozważenia odnośnie rodzaju związków i ich możliwej dekompozycji, jeżeli takie związki są podawane doustnie bez ochrony przed sokami trawiennymi układu pokarmowego. Preparat taki może składać się z (a) roztworów płynnych, takich jak efektywna ilość związku rozpuszczonego w rozcieńczalnikach, takich jak woda, sól fizjologiczna lub sok pomarańczowy; (b) kapsułek, saszetek, tabletek, pastylek do ssania i kołaczyków, z których każda zawiera wstępnie ustaloną ilość składnika czynnego, jak ciała stałe lub granulki, (c) proszków; (d) zawiesin w odpowiednim płynie i (e) odpowiednich emulsji. Preparaty płynne mogą zawierać rozcieńczalniki, takie jak woda i alkohole, na przykład etanol, alkohol benzylový i alkohole polietylenowe, eter z dodatkiem lub bez dodatku farmaceutycznie akceptowalnego związku powierzchniowo czynnego, środka dyspergującego lub środka emulgującego. Postacie kapsułek mogą być zwykłymi twardymi lub miękkimi kapsułkami żelatynowymi zawierającymi, na przykład środki powierzchniowo czynne, środki poślizgowe i nieaktywne wypełniacze, takie jak laktoza, sacharoza, fosforan wapnia i skrobia kukurydziana. Postacie tabletek mogą obejmować jeden lub więcej spośród laktozy, sacharozy, mannitolu, skrobi kukurydzianej, skrobi ziemniaczanej, kwasu alginowego, celulozy mikrokrystalicznej, gumy arabskiej, żelatyny, gumy guarowej, koloidalnego ditlenku krzemu, kroskarmelozy sodowej, talku, stearynianu magnezu, stearynianu wapnia, stearynianu cynku, kwasu stearynowego i innych substancji pomocniczych, barwników, rozcieńczalników,

środków buforujących, środków rozsadzających, środków zwilżających, środków konserwujących, środków smakowych i farmakologicznie zgodnych substancji pomocniczych. Postacie pastylek do ssania mogą obejmować składnik czynny w substancji smakowej, zazwyczaj sacharozę i gumę arabską i tragakantę, jak również pastylki zawierające składnik czynny w obojętnym podłożu, jak żelatyna i gliceryna lub sacharoza i guma arabska, emulsje, żele zawierające w dodatku do składnika czynnego takie substancje pomocnicze, jakie są znane w tej dziedzinie.

[0100] Związki według wynalazku, same lub w kombinacji z innymi właściwymi komponentami mogą występować w postaci preparatów aerozolowych do podawania wziewnego. Do podawania wziewnego, związki są korzystnie dostarczane w postaci subtelnie rozdrobnionej razem z substancją powierzchniowo czynną i propelentem. Typowy procent związków wynosi 0,01%–20% wagowych, korzystnie 1%–10%. Środek powierzchniowo czynny musi oczywiście być nietoksyczny i korzystnie rozpuszczalny w propelencie. Reprezentantami takich środków są estry lub częściowe estry kwasów tłuszczowych zawierające od 6 do 22 atomów węgla, takie jak kwasy kapronowy, oktanowy, laurowy, palmitynowy, stearynowy, linolowy, linolenowy, oleostearynowy i oleinowy z alifatycznym alkoholem wielowodorotlenowym lub jego cyklicznym bezwodnikiem. Zastosowane mogą być mieszane estry, takie jak mieszane lub naturalne glicerydy. Środek powierzchniowo czynny może stanowić 0,1 do 20% wagowych związku, korzystnie 0,25–5%. Równowagę między związkami zapewnia zazwyczaj propelent. W miarę potrzeb może być również włączony nośnik, np. lecytyna do podawania donosowego. Te preparaty aerozolowe mogą być

umieszczane w akceptowalnych ciśnieniowych propelentach, jak dichlorodifluorometan, propan, azot. Formułowane mogą być jako farmaceutyki do preparatów bezciśnieniowych, takich jak nebulizer lub atomizer. Preparaty te mogą być stosowane na błonę śluzową.

[0101] Należy rozumieć, że obok dziennych dawek, związki można podawać według innego harmonogramu. Na przykład, wynalazek rozważa również iniekcje depotu, w których długo działająca postać związku czynnego jest wstrzykiwana do organizmu, np. do mięśni. Stąd związek czynny powoli wnika do reszty organizmu, tak że jedna iniekcja może utrzymywać się od 1 do 4 tygodni lub nawet przez wiele miesięcy. Inne formy podawania dawek odnoszą się do pigułek „raz w tygodniu”, z których składnik jest powoli uwalniany w przeciągu tygodnia, i plastrów o powolnym uwalnianiu, np. CDS (Continuous Delivery Systems) lub plastrów do podawania raz dziennie.

[0102] Jest jasne, że opisane związki i kompozycje są użyteczne dla dowolnego pacjenta wymagającego leczenia. Stosowane określenie „pacjent” nie jest ograniczone do ludzi, lecz również obejmuje inne ssaki, na przykład zwierzęta domowe, które mogą także cierpieć z powodu dowolnej postaci opisanej choroby psychicznej.

[0103] Drugie związki według wynalazku mogą być dalej pogrupowane według profilu farmakologicznego, co przedstawiono w tabeli 6.

[0104] Wynalazek jest opisany bardziej szczegółowo w następujących przykładach wykonania. Związki reprezentujące różne profile farmakologiczne mogą być dalej następująco pogrupowane według działania na tym samym szlaku lub w układzie.

90: terapia skojarzona z selektywnym SNDRI

[0105] Zaburzenia psychiczne, które mogą być leczone przy użyciu związków o wysokim selektywnym powinowactwie do receptora 5-HT_{2A} i D₄, na przykład pipamperon, w terapii skojarzonej z selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny, noradrenaliny i dopaminy (SNDRI) i wybrane są z grupy chorób lub zaburzeń składających się z zaburzeń nastroju, stanów lękowych.

[0106] Tak więc przedmiotem wynalazku jest zastosowanie pipamperonu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli do sporządzania leku do leczenia współistniejącej dys-regulacji emocjonalnej lub nie-poznawczej choroby psychicznej lub zaburzenia wybranego z grupy chorób i zaburzeń składających się z zaburzeń nastroju i stanów lękowych charakteryzujące się tym, że pipamperon lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól jest podawana jednocześnie, osobno lub przed podaniem selektywnego inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny, noradrenaliny i dopaminy (SNDRI) w celu wzmocnienia efektu terapeutycznego lub spowodowania wystąpienia wcześniej działania terapeutycznego selektywnego inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny, noradrenaliny i dopaminy (SNDRI), charakteryzujące się tym, że pipamperon jest podawany pacjentowi w dawce dziennej w zakresie od 5 do 15 mg składnika czynnego.

[0107] Zgodnie z korzystnym przykładem wykonania, przedmiotem wynalazku jest zastosowanie, jak opisano wyżej, w którym selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny, noradrenaliny i dopaminy (SNDRI) jest wybrany z grupy składającej się z NS 2330; McN 5652; DOV 216,303 i DOV

21,947; korzystniej NS 2330 lub DOV 216,303 lub ich farmaceutycznie dopuszczalnej soli.

[0108] Przedmiotem wynalazku jest również kompozycja farmaceutyczna zawierająca (a) pipamperon i (b) selektywny inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny, noradrenaliny i dopaminy (SNDRI), korzystnie wybrany z grupy składającej się z NS 2330; McN 5652; DOV 216,303 i DOV 21,947, korzystniej NS 2330 lub DOV 216,303 lub farmaceutycznie akceptowalnych soli jako preparat skojarzony do jednoczesnego, osobnego lub kolejnego podawania w leczeniu współistniejącej dys-regulacji emocjonalnej w przebiegu choroby psychicznej, która jest wybrana z grupy składającej się z zaburzeń nastroju i stanów lękowych.

91: terapia skojarzona z selektywnym związkiem SNRI

[0109] Zaburzenia psychiczne, które mogą być leczone przy użyciu związków wykazujących wysokie selektywne powinowactwo do receptora 5-HT_{2A} i D₄, na przykład pipamperonu w terapii skojarzonej selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) są wybrane z grupy chorób lub zaburzeń składających się z zaburzeń nastroju i stanów lękowych.

[0110] Zatem przedmiotem wynalazku jest zastosowanie pipamperonu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli do sporządzania preparatu do leczenia współistniejącej dys-regulacji emocjonalnej w przebiegu nie-poznawczej choroby psychicznej lub zaburzenia wybranego z grupy chorób lub zaburzeń składających się z zaburzeń nastroju i stanów lękowych charakteryzujące się tym, że pipamperon lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól jest podawana jednocześnie,

osobno lub przed podaniem selektywnego inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) w celu wzmocnienia efektu terapeutycznego lub w celu spowodowania szybszego wystąpienia efektu terapeutycznego selektywnego inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), przy czym pipamperon jest podawany pacjentowi w dawkach dziennych w zakresie od 5 do 15 mg składnika czynnego.

[0111] Zgodnie z korzystnym przykładem wykonania, przedmiotem wynalazku jest zastosowanie opisane powyżej, w którym selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) jest wybrany z grupy składającej się z wenlafaksyny, tomoksetyny, tandaminy, talsulpramu, talopramu, nefazodonu, milnacipranu, LY 113,821, duloksetyny, deswenlafaksyny i amoksapiny lub ich farmaceutycznie akceptowalnych soli. Nawet korzystniej, selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) jest wybrany z grupy składającej się z wenlafaksyny, tomoksetyny, milnacipranu, duloksetyny i deswenlafaksyny lub ich farmaceutycznie akceptowalnych soli. Bardziej korzystnie selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) jest wenlafaksyna i jest podawana w dziennych dawkach w zakresie od 75 do 300 mg składnika czynnego. Bardziej korzystnie, selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) jest tomoksetyna, która jest podawana w dawkach dziennych w zakresie pomiędzy 0,475 a 3,8 mg/kg składnika czynnego. Bardziej korzystnie, selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) jest milnacipran i jest podawany w dawkach dziennych w zakresie pomiędzy 50 a

200 mg składnika czynnego. Bardziej korzystnie, selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) jest duloksetyna, która jest podawana w dawkach dziennych w zakresie pomiędzy 40 a 60 mg składnika czynnego.

[0112] Przedmiotem wynalazku jest również kompozycja farmaceutyczna obejmująca (a) pipamperon i (b) selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), korzystnie wybrany z grupy składającej się wenlafaksyny, tomoksetyny, tandaminy, talsulpramu, talopramu, nefazodonu, milnacipranu, LY 113,821, duloksetyny, deswenlafaksyny i amoksapiny lub ich farmaceutycznie akceptowalnych soli jako preparat skojarzony do jednoczesnego, osobnego lub kolejnego stosowania do leczenia współistniejącej dys-regulacji emocjonalnej w przebiegu choroby psychicznej lub zaburzenia, które jest wybrane z grupy składającej się z zaburzeń nastroju, niepokoju.

[0113] Przedmiotem wynalazku jest również kompozycja farmaceutyczna, jak opisano powyżej, w której pipamperon jest dostarczany w dawce jednostkowej w zakresie pomiędzy 5 a 15 mg składnika czynnego i w której selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) jest wenlafaksyna, korzystnie dostarczona w dawce jednostkowej pomiędzy 75 a 300 mg składnika czynnego.

[0113] Przedmiotem wynalazku jest również kompozycja farmaceutyczna, jak opisano wyżej, w której pipamperon jest dostarczany w dawce jednostkowej pomiędzy 5 a 15 mg składnika czynnego i w której selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) jest tomoksetyna, korzystnie dostarczana w dawce jednostkowej pomiędzy 0,475 a 3,8 mg/kg składnika czynnego.

[0114] Przedmiotem wynalazku jest również kompozycja farmaceutyczna, jak opisano wyżej, w której pipamperon jest dostarczany w dawce jednostkowej pomiędzy 5 a 15 mg składnika czynnego i w której selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) jest milnacipran, korzystnie dostarczany w dawce jednostkowej pomiędzy 50 a 200 mg składnika czynnego.

[0115] Przedmiotem wynalazku jest również kompozycja farmaceutyczna, jak opisano wyżej, w której pipamperon jest dostarczany w dawce jednostkowej pomiędzy 5 a 15 mg składnika czynnego i w której selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) jest duloksetyna korzystnie dostarczana w dawce jednostkowej pomiędzy 40 a 60 mg składnika czynnego.

92: terapia skojarzona z selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)

[0117] Zaburzenia psychiczne, które mogą być leczone przy użyciu związków posiadających wysokie selektywne powinowactwo do receptora 5-HT_{2A} i D₄, na przykład pipamperonem, w terapii skojarzonej selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) są wybrane z grupy chorób lub zaburzeń składających się z zaburzeń nastroju i stanów lękowych.

[0118] Zatem, przedmiotem wynalazku jest zastosowanie pipamperonu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli do sporządzania leku do leczenia współistniejącej dys-regulacji emocjonalnej w przebiegu nie-poznawczej choroby psychicznej lub zaburzenia wybranego z grupy chorób lub zaburzeń składającej się z zaburzeń nastroju i stanów lękowych, charakteryzujące się tym, że pipamperon lub jego

farmaceutycznie dopuszczalna sól jest podawana jednocześnie, osobno lub przed podaniem selektywnego inhibitora wychwytu serotoniny (SSRI) w celu wzmocnienia efektu terapeutycznego lub spowodowania szybszego wystąpienia efektu terapeutycznego selektywnego inhibitora wychwytu serotoniny (SSRI), przy czym pipamperon jest podawany pacjentowi w dawce dziennej w zakresie od 5 do 15 mg składnika czynnego.

[0119] Zgodnie z korzystnym przykładem wykonania, przedmiotem wynalazku są zastosowania, jak opisano powyżej, w których selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) jest wybrany z grupy składającej się z YM 992, VPI-013 (również znanego jako OPC-14523), sertraliny, paroksetyny, LY 214.281, LU AA 21-004, Lu 35-138, litoksetyny, ifoksetyny, fluwoksaminy (preparat o kontrolowanym uwalnianiu), fluwoksaminy, fluoksetyny, femoksetyny, escitalopramu, EMD 68843, cyjanodotepiny, citalopramu, wenlafaksyny, milnacipranu, duloksetyny, ceriklaminy i ademetioniny (korzystnie S-adenozylometioniny) lub ich farmaceutycznie akceptowalnych soli. Nawet korzystniej, selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) jest wybrany z grupy składającej się z litoksetyny, fluwoksaminy (preparat o kontrolowanym uwalnianiu) i escitalopramu lub ich farmaceutycznie akceptowalnych soli.

[0120] Bardziej korzystnie, selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) jest fluwoksamina (preparat o kontrolowanym uwalnianiu) i jest podawany w dawce dziennej w zakresie od 100 do 300 mg składnika czynnego. Korzystniej, selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) jest escitalopram, który jest podawany w dawce dziennej w zakresie od 10 do 20 mg składnika czynnego. Bardziej

korzystnie, selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) jest citalopram, który jest podawany w dawce dziennej w zakresie od 10 do 40 mg składnika czynnego.

[0121] Przedmiotem wynalazku jest również kompozycja farmaceutyczna zawierająca (a) pipamperon i (b) selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) wybrany z grupy składającej się z YM 992, VPI-013 (również znanego jako OPC-14523), sertraliny, paroksetyny, LY 214.281, LU AA 21-004, Lu 35-138, litoksetyny, ifoksetyny, fluwoksaminy (preparat o kontrolowanym uwalnianiu), fluwoksaminy, fluoksetyny, femoksetyny, escitalopramu, EMD 68843, cyjanodotepiny, citalopramu, wenlafaksyny, milnacipranu, duloksetyny, ceriklaminy i ademetioniny (korzystnie s-adenozylometioniny) lub ich farmaceutycznie akceptowalnych soli jako skojarzony preparat do jednoczesnego, osobnego lub kolejnego stosowania w leczeniu współistniejącej dysregulacji emocjonalnej w przebiegu choroby psychicznej lub zaburzenia, które jest wybrane z grupy składającej się z zaburzeń nastroju i stanów lękowych.

[0122] Przedmiotem wynalazku jest również kompozycja farmaceutyczna, jak opisano wyżej, w której pipamperon jest dostarczany w dawce jednostkowej pomiędzy 5 a 15 mg składnika czynnego i w której selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) jest fluwoksamina (preparat o kontrolowanym uwalnianiu), korzystnie dostarczany w dawce jednostkowej pomiędzy 100 a 300 mg składnika czynnego.

[0123] Przedmiotem wynalazku jest również kompozycja farmaceutyczna, jak opisano powyżej, w której pipamperon jest dostarczany w dawce jednostkowej pomiędzy 5 a 15 mg składnika czynnego i w której selektywnym inhibitorem wychwytu

zwrotnego serotoniny (SSRI) jest escitalopram, korzystnie dostarczany w dawce jednostkowej pomiędzy 10 a 20 mg składnika czynnego.

[0124] Przedmiotem wynalazku jest również kompozycja farmaceutyczna, jak opisano wyżej, w której pipamperon jest dostarczany w dawce jednostkowej od 5 do 15 mg składnika czynnego i w której inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) jest citalopram, korzystnie dostarczany w dawce jednostkowej od 10 do 40 mg składnika czynnego.

[0125] Citalopram lub bromowoderek citalopramu jest selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego 5-hydroksytryptaminy/5-HT (SSRI) i konwencjonalną nazwą nadaną związkowi o wzorze bromowoderek (RS)-1[3-(dimetyloamino)propylo]-1-(p-fluorofenylo)-5-ftalanokarbonitrylu. Zgodnie z przykładem wykonania, dawki dzienne składnika czynnego SSRI, korzystnie citalopramu, znajdują się w zakresie od 10 do 40 mg dziennie. Korzystnie, podawane są dawki dzienne składnika czynnego od 20 do 30 mg dziennie. Korzystniej, podawane są dawki dzienne 10, 15, 20, 25, 30, 35 lub 40 mg dziennie.

[0126] Fluwoksamina lub maleinian fluwoksaminy (luvox, fevarin) jest selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (5-HT) (SSRI) należącym do nowej grupy chemicznej, eterów 2-aminoetylooksymu aralkiloketonów. Jest on niezwiązany chemicznie z innymi SSRI i klomipraminą. Chemicznie nie zbliżony do innych SSRI i klomipraminy. Jego nazwa chemiczna to maleinian (E)-O-(2-aminoetylo)oksymu 5-metoksy-4'-(trifluorometylo)walerianianofenonu (1:1).

[0127] Zgodnie z przykładem wykonania, dawka dzienna składnika czynnego fluwoksaminy w preparacie o kontrolowanym

uwalnianiu znajduje się w zakresie od 100 do 300 mg dziennie. Korzystnie, podawane są dawki dzienne składnika czynnego w zakresie od 150 do 200 mg w preparacie o kontrolowanym uwalnianiu. Korzystniej, dawki dzienne 100, 150, 200, 250 lub 300 mg dziennie są podawane w preparacie o kontrolowanym uwalnianiu.

[0128] Wynalazek, opisany ogólnie, stanie się bardziej zrozumiały w odniesieniu do następujących tabel i przykładów.

Krótki opis tabel i rysunków

[0129]

Tabela 1: w tabeli 1 podane są wartości pK_i badanych związków dla każdego z receptorów dopaminy, receptorów 5HT, receptorów adrenergicznych i receptora histaminy 1.

Tabela 2: ustalenie grup leczonych w badaniu klinicznym.

Tabela 3: przegląd badania klinicznego z placebo, z aktywną kontrolą i kontrolowanym okresem dla leczenia pipamperonem - citalopramem w głębokiej depresji.

Tabela 4: proces POC w przypadku głębokiej depresji.

Tabela 5: podsumowanie chorób i zaburzeń w odniesieniu do znanych leków psychotropowych.

Tabela 6: przegląd grup farmakologicznych ze wskazaniem numerowania profilu farmakologicznego (kolumna 2), profilu farmakologicznego (kolumna 3), głównego wskazania(-ń) (kolumna 4), nazwy związku (kolumna 4), zakresu dawek (kolumna 5) i koncernu produkującego lub sprzedającego (kolumna 6). Korzystne są związki wyróżnione przez kreskowanie.

Fig. 1: leczenie wspomagające pipamperonem po leczeniu citalopramem.

Fig. 2: zmiana HDRS-17 w stosunku do wartości wyjściowych: leczenie skojarzone pipamperonem i citalopramem w stosunku do SNRI (duloksetyna) w głębokiej depresji.

Fig. 3: częstość remisji (HDRS-17 ≤ 7): leczenie skojarzone pipamperonem i citalopramem w porównaniu do SNRI (wenlafaksyna) w stosunku do SSRI w porównaniu z placebo w głębokiej depresji.

Fig. 4: leczenie w czasie 1-5 dni pipamperonem, a następnie leczenie skojarzone pipamperonem i citalopramem.

Fig. 5: zmiana HDRS-17 w stosunku do wartości wyjściowych: leczenie skojarzone pipamperonem i citalopramem, a następnie przez 4 dni pipamperonem w stosunku do SNRI (duloksetyna) w głębokiej depresji

Fig. 6: częstość remisji (HDRS-17 ≤ 7): leczenie skojarzone pipamperonem i citalopramem, a następnie przez 4 dni pipamperonem w stosunku do SNRI (wenlafaksyna) w głębokiej depresji.

Fig. 7: leczenie przez 6-8 dni pipamperonem, a następnie leczenie skojarzone pipamperonem i citalopramem.

Fig. 8: zmiana HDRS-17 w stosunku do wartości wyjściowych: leczenie skojarzone pipamperonem i citalopramem, a następnie przez 7 dni pipamperonem w stosunku do SNRI (duloksetyna) w głębokiej depresji.

Fig. 9: leczenie wspomagające pipamperonem w MDD (głębokiej depresji).

Fig. 10: zmiana HDRS-17 w stosunku do wartości wyjściowych: leczenie podstawowe i leczenie wspomagające pipamperonem i

citalopramem w stosunku do SNRI duloksetyną w głębokiej depresji.

Fig. 11: częstość remisji (HDRS-17 \leq 7); leczenie podstawowe i leczenie wspomagające pipamperonem i citalopramem w stosunku do SNRI wenlafaksyną w głębokiej depresji.

Fig. 12: całkowity wynik Y-BOCS: leczenie podstawowe i leczenie wspomagające pipemaperonem i citalopramem w stosunku do SSRI fluwoksaminą w OCD.

Fig. 13: wynik obsesji Y-BOCS: leczenie podstawowe i leczenie wspomagające pipamperonem i citalopramem w stosunku do SSRI fluwoksaminą w OCD.

Fig. 14: wynik kompulsji Y-BOCS: leczenie podstawowe i leczenie wspomagające pipamperonem i citalopramem w stosunku do SSRI fluwoksaminą w OCD.

Fig. 15: wynik nasilenia CGI: leczenie podstawowe i leczenie wspomagające pipamperonem i citalopramem w stosunku do SSRI w atakach paniki.

Tabela 1

	D1	D2	D3	D4	5HT _{1A}	5HT _{1B}	5HT _{1D}	5HT _{1E}	5HT _{1F}	5HT _{2A}	5HT _{2B}	5HT _{2C}	5HT _{6rat}	5HT _{7rat}	alfa _{1A}	alfa _{2A}	alfa _{2B}	alfa _{2C}	beta ₁	beta ₂	HI
ORG5222	8-9	8-9	8-9	8-9	8-9	8-9	8-9	7-8	0	>9	>9	>9	>9	>9	>9	8-9	>9	7-8	<6	<6	>9
Zotepina	0	8-9	8-9	7-8	6-7	7-8	7-8	6-7	0	8-9	0	0	0	0	0	6-7	8-9	6-7	<6	<6	>9
Fluparoksan	0	<6	<6	0	6-7	<6	<6	0	0	<6	0	<6	0	0	6-7	8-9	8-9	8-9	0	0	0
Olanzapina	7-8	7-8	7-8	7-8	<6	6-7	6-7	<6	6-7	8-9	8-9	8-9	7-8	6-7	7-8	6-7	6-7	6-7	<6	<6	>9
Klozapina	7-8	6-7	6-7	7-8	6-7	6-7	6-7	6-7	6-7	8-9	8-9	7-8	7-8	7-8	8-9	7-8	7-8	7-8	<6	<6	>9
S16924	0	7-8	7-8	7-8	8-9	0	0	0	0	>9	8-9	7-8	7-8	7-8	8-9	6-7	7-8	6-7	<6	<6	0
S18327	7-8	7-8	6-7	8-9	7-8	0	0	0	0	8-9	0	6-7	0	0	>9	6-7	0	0	0	0	0
Amperozyd	6-7	6-7	6-7	0	<6	0	0	0	0	8-9	0	<6	0	0	7-8	<6	0	0	0	0	0
GGR218231	<6	7-8	>9	0	6-7	<6	<6	0	0	<6	<6	<6	0	0	<6	<6	0	0	0	0	0
Sertindol	7-8	8-9	8-9	7-8	6-7	7-8	7-8	6-7	6-7	>9	0	8-9	0	0	>9	6-7	6-7	6-7	<6	<6	6=7
MDL100,907	6-7	<6	<6	6-7	<6	0	0	0	0	>9	0	7-8	0	0	<6	<6	0	0	0	0	0
Haloperydol	8-9	>9	8-9	8-9	<6	6-7	<6	<6	<6	6-7	<6	<6	<6	6-7	8-9	<6	6-7	<6	<6	<6	6-7
Tiospiron	7-8	8-9	8-9	8-9	8-9	0	0	0	0	>9	0	8-9	0	0	>9	6-7	0	0	0	0	0
Raklopyrd	<6	8-9	8-9	<6	<6	0	0	0	0	6-7	0	<6	0	0	<6	<6	0	0	0	0	6-7
Fluspirylen	0	>9	8-9	8-9	7-8	<6	<6	<6	0	<6	0	0	0	0	0	6-7	7-8	7-8	6-7	6-7	0
Okaperidon	7-8	>9	8-9	8-9	7-8	0	0	0	0	>9	0	7-8	0	0	>9	0	0	0	0	0	0
Risperidon	7-8	8-9	7-8	8-9	6-7	8-9	6-7	<6	<6	>9	0	7-8	0	0	>9	7-8	8-9	8-9	<6	<6	7-8
S33084	6-7	7-8	>9	<6	<6	6-7	6-7	0	0	6-7	6-7	7-8	0	0	6-7	<6	0	0	0	0	0
L741626	6-7	8-9	7-8	6-7	<6	<6	<6	0	0	6-7	6-7	<6	0	0	6-7	<6	0	0	0	0	0
Serokwel	6-7	6-7	6-7		6-7	<6	<6	<6	<6	6-7	6-7	6-7	0	6-7	7-8	<6	7-8	6-7	<6	<6	8-9
Johimbina	0	6-7	<6		7-8	6-7	7-8	0	0	<6	0	<6	0	0	6-7	8-9	8-9	>9	<6	<6	0
Zyprasydon	8-9	8-9	7-8	7-8	8-9	>9	8-9	6-7	0	>9	8-9	8-9	7-8	8-9	8-9	6-7	7-8	7-8	<6	<6	7-8
Pipamperon	0	6-7	6-7	8-9	<6	6-7	6-7	<6	<6	8-9	0	0	0	0	0	6-7	7-8	6-7	<6	<6	<6

Tabela 2

	FAZA OSTRA*				FAZA PRZEDŁUŻONA***								FAZA KONTYNUACJI						
Wizyty dzień/tydzień/miesiąc	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19
Grupa terapeutyczna																			
Grupa Pip-Active / D7	A	B	B	C														A	A
Grupa Pip-Active / D4	A	B	C															A	A
Grupa Pip-Active / D0	A	C																A	A
Grupa Pip-Active / D0	A	D																A	A
Zgoda poinformowanego	x																		
NECT*	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Oznaki życiowe/waga	x													x			x		x
LAB	x													x			x		x
ECG	x													x			x		x
Badanie lekarskie	x																		
Alc/leki screen	x													x			x		x
CGI-S****	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Q-LES-Q*****																			

Schemat dawkowania: A: PLC + PLC

B: 2x (PLC + PIP (4 mg))/d

C: 2x (CIT (10 mg) + PIP (4 mg))/d

D: 2x (CIT (10 mg) + PLC)/d

* Neuronalne badanie E-kliniczne = Vesalius Expert Development dla tego badania, które obejmuje początkowe pomiary:

** kwalifikacji do fazy ostrej: jedynie osoby odpowiadające nie na placebo, jak określono według kryteriów skuteczności DSM-IV

*** kwalifikacji do fazy przedłużonej: jedynie osoby z nawrotem według kryteriów skuteczności DSM-IV

**** CGI-S: Clinical Global Impression-Improvement Scale

***** Q-LES-Q - Quality of Life, Enjoyment and Satisfaction Questionnaire

Tabela 3

NASTĘPCZA TERAPIA PIPAMPERON-CITALOPRAM W POWAŻNYM ZABURZENIU DEPRESYJNYM: KONTROLOWANE PLACEBO, AKTYWNE I KONTROLOWANE OKRESOWO BADANIE KLINICZNE																			
FAZA OSTRA**								FAZA PRZEDŁUŻONA***								FAZA NASTĘPCZA			
Wizyty dzień/tydzień/miesiąc	V1 skrining minus D7	V2 linia podstawowa D0	V3 D4	V4 D7	V5 W2	V6 W3	V7 W4	V8 W6	V9 W8	V10 W10	V11 W12	V12 W16	V13 W20	V14 W24	V15 M8	V16 M10	V17 M12	V18 W1	V19 W2
Grupa terapeutyczna																			
Grupa Pip-Active / dzień 4	PLC+PLC	2x (PLC+PIP) 1mg/d	2x (CIT (10mg) + PIP (4mg) /d															PLC+PLC	PLC+PLC
Grupa Pip-Active / dzień 0	PLC+PLC	2x (CIT (10mg) +PIP (4m g) /d																PLC+PLC	PLC+PLC
Grupa Pip-Active / dzień 0	PLC+PLC	2x (CIT (10mg) +PLC/d																PLC+PLC	PLC+PLC
Grupa placebo	PLC+PLC																	PLC+PLC	PLC+PLC
Zgoda poinformowanego	x																		
NECT*	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Oznaki życiowe/waga	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
LAB	x	x	x							x	x	x	x	x			x		x
ECG	x									x	x	x	x	x			x		x
Badanie lekarskie	x						x			x	x								
Alc/leki screen	x									x	x	x	x	x			x		x
CGI-S****	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Q-LES-Q*****	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x

* Neuronalne badanie E-kliniczne = Vesalius Expert Development dla tego badania,

które obejmuje początkowe pomiary:

- kryteria włączenia i wyłączenia
- ocenę statusu funkcjonalnego
- wywiad lekarski
- objawy i oznaki przed leczeniem
- zasady DSM-IV diagnozy i skuteczności
- Skale oceny: HDRS-28, MADRS, HAMA
- Zużycie środków medycznych
- Leki stosowane przed badaniem i jednocześnie
- Podawanie leków
- (Poważne) działania niepożądane
- Zakwalifikowanie do fazy ostrej i przedłużonej leczenia
- Prawidłowy przebieg badania

* kwalifikacja do fazy ostrej: jedynie osoby nie odpowiadające na placebo, jak określono według kryteriów skuteczności DSM-IV

** kwalifikacja do fazy przedłużonej: jedynie osoby z nawrotem według kryteriów skuteczności DSM-IV

*** Q-LES-Q - Quality of Life, Enjoyment and Satisfaction Questionnaire

Tabela 4

DZIEŃ	minus D7	D0	=>D4
GRUPA TERAPEUTYCZNA			
Placebo (PLC)	PLC+PLC	2x (PLC+PLC)	2x (PLC+PC)
PIP-aktywny/dzień 4	PLC+PLC	2x (PLC+PIP (4mg) /d	2x (CIT (10mg) +PIP (4mg) /d
PIP-aktywny/dzień 0	PLC+PLC	2x (CIT (10mg) +PIP (4mg) /d	2x (CIT (10mg) +PIP (4mg) /d
PLC-aktywny/dzień 0	PLC+PLC	2x (CIT (10mg) +PLC) /d	2x (CIT (10mg) +PLC) /d

OBJAŚNIENIA
5-HT = serotonina
5-HT1 = receptor serotoniny 1
5-HT1A = receptor serotoniny 1A
5-HT1B = receptor serotoniny 1B
5-HT2A/D4 = receptor serotoniny 2A i dopaminy D4
5-HT2B = receptor serotoniny 2B
5-HT2C = receptor serotoniny 2C
5-HT3 = receptor serotoniny 3
5HT6 = receptor serotoniny 6
AMPA = propionian alfa-amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolu
CB1 = receptor kanabinoidu 1
CINODs = donory tlenu azotu hamujące aktywność COX
COX = cyklooksygenaza
COX-2 = cyklooksygenaza-2
CRF-1 = receptor czynnika uwalniania kortykotropiny 1
D1 = dopamina 1
D2 = dopamina 2
DA = dopamina
ERK = kinaza regulowana czynnikami zewnętrznymi
GABA = kwas gamma-aminomasłowy
GABA-A = receptor kwasu gamma-aminomasłowego A
GABA-B = receptor kwasu gamma-aminomasłowego B
GPCR = receptor sprzężony z białkami G
GR = receptor glukokortykoidu
H3 = receptor histaminy H3
MAO = monoaminooksydaza
MAO-A = monoaminooksydaza A
MAO-B = monoaminooksydaza B
MC4 = receptor melanokortyny 4
MCH = hormon zwiększający stężenie melaniny
MgluR = receptor metabotropowy dla glutaminianu
MT = receptor dla melatoniny
NARI = selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny
NaSSA = noradrenergiczny i specyficznie serotonergiczny lek przeciwdepresyjny
NDRI = selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny
NGF = czynnik wzrostu nerwów
NK1 = receptor dla neurokininy 1
NK2 = receptor dla neurokininy 2
NK3 = receptor dla neurokininy 3
NMDA = N-metylo-D-asparaginian
NSAID = niesteroidowy lek przeciwzapalny
PDE-4 = fosfodiesteraza 4
RIMA = odwracalny inhibitor monoaminooksydazy
SCT-11 = receptor sprzężony z białkami G
SDA = antagonist serotoniny/dopaminy
SDRI = selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i dopaminy
SNDRI = selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny, noradrenaliny i dopaminy
SNRI = selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny
SSRI = selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny
V1B = receptor wazopresyny 1B

GRUPA FARMAKOLOGICZNA (ZOBACZ OBJAŚNIENIA PONIŻEJ)	nr PROF.	PROFIL FARMAKOLOGICZNY	GŁÓWNE WSKAZANIA	ZWIĄZEK	ZAKRES DAWEK	KONCERN
przebieg układu monoaminergicznego	1	wzmacniacz wychwytu zwrotnego 5-HT	depresja/lęk	tianeptyna	25 do 50 mg dziennie	Servier
przebieg układu monoaminergicznego	2	agonista autoreceptora 5-HT1	depresja/lęk	SUNERTRON	nieznany	Pfizer
przebieg układu monoaminergicznego	3	agonista 5-HT1A	lęki	MN-305		MediciNova
		agonista 5-HT1A	depresja/lęk	bupiron		Bristol-Myers Squibb
		agonista 5-HT1A	depresja	bupropion (preparat o kontrolowanym uwalnianiu, raz dziennie)	150 do 450 mg	GlaxoSmithKline
		agonista 5-HT1A	depresja	gepiron	20 mg do 80 mg dziennie	Organon
		agonista 5-HT1A	choroba Alzheimera	ksaliprodien	1 do 2 mg dziennie	Sanofi-Synthelabo
		agonista 5-HT1A	depresja/lęk	flesinoksan	nieznany	Solvay
		agonista 5-HT1A	lęk	lezopitron		Esteve
		agonista 5-HT1A	depresja	VPI-013 (znany również jako OPC-14523)		Sanofi-Synthelabo
		agonista 5-HT1A	depresja/lęk	metanospiren		Vela, Otsuka
		agonista 5-HT1A	depresja/lęk	EMD 68843		?
		agonista 5-HT1A	depresja/lęk	alnaspiron		EMD Pharmaceuticals
		agonista 5-HT1A	depresja/lęk	tandospiron		Sumitomo
		agonista 5-HT1A	depresja/lęk	zalospiron		Wyeth
		agonista 5-HT1A	choroba Parkinsona	sarizotan	nieznany	EMD Pharmaceuticals
		agonista 5-HT1A	ADHD	PRX-00023		Predix
		agonista 5-HT1A	lęk	PRX-00023		Predix
przebieg układu monoaminergicznego	4	antagonista 5-HT1A	depresja	robalzotan, hydrat winianu	nieznany	AstraZeneca
		antagonista 5-HT1A	depresja	NAD299		AstraZeneca
przebieg układu monoaminergicznego	5	antagonista 5-HT1B	depresja/lęk	AR-A2		AstraZeneca
		antagonista 5-HT1B	depresja/lęk	alzasonan	nieznany	Pfizer
		antagonista 5-HT1B	depresja/lęk	AZD1134		AstraZeneca
przebieg układu monoaminergicznego	6	antagonista 5-HT1B	depresja/lęk	agomelatyna	25 do 50 mg dziennie	Server
przebieg układu monoaminergicznego	7	antagonista 5-HT1C	depresja/lęk	agomelatyna	25 do 50 mg dziennie	Server
		antagonista 5-HT1C	depresja/lęk	SB 243213		GlaxoSmithKline
przebieg układu monoaminergicznego	8	antagonista 5-HT3	uzależnienie od kokainy	ondansetron	8 do 32 mg	National Institute on Drug Abuse
przebieg układu monoaminergicznego	9	antagonista 5-HT6	choroba Alzheimera	SB-271046		GlaxoSmithKline
		antagonista 5-HT6	choroba Alzheimera	271046		GlaxoSmithKline
		antagonista 5-HT6	choroba Alzheimera	742457		GlaxoSmithKline
układ aminokwasów pobudzających	10	inhibitor acetylocholinesterazy	choroba Alzheimera	dichlorwos		Bayer
		inhibitor acetylocholinesterazy	choroba Alzheimera	metrifonat		Bayer
		inhibitor acetylocholinesterazy	choroba Alzheimera	fizostygmina		Lundbeck/Forest Laboratories
		inhibitor acetylocholinesterazy	choroba Alzheimera	rywastygmina		Novartis Pharmaceuticals
		inhibitor acetylocholinesterazy	choroba Alzheimera	takryna		Parke Davis
		inhibitor acetylocholinesterazy	choroba Alzheimera	donepezyl		Pfizer
		inhibitor acetylocholinesterazy	choroba Alzheimera	galantamina (preparat o przedłużonym uwalnianiu)	8 do 24 mg dziennie	Johnson&Johnson Pharmaceutical
		inhibitor acetylocholinesterazy	choroba Alzheimera	fenseryn winian	20 do 30 mg dziennie	Axonix
		inhibitor acetylocholinesterazy	choroba Alzheimera	huperzyna A		Interneuron
		inhibitor acetylocholinesterazy	choroba Alzheimera	rywastygminy winian	3 do 12 mg dziennie	Novartis Pharmaceuticals
		inhibitor acetylocholinesterazy	choroba Alzheimera	ansekuliny chlorowodorek		Schwalbe
przebieg układu adenozyń	11	antagonista receptora adenozyń A2a	choroba Parkinsona	KW-6002	40 do 80 mg dziennie	Kyowa Pharmaceuticals
przebieg układu monoaminergicznego	12	uwalniacz przebieg adrenergiczny	depresja	pipaksazol	30 do 60 mg	Sarget
przebieg układu monoaminergicznego	13	antagonista adrenoceptora alfa 1	depresja/lęk	flezinoksan	nieznany	Solvay
		antagonista adrenoceptora alfa 1	depresja/lęk	SDZNV1 085	nieznany	Sandoz
przebieg układu monoaminergicznego	14	antagonista adrenoceptora alfa 2	depresja	mirtazapina		Organon

		antagonista adrenoreceptora alfa 2	depresja	idazoksan	20 mg dziennie	Reckitt and Colman
		antagonista adrenoreceptora alfa 2	schizofrenia	Idazoksan	20 mg dziennie	Reckitt and Colman
		antagonista adrenoreceptora alfa 2	depresja/lęk	SUNEPITRON	nieznany	Pfizer
		antagonista adrenoreceptora alfa 2	depresja	fluparoksan		GlaxoSmithKline
		antagonista adrenoreceptora alfa 2	depresja/lęk	(R)-A-75200		Abbott
		antagonista adrenoreceptora alfa 2	depresja/lęk	A-75200		Abbott
		antagonista adrenoreceptora alfa 2	bezsenność	mirtazapina		Organon
		antagonista adrenoreceptora alfa 2	depresja	UK-14304		?
układ aminokwasów pobudzających	15	mediator receptora AMPA	choroba Alzheimera	ampakina CX-516		Cortex Pharmaceuticals/organom
		mediator receptora AMPA	choroba Alzheimera	ampakina CX-717	nieznany	Cortex Pharmaceuticals/organom
		mediator receptora AMPA	schizofrenia	ampakina ORG 24448/CX-619	nieznany	Organon
		mediator receptora AMPA	depresja	ampakina CX-691	nieznany	Cortex Pharmaceuticals/Organom
		antagonista GR	depresja	ORG 34517/34850	nieznane	Organon
przebieżność w układzie monoaminergicznym	42	antagonista H3	choroba Alzheimera	ABT-239		Abbott
		antagonista H3	choroba Alzheimera	ABT-834		Abbott
układ wydzielania wewnętrznego	43	substancja hormonalna	zespół przedmiesiączkowy	drospirenon 3 mg/etynyloestradiol 0,020mg, tabletki		Berlex Laboratories
		substancja hormonalna	zaburzenia seksualne kobiet	plaster testosteronu dla kobiet		Procter&Gamble Pharmaceuticals
		substancja hormonalna	zespół przedmiesiączkowy	syntetyczny sprzężony estrogen A	0,3 mg dziennie	Barr Laboratories
		substancja hormonalna	zaburzenia seksualne kobiet	testosteron żel		Bio Sante Pharmaceuticals
		substancja hormonalna	zaburzenia seksualne kobiet	testosteron żel		Cellegy Pharmaceuticals
		substancja hormonalna	zaburzenia seksualne kobiet	metylotestosteron		Noven Pharmaceuticals
		substancja hormonalna	zaburzenia seksualne kobiet	estrogeny/metylotestosteron		VIVUS
przebieżność w układzie monoaminergicznym	44	wzrost stężenia mózgowego 5-HT	depresja/lęk	KW 6055		?
		wzrost stężenia mózgowego 5-HT	depresja/lęk	PMD 145		?
		wzrost stężenia mózgowego 5-HT	depresja/lęk	SP 185		?
		wzrost stężenia mózgowego 5-HT	depresja/lęk	tryptozyna		?
układ wydzielania wewnętrznego	45	zwiększenie wrażliwości na insulinę	choroba Alzheimera	maleinian rozyglitazonu		GlaxoSmithKline
układ wydzielania wewnętrznego	46	inhibitor rodziny kinaz mieszanych regulowanych czynnikami zewnętrznymi	choroba Parkinsona	CEP-1347	nieznane	Cephalon
układ enzymatyczny	47	inhibitor enzymu konwertującego interleukinę-1beta	ból	pralnacasan		Aventis
przebieżność w układzie monoaminergicznym	48	lewodopa	choroba Parkinsona	lewodopa	nieznane	Teva Pharmaceuticals USA
inne/nieznane	49	kompleks lipid-DNA	choroba Parkinsona	GR2134878		Valentis
przebieżność w układzie monoaminergicznym	50	inhibitor wychwytu zwrotnego MAO	uzależnienie od kokainy	NS 2359		National Institute on Drug Abuse
przebieżność w układzie monoaminergicznym	51	inhibitor wychwytu zwrotnego MAO-A i MAO-B	ADHD	SPD473	nieznane	Shire Pharmaceutical Development
przebieżność w układzie monoaminergicznym	52	inhibitor MAO-B	depresja	EmSam (transdermalna selegilina)		Somerset
		inhibitor MAO-B	choroba Parkinsona	selegilina	5 do 10 mg dziennie	Amarin Pharmaceuticals
		inhibitor MAO-B	choroba Parkinsona	rasagilina (TVP-1012)	1 do 2 mg dziennie	Teva Pharmaceuticals USA/Lundbeck
przebieżność w układzie monoaminergicznym	53	hamowanie wychwytu zwrotnego MAO-B	choroba Parkinsona	safinamid		Newron Pharmaceuticals
przebieżność w układzie peptydergicznym	54	antagonista MC4	depresja/lęk	MCI0129		Taisho
przebieżność w układzie peptydergicznym	55	antagonista receptora MCH	depresja	SNAP-7941		Synaptic
układ wydzielania wewnętrznego	56	agonista receptora melatoniny	bezsenność	ramelteon	nieznane	Takeda
		agonista receptora melatoniny	depresja/lęk	agomelatyna	25 do 50 mg dziennie	Servier
układ aminokwasów pobudzających	57	agonista MgluR	lęk	PRE703		Prescient
układ neurotropowy	58	naśladuje efekt NGF	choroba Alzheimera	ksaliproden	1 do 2 mg dziennie	Sanofi-Synthelabo
układ aminokwasów pobudzających	59	częściowy agonista receptora muskarynowego	Alzheimer (JP)/Sjogren (US)	sewimelina	nieznane	Daiichi Seiyaku

przebieg w układzie monoaminergicznym	60	NARI	depresja/lęk	reboksetyna		Pfizer
		NARI	ADHD	atomoksetyny chlorowoderek	40 do 100 mg	Eli Lilly
		NARI	depresja	reboksetyna	8 do 12 mg dziennie	Pfizer
		NARI	ADHD	155U88		GlaxoSmithKline
		NARI	depresja/lęk	(S)-A75200		Abbott
		NARI	depresja	A 75200		Abbott
przebieg w układzie monoaminergicznym	42	antagonista GR	depresja	ORG 34517/34850	nieznane	Organon
		antagonista H3	choroba Alzheimera	ABT-239		Abbott
		antagonista H3	choroba Alzheimera	ABT-834		Abbott
układ wydzielania wewnętrznego	43	substancja hormonalna	zespół przedmiesiączkowy	drospirenon 3 mg/etynyloestradiol 0,020mg, tabletki		Berlex Laboratories
		substancja hormonalna	zaburzenia seksualne kobiet	plaster testosteronu dla kobiet		Procter&Gamble Pharmaceuticals
		substancja hormonalna	zespół przedmiesiączkowy	syntetyczny sprzężony estrogen A	0,3 mg dziennie	Barr Laboratories
		substancja hormonalna	zaburzenia seksualne kobiet	testosteron żel		Bio Sante Pharmaceuticals
		substancja hormonalna	zaburzenia seksualne kobiet	testosteron żel		Cellegy Pharmaceuticals
		substancja hormonalna	zaburzenia seksualne kobiet	metylotestosteron		Noven Pharmaceuticals
		substancja hormonalna	zaburzenia seksualne kobiet	estrogeny/metylotestosteron		VIVUS
przebieg w układzie monoaminergicznym	44	wzrost stężenia mózgowego 5-HT	depresja/lęk	KW 6055		?
		wzrost stężenia mózgowego 5-HT	depresja/lęk	PMD 145		?
		wzrost stężenia mózgowego 5-HT	depresja/lęk	SP 185		?
		wzrost stężenia mózgowego 5-HT	depresja/lęk	tryptozyna		?
układ wydzielania wewnętrznego	45	zwiększenie wrażliwości na insulinę	choroba Alzheimera	maleinian rozyglitazonu		GlaxoSmithKline
układ wydzielania wewnętrznego	46	inhibitor rodziny kinaz mieszanych regulowanych czynnikami zewnętrznymi	choroba Parkinsona	CEP-1347	nieznane	Cephalon
układ enzymatyczny	47	inhibitor enzymu konwertującego interleukinę-1beta	ból	pralnacasan		Aventis
przebieg w układzie monoaminergicznym	48	lewodopa	choroba Parkinsona	lewodopa	nieznane	Teva Pharmaceuticals USA
inne/nieznane	49	kompleks lipid-DNA	choroba Parkinsona	GR2134878		Valentis
przebieg w układzie monoaminergicznym	50	inhibitor wychwytu zwrotnego MAO	uzależnienie od kokainy	NS 2359		National Institute on Drug Abuse
przebieg w układzie monoaminergicznym	51	inhibitor wychwytu zwrotnego MAO-A i MAO-B	ADHD	SPD473	nieznane	Shire Pharmaceutical Development
przebieg w układzie monoaminergicznym	52	inhibitor MAO-B	depresja	EmSam (transdermalna selegilina)		Somerset
		inhibitor MAO-B	choroba Parkinsona	selegilina	5 do 10 mg dziennie	Amarin Pharmaceuticals
		inhibitor MAO-B	choroba Parkinsona	rasagilina (TVP-1012)	1 do 2 mg dziennie	Teva Pharmaceuticals USA/Lundbeck
przebieg w układzie monoaminergicznym	53	hamowanie wychwytu zwrotnego MAO-B	choroba Parkinsona	safinamid		Newron Pharmaceuticals
przebieg w układzie peptydergicznym	54	antagonista MC4	depresja/lęk	MCL0129		Taisho
przebieg w układzie peptydergicznym	55	antagonista receptora MCH	depresja	SNAP-7941		Synaptic
układ wydzielania wewnętrznego	56	agonista receptora melatoniny	bezsenność	ramelteon	nieznane	Takeda
		agonista receptora melatoniny	depresja/lęk	agomelatyna	25 do 50 mg dziennie	Servier
układ aminokwasów pobudzających	57	agonista MgluR	lęk	PRE703		Prescient
układ neurotropowy	58	naśladuje efekt NGF	choroba Alzheimera	ksaliprodien	1 do 2 mg dziennie	Sanofi-Synthelabo
układ aminokwasów pobudzających	59	częściowy agonista receptora muskarynowego	Alzheimer (JP)/Sjogren (US)	sewimelina	nieznane	Daichi Seiyaku
przebieg w układzie monoaminergicznym	60	NARI	depresja/lęk	reboksetyna		Pfizer
		NARI	ADHD	atomoksetyny chlorowoderek	40 do 100 mg	Eli Lilly
		NARI	depresja	reboksetyna	8 do 12 mg dziennie	Pfizer
		NARI	ADHD	155U88		GlaxoSmithKline
		NARI	depresja/lęk	(S)-A75200		Abbott
		NARI	depresja	A 75200		Abbott
GRUPA FARMAKOLOGICZNA (ZOBACZ OBJAŚNIENIA PONIŻEJ)	nr PROF.	PROFIL FARMAKOLOGICZNY	GŁÓWNE WSKAZANIA	ZWIĄZEK	ZAKRES DAWEK	KONCERN

przeznaczony do użycia w układzie monoaminergicznym	61	NaSSA	bezsenność	ORG 4420	nieznany	Organon
przeznaczony do użycia w układzie monoaminergicznym	62	NDRI	depresja (zaburzenia dwubiegunowe)	GW 353162	20 do 60 mg dziennie	GlaxoSmithKline
układ neurotroficzny	63	ligandy immunofiliny	choroba Parkinsona	GPI 1485	200 do 1000 mg dziennie	Guilford Pharmaceuticals
przeznaczony do użycia w układzie adenozyzny	64	neuromodulator	choroba Parkinsona	adenozyna		Schering-Plough
przeznaczony do użycia w układzie peptyderygicznym	65	antagonista receptora neurotensyny	schizofrenia	SR 48692	90 do 300 mg dziennie	Sanofi-Synthelabo
układ aminokwasów pobudzających	67	antagonista receptora nikotynowego acetylocholino	lęk	SEP 174559	nieznany	Sepracor
układ aminokwasów pobudzających	68	agonista receptora nikotynowego	choroba Alzheimera	ABT-089	4 do 40 mg dziennie	Abbott
przeznaczony do użycia w układzie peptyderygicznym	69	antagonista NK2	depresja/lęk	saredutant	100 mg dziennie	Sanofi-Synthelabo
przeznaczony do użycia w układzie peptyderygicznym	70	antagonista NK3	schizofrenia	osanetant		Sanofi-Synthelabo
		antagonista NK3	schizofrenia/IBS/nadaktywny pęcherz	talnetant	6 mg dziennie	GlaxoSmithKline
układ aminokwasów pobudzających	71	antagonista NMDA	lęk	SEP 174559		Sepracor
		antagonista NMDA	choroba Alzheimera	memantyna	20 mg dziennie	Lundbeck/Forest Laboratories
		antagonista NMDA	depresja	memantyna	20 mg dziennie	Lundbeck/Forest Laboratories
		antagonista NMDA	ból	memantyna	20 mg dziennie	Lundbeck/Forest Laboratories
		antagonista NMDA	depresja	delucemine		NPS
układ enzymatyczny	72	NSAID	ból	meloksykam		BoehringerIngelheim Pharmaceuticals
		NSAID	ból	piroksykam		nie chroniony patentem
		NSAID	choroba Alzheimera	flurizan (czysty R-enancjomer flurbiprofenu)	nieznany	Myrland Genetics
		NSAID	ból	MX-1094		Medinox
układ aminokwasów pobudzających	73	antagonista opioidowy	uzależnienie od alkoholu/leków	naltrekson depot	192 do 384 mg	Drug Abuse Sciences
		antagonista opioidowy	uzależnienie od opiatów/alkoholu	naltrekson mikrokapsułki depot		Biotek
układ aminokwasów pobudzających	74	agonista opioidowy	lęk	siramisine	nieznane	Lundbeck/Forest
		agonista opioidowy	uzależnienie kokainowe	cyklazocyna		National Institute on Drug Abuse
		agonista opioidowy	schizofrenia	E-5842		Esteve
układ enzymatyczny	75	inhibitor PDE 4	depresja	ND1251		Neuro3d
		inhibitor PDE 4	choroba Alzheimera	MEM 1917 (R1497)		Roche/Memory Pharm
		inhibitor PDE 4	depresja	MEM 1917 (R1497)		Roche/Memory Pharm
przeznaczony do użycia w układzie peptyderygicznym	76	peptyd	depresja	INN 00835	18 do 160 mg dziennie	Innapharma
		peptyd	autyzm	sekretyna	0,2 do 0,4 mg dziennie	Repligen
		peptyd	zaburzenia seksualne kobiet	PT-141		Palatin Technologies
		peptide	choroba Alzheimera	białko amyloidowe struktura beta		Serono
układ enzymatyczny	77	inhibitor fosoflipazy A 2 z aktywnością hamowania kaspazy	depresja	LAX-101c	nieznane	Laxdale
		inhibitor fosoflipazy A 2 z aktywnością hamowania kaspazy	depresja (zaburzenie dwubiegunowe)	LAX-101c		Laxdale
		inhibitor fosoflipazy A 2 z aktywnością hamowania kaspazy	schizofrenia	LAX-101c		Laxdale
Nukleozydy	78	prolek urydyny	depresja (zaburzenie dwubiegunowe)	RG2133 (triacetylowrydyna)	nieznane	Repligen
układ wydzielania wewnętrznego	79	prostaglandyna E1	zaburzenia seksualne kobiet	alprostadił żel	50 do 300 ml lub mg na podanie	VIVUS
		prostaglandyna E1	zaburzenia seksualne kobiet	alprostadił krem		NexMed
układ neurotropowy	80	chroni neurony dopaminergiczne i cholinergiczne	choroba Alzheimera	SR 57667	nieznane	Sanofi-Synthelabo
układ aminokwasów pobudzających	81	psychostymulant	ADHD	modafinil	200 do 600 mg dziennie	Cephalon

		psychostymulant	ADHD	SPD 503	nieznane	Shire Pharmaceutical Development
		psychostymulant	nadmierna senność	R-modafinil		Cephalon
		psychostymulant	uzależnienie kokainowe	modafinil		National Institute on Drug Abuse
przeznaczony do użycia w układzie monoaminergicznym	82	RIMA	depresja/lęk	moklobemid		Roche
		RIMA	depresja/lęk	toloksaton		Sanofi-Synthelabo
		RIMA	depresja/lęk	befloksaton		Sanofi-Synthelabo
		RIMA	depresja	karoksazon F16654	10 mg dziennie	Farmitalia
		RIMA	depresja/lęk	cymoksaton		MD
		RIMA	depresja/lęk	RS 8359		Sankyo

GRUPA FARMAKOLOGICZNA (ZOBACZ OBJAŚNIENIA PONIŻEJ)	nr PROF.	PROFIL FARMAKOLOGICZNY	GLÓWNE WSKAZANIA	ZWIĄZEK	ZAKRES DAWEK	KONCERN
inne/nieznane	83	modulacja SCT-11	depresja	SNEC-2		Synaptic
przeznaczony do użycia w układzie monoaminergicznym	a	SDA	schizofrenia	kwetiapina		AstraZeneca
		SDA	schizofrenia	arypiprazol		Bristol-Myers Squibb
		SDA	schizofrenia	risperidon		Johnson&Johnson Pharmaceuticals
		SDA	schizofrenia	zotepina		Knoll/BASF
		SDA	schizofrenia	olanzapina		Lilly
		SDA	schizofrenia	klozapina		Novartis Pharmaceuticals
		SDA	schizofrenia	ziprasidon		Pfizer
		SDA	depresja (zaburzenia dwubiegunowe)	olanzapina		Eli Lilly
		SDA	schizofrenia	perospiron	nieznane	Sumitomo
		SDA	schizofrenia	blonanseryna	nieznane	Almirall Prodesfarma
		SDA	choroba Alzheimera	olanzapina		Eli Lilly
		SDA	choroba Alzheimera	arypiprazol		Bristol-Myers Squibb
		SDA	schizofrenia	fumaran kwetiapiny (granulat)		AstraZeneca
		SDA	schizofrenia	fumaran kwetiapiny (podtrzymywane uwalnianie)		AstraZeneca
		SDA	schizofrenia	paliperidon	3 do 15 mg dziennie	Johnson&Johnson Pharmaceuticals
		SDA	schizofrenia	sertindol	12 do 24 mg dziennie	Lundbeck
		SDA	schizofrenia	iloperidon		Novartis Pharmaceuticals
		SDA	schizofrenia	asanapina	10 mg dziennie	Organon
		SDA	schizofrenia	SI 91.0177	nieznane	Sanofi-Synthelabo
		SDA	schizofrenia	bifeprunoks	nieznane	Solvay
		SDA	schizofrenia	okaperidon		Neuro3d
		SDA	schizofrenia	SM-13496		Sumitomo
		SDA	schizofrenia	LU 31-131		Lundbeck
		SDA	schizofrenia	BSF-190555	?	
		SDA	schizofrenia	S-18327		Servier
przeznaczony do użycia w układzie monoaminergicznym	85	SDRI	depresja/lęk	bazinapryna		Sanofi-Synthelabo
przeznaczony do użycia w układzie monoaminergicznym	86	agonista wtórnego przekaźnika beta	depresja/lęk	rolipram	1,5 do 3 mg dziennie	Schering
		agonista wtórnego przekaźnika beta	depresja/lęk	SR 57227		Sanofi-Synthelabo
		agonista wtórnego przekaźnika beta	depresja/lęk	epliwanseryna		Sanofi-Synthelabo
		agonista wtórnego przekaźnika beta	bezsenność	epliwanseryna		Sanofi-Synthelabo
układ wydzielania wewnętrznego	87	hormon sekretyny trzustkowej	lęk	RG1068	nieznane	Repligen
		hormon sekretyny trzustkowej	schizofrenia	RG1068	nieznane	Repligen
układ aminokwasów pobudzających	88	agonista receptora sigma	depresja/lęk	VPI-013 (znany również jako OPC-14523)	nieznane	Vela, Otsuka
		agonista receptora sigma	ADHD	PRX-00023		Predix
		agonista receptora sigma	lęk	PRX-00023		Predix
układ aminokwasów pobudzających	89	antagonista receptora sigma	depresja/lęk	EMD 68843	20 mg dziennie	EMD Pharmaceuticals

		antagonista receptora sigma	schizofrenia	SR 31742	nieznane	Sanofi-Synthelabo
przeznaczony do użycia w układzie monoaminergicznym	90	SNDR1	choroba Alzheimera	NS 2330	nieznane	Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals
		SNDR1	depresja/łęk	DOV 216,303	nieznane	DOV
		SNDR1	choroba Alzheimera	DOV 21,947		DOV
		SNDR1	depresja/łęk	DOV 21,947		DOV
		SNDR1	depresja/łęk	McN 5652		McNeil
przeznaczony do użycia w układzie monoaminergicznym	91	SNRI	depresja/łęk	milnacipran	50 do 200 mg dziennie	Pierre Fabre
		SNRI	depresja/łęk	nefazodon		Mead Johnson
		SNRI	depresja/łęk	amoksapina		Wyeth
		SNRI	depresja/łęk	wenlafaksyna	75 do 300 mg dziennie	Wyeth
		SNRI	depresja/łęk	duloksetyna	40 do 60 mg dziennie	Eli Lilly
		SNRI	ADHD	tomoksetyna	1,9mg/kg/dzień	Lilly
		SNRI	depresja/łęk	deswenlafaksyna	nieznane	Wyeth
		SNRI	depresja	talsupram		Lundbeck
		SNRI	depresja	talopram		Lundbeck/Wyeth
		SNRI	depresja	tandamina		Wyeth
		SNRI	depresja	LY 113,821		Lilly

GRUPA FARMAKOLOGICZNA (ZOBACZ OBJAŚNIENIA PONIŻEJ)	nr PROF.	PROFIL FARMAKOLOGICZNY	GLÓWNE WSKAZANIA	ZWIĄZEK	ZAKRES DAWEK	KONCERN
przeznaczony do użycia w układzie monoaminergicznym	92	SSRI	depresja/łęk	paroksetyna		GlaxoSmithKline
		SSRI	depresja/łęk	escitalopram	10 do 20 mg dziennie	Lundbeck/Forrest Laboratories
		SSRI	depresja/łęk	citalopram	10 do 40 mg dziennie	nie chroniony patentem
		SSRI	depresja/łęk	fluoksetyna		nie chroniona patentem
		SSRI	depresja/łęk	sertralina		Pfizer
		SSRI	łęk (OCD/fobia społeczna)	fluwoksamina, kontrolowane uwalnianie	100 do 300 mg dziennie	Solvay
		SSRI	depresja/łęk	litoksetyna		Sanofi-Synthelabo
		SSRI	depresja/łęk	femoksetyna		Ferrosan
		SSRI	depresja/łęk	ifoksetyna		Novartis Pharmaceuticals
		SSRI	depresja	VPI-013 (znany również jako OPC-14523)		Vela, Otsuka
		SSRI	depresja/łęk	EMD 88543		EMD Pharmaceuticals
		SSRI	depresja/łęk	ceriklamina		Jouveinal
		SSRI	depresja	Lu 35-138		Lundbeck
		SSRI	depresja/OCD/ból	LV 214.261		Lilly
		SSRI	depresja	LU AA 21-004		Lundbeck
		SSRI	depresja/łęk	cyjanodotiepina		?
		SSRI	depresja/łęk	ademetionina/S-adenozylometionina		Sampi-Gibipharma
		SSS	depresja/łęk	YM 992		Yamanouchi
przeznaczony do użycia w układzie peptydycznym	93	antagonista receptora substancji P (NK1)	depresja/łęk	aprepitant	40 do 160 mg dziennie	Merck
		antagonista receptora substancji P (NK1)	depresja/łęk	TAK-637		Takeda/Abbott
		antagonista receptora substancji P (NK1)	depresja/łęk	GW597599		GlaxoSmithKline
		antagonista receptora substancji P (NK1)	depresja/łęk	westipitant		GlaxoSmithKline
		antagonista receptora substancji P (NK1)	depresja/łęk	CP-122,721		Pfizer
		antagonista receptora substancji P (NK1)	depresja/łęk	R673		Roche
		antagonista receptora substancji P (NK1)	depresja/łęk	GW679769		GlaxoSmithKline
		antagonista receptora substancji P (NK1)	depresja/łęk	GW823296		GlaxoSmithKline

		antagonista receptora substancji P (NK1)	depresja/lęk	679769		GlaxoSmithKline
		antagonista receptora substancji P (NK1)	depresja/lęk	823296		GlaxoSmithKline
inne/nieznane	94	sulfonamid	mania	zonisamid	100 do 600 mg dziennie	Elan Pharmaceuticals
przeźnaczność w układzie peptyderygicznym	95	antagoniści tachykininy	depresja/lęk	SR-48968	nieznane	Sanofi-Synthelabo
inne/nieznane	96	nieznane	choroba Alzheimera	DP 543	nieznane	Bristol-Myers Squibb
		nieznane	depresja	R228060 (YKP-10A)	nieznane	Johnson&Johnson Pharmaceuticals
		nieznane	choroba Parkinsona	palanpanel	nieznane	IVAX
		nieznane	zespół przedmiesiączkowy	ORG 39479/PH80	nieznane	Organom
		nieznane	depresja	ORG 34167		Organom
		nieznane	depresja	CJ-017,493		Pfizer
układ wydzielania wewnętrznego	97	antagonista V1B	depresja/lęk	SSR149415		Pfizer
układ aminokwasów hamujących	98	modulator	depresja/lęk	pregabalin	50 do 600 mg dziennie	Pfizer
		modulator	ból	pregabalin	50 do 600 mg dziennie	Pfizer
		modulator	ból	PD-200,390		Pfizer
inne/nieznane	99	vomeropherin	lęk, nagły	PH94B		Pherin Pharmaceuticals

Przykłady

Przykład 1: mierzenie wartości pKi badanych związków

[0130] W tabeli 1, wartości pKi badanych związków podane są dla każdego spośród receptorów dopaminy, receptorów 5-HT, receptorów adrenergicznych i receptora histaminowego 1. Powinowactwo badanych związków do odpowiednich receptorów było badane zgodnie z konwencjonalnymi procedurami znanymi w tej dziedzinie.

[0131] Wskazanie „0” oznacza, że nie stwierdzono powinowactwa między badanym związkiem a receptorem.

[0132] Kolumny ukazujące wartości pKi dla receptora D4 i 5-HT2A są zaznaczone na ciemnoszaro. Wartości pKi pomiędzy 8 i 9 i więcej są reprezentowane przez pola jasnoszare.

Przykład 2: trwające leczenie pipamperonem-citalopramem w głębokiej depresji: badanie kliniczne nad okresami leczenia placebo i kontrolowanym czynnym lekiem.

[0133] Tabela 2 ukazuje leczenie pipamperonem-citalopramem w głębokiej depresji: badanie kliniczne nad okresami leczenia placebo i kontrolowanym czynnym lekiem.

Grupa Pic-Aktywna / Dzień 0 reprezentuje grupę otrzymującą citalopram 10 mg, dwa razy dziennie, począwszy od pierwszego (Dzień 0) aktywnego dnia leczenia w badaniu klinicznym. Ten schemat podawania jest również określony jako monoterapia.

Grupa Pip - Aktywna / Dzień 0 reprezentuje grupę otrzymującą kombinację 4 mg pipamperonu i 1 mg citalopramu, dwa razy dziennie, począwszy od pierwszego (Dzień 0) aktywnego dnia leczenia w badaniu klinicznym. Ten schemat podawania jest również określony jako nie dotychczasowa terapia skojarzona.

Grupa Pip - Aktywna / Dzień 4 reprezentuje grupę otrzymującą 4 mg pipamperonu, dwa razy dziennie, począwszy od dnia pierwszego (Dzień 0) aktywnego leczenia w badaniu klinicznym, a następnie leczenie skojarzone 4 mg pipamperonu i 10 mg citalopramu, dwa razy dziennie, począwszy od dnia piątego (Dzień 4) aktywnego leczenia w badaniu klinicznym. Ten schemat podawania jest również wskazany jako przyszła terapia skojarzona począwszy od dnia 4 aktywnego leczenia.

Grupa Pip - Aktywna / Dzień 7 reprezentuje grupę otrzymującą 4 mg pipamperonu, dwa razy dziennie, począwszy od dnia pierwszego (Dzień 0) aktywnego leczenia w badaniu klinicznym, a następnie leczenie skojarzone 4 mg pipamperonu i 10 mg citalopramu, dwa razy dziennie, począwszy od dnia ósmego (Dzień 7) aktywnego leczenia w badaniu klinicznym. Ten schemat podawania jest również wskazany jako przyszła terapia skojarzona począwszy od dnia 7 aktywnego leczenia.

[0134] Wszystkie osoby są również poddawane wstępnemu leczeniu placebo (PLC) w czasie około 7 dni przed rozpoczęciem aktywnego leczenia.

[0135] W czasie wizyt codziennych (D), cotygodniowych (W) lub comiesięcznych (M) mierzonych jest kilka parametrów. Przez NECT należy rozumieć: neuronalne badanie kliniczne E = Vesalius Expert development dla tego badania, które obejmuje podstawowe pomiary:

- kryteria włączenia i wyłączenia
- ocena statusu funkcjonalnego
- wywiad lekarski
- oznaki i objawy (wstępnego) leczenia
- zasady DSM-IV diagnozy i skuteczności
- HDRS-28 (Hamilton Depression Rating Scale - 28 pozycji)

- Zużycie środków medycznych
- Leki przed badaniem i stosowane jednocześnie
- Podawanie leków
- (poważne) działania niepożądane
- zakwalifikowanie do ostrej i przedłużonej fazy badania
- prawidłowy przebieg badania

Przykład 3: skojarzone leczenie pipamperonem-citalopramem: terapeutyczne zastosowanie w głębokiej depresji

Cel

[0136] Pipamperon (1'-[3-p-fluorobenzoilo)propylo]-[1,4'-bipiperodyno]-4'-karboksamid, składnik czynny Dipiperonu (Janssen-Cilag B.V.) podawany pacjentom w dawce w zakresie od 8 do 12 mg jest zastrzeżony ze względu na swoje specyficzne właściwości farmakologiczne jako środek wspomagający działanie przeciwdepresyjne selektywnego inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny, citalopram. Korzystnie, pipamperon jest podawany codziennie na co najmniej 4-5 dni przed podaniem leku przeciwdepresyjnego. Mechanizm wzmacniania przez pipamperon ma związek z (i) selektywnym powinowactwem do receptora dopaminy 4 (D4) z wartościami pKi równymi lub wyższymi niż 8 w odniesieniu do receptora D4 i mniejszymi niż 8 w odniesieniu do innych receptorów dopaminowych i (ii) z selektywnym powinowactwem do receptora 5-HT2A z wartościami pKi równymi lub wyższymi niż 8 w odniesieniu do receptora 5-HT2A i mniejszymi niż 8 w odniesieniu do innych receptorów 5HT. To współ-naturalistyczne badanie otwarte badało skuteczność i tolerancję leczenia skojarzonego pipamperonem - citalopramem 4 pacjentów z głęboką depresją.

Szczegóły

[0137] Projekt badania: współ-naturalistyczne tj. obejmujące każdego 'prawdziwego' pacjenta w leczeniu ambulatoryjnym lecz bez jednoczesnego stosowania stabilizatorów nastroju, otwarte

Kontrola: brak

Faza: Faza IIa - wstępne badanie dowodowe

Umiejscowienie: Belgia - Centrum Badawcze ANIMA, Alken

Punkty końcowe: ocena wyników skali, Hamilton Depression Rating Scale 17 punktów, redukcja, odpowiedź, remisja

Lek: wyłączenie stabilizatorów nastroju, antypsychotyków (typowych i atypowych) i innych antydepresantów

Uczestnicy

[0138]

Typ	Numer	Płeć	Wiek
Pacjenci	23	10 mężczyzn & 13 kobiet	23-80 (średnia 47) lat

[0139] Charakterystyka: pacjenci z głęboką depresją według kryteriów DSM-IV bez lub z przewlekłym przebiegiem i stanem oporności na leczenie odnośnie innego SSRI niż citalopram.

Leczenie

Wspomagające PIP-CIT¹: citalopram od dnia minus 60-20 - pipamperon od dnia 0

[0140]

Leki/leczenie	Dawka	Forma	Częstotliwość	Czas trwania
Pipamperon ¹	+Pip.:8-12	podania	2 x dz. (bid)	8 tygodni
Citalopram ¹	mg/dzień - Cit.:20-40 mg/dzień	PO		

1. Dawkowanie Pipamperonu (Pip) i Citalopramu (Cit) było dostosowane do odpowiedzi klinicznej

Trwające PIP-CIT¹ 1-5: pipamperon od dnia 0 - cital od dnia 1-5

[0141]

Leki/leczenie	Dawka	Droga	Częstotliwość	Czas trwania
Pipamperon ¹	+Pip.:8-12	podania	2 x dz.	8 tygodni
Citalopram ¹	mg/dzień	PO		
	- Cit.:20-40			
	mg/dzień			
1. Dawkowanie Pipamperon (Pip) i Citalopram (Cit) było dostosowane do odpowiedzi klinicznej				

[0142] Trwające PIP-CIT¹ 6-8: pipamperon od dnia 0 - citalopram od dnia 6-8

Leki/leczenie	Dawka	Droga	Częstotliwość	Czas trwania
Pipamperon ¹	+Pip.:8-12	podania	2 x dz.	8 tygodni
Citalopram ¹	mg/dzień	PO		
	- Cit.:20-40			
	mg/dzień			
1. Dawkowanie Pipamperon (Pip) i Citalopram (Cit) dostosowane do odpowiedzi klinicznej				

Wyniki

[0143]

	PIP-CIT wspomagające	PIP-CIT trwające	
Przeciętnie zastosowanie leczenie	Po 20-60 dniach (średnio 33)	1-5 dni (średnio 4)	6-8 dni (średnio 7) (n=3)
		(n=5)	(n=15)
Pipamperon	9 mg/dzień	10 mg/dzień	11 mg/dzień
Citalopram	30 mg/dzień	26 mg/dzień	30 mg/dzień
Wyniki skali depresji			
Wyniki w skali depresji			
HDRS 17-pozycji na początku	29	23	28
Punkt końcowy (8 tygodni)	-25 (+8/-9)	-18 (+8/-8)	-17 (+17/-17)
zmniejszenie w 8 tygodniu	86 (+14/-12)	80 (+20/-30)	61 (+39/-61)
% redukcji w 8 tygodniu	5 (100%)	15 (100%)	2 (67%)
odpowiedź w 8 tygodniu	4 (80%)	10 (67%)	1 (33%)
remisja w 8 tygodniu			

Odpowiedź = $\geq 50\%$ redukcji w HDRS 17 pozycji
Remisja = HDRS 17 pozycji wynik < 8

[0144] W szczególności, uzyskane wyniki są wysoce istotne, ponieważ zmienność w każdej grupie jest rozłożona równomiernie wokół średniej wartości.

Leczenie wspomagające PIP-CIT „add-on”

[0145] Fig. 1 schematycznie ukazuje leczenie wspomagające pipamperonem 8-12 (średnia 9) mg (dwa razy dziennie) po leczeniu citalopramem 10-20 (średnio 30) mg (dwa razy dziennie) przez 20-60 dni (średnio 33) (PIPCIT ADD-ON) z HDRS-17. Całkowity wynik wynosi 29 na początku w porównaniu ze standardową skutecznością antydepresantów w badaniach klinicznych według Khana i wsp. (2000), w „Symptom Reduction and Suicide Risk in Patients Treated With Placebo in Antidepressant Clinical Trials” (Arch. Of General Psychiatry, Vol. 57, April 2000).

[0146] Fig. 2 schematycznie ukazuje zmianę HDRS-17 od wartości wyjściowej w leczeniu skojarzonym pipamperonem jako leczenie wspomagające w stosunku do citalopramu w stosunku do SNRI (duloksetyna) w głębokiej depresji. Leczenie pipamperonem 8-12 (średnio 9 mg/dzień przez 20-60 dni (średnio 33 po leczeniu SSRI (n=5)). Leczenie SNRI (duloksetyna) obejmowało 40-120 mg/dzień (n=152) według Goldsteina i wsp. (Clin. Psychiatry, w druku).

[0147] Fig. 3 schematycznie ukazuje częstość remisji (HDRS-17 ≤ 7) w leczeniu skojarzonym pipamperonem jako leczeniem wspomagającym w stosunku do citalopramu względem SNRI (wenlafaksyna) względem SSRI względem placebo w głębokiej depresji. Leczenie pipamperonem 8-12 (średnio 9 mg/dzień)

przez 20-60 dni (średnio 33) po leczeniu SSRI (n=5). Leczenie SNRI wenlafaksyną wykonane według meta-analizy Thase i wsp. (Br. J. Psychiatry (2001) 178: 234-241). Leczenie SSRI wykonane według meta-analizy Thase i wsp. (Br. J. Psychiatry (2001) 178: 234-241). Leczenie placebo według meta-analizy Thase i wsp. (Br. J. Psychiatry (2001) 178:234-241).

Leczenie trwające 1-5 PIP-CIT („fore-going”)

[0148] Fig. 4 schematycznie ukazuje trwające leczenie przez 1-5 dni (średnio 4) pipamperonem 8-12 (średnio 10) mg (dwa razy dziennie), a następnie leczenie skojarzone pipamperonem i citalopramem 20-50 (średnio 26) mg/dzień (dwa razy dziennie) (PIPCIT FG 1-5) w MDD (HDRS-17 w BL = 23) w porównaniu ze standardową skutecznością antydepresantów w badaniach klinicznych według Khana i wsp. (2000) w „Symptom Reduction and Suicide Risk in Patients Treated with Placebo in Antidepressant Clinical Trials” (Arch. of General Psychiatry, Vol. 57, April 2000).

[0149] Fig. 5 schematycznie ukazuje zmianę HDRS-17 w stosunku do wartości wyjściowej w leczeniu skojarzonym pipamperonem-citalopramem z następującym leczeniem przez 4 dni pipamperonem (10 mg/dzień) względem SNRI (duloksetyna) w głębokiej depresji. Leczenie terapią skojarzoną pipemperon-citalopram z pipamperonem 8-12 (średnio 10 mg/dzień) (dwa razy dziennie) 1-5 dni (średnio 4) przed leczeniem SSRI (n = 15). Leczenie SNRI (duloksetyna) wynosiło 40-120 mg/dzień (n=152) zgodnie z Goldsteinem i wsp. (Clin. Psychiatry, w druku).

[0150] Fig. 6 schematycznie ukazuje częstość remisji (HDRS-17 <=17) ze skojarzonym leczeniem pipamperonem z następującym

leczeniem przez 4 dni pipamperonem (10 mg/dzień) vs. SNRI (wenlafaksyna) w głębokiej depresji. Leczenie skojarzone pipamperonem-citalopramem odbywało się za pomocą pipamperonu 8-12 (średnio 10 mg/dzień) przez 1-5 dni (średnio 4) przed leczeniem SSRI (n = 5). Leczenie SNRI wenlafaksyna jest zgodne z meta-analizą Thase i wsp. (Br. J. Psychiatry (2001) 178:234- 241). Leczenie SSRI jest zgodne z meta-analizą Thase i wsp. (Br. J. Psychiatry (2001) 178: 234-241). Leczenie placebo według meta-analzy Thase i wsp. (Br. J. Psychiatry (2001) 178:234-241).

Leczenie trwające 6-8 PIP-CIT

[0151] Fig. 7 schematycznie ukazuje trwające leczenie przez 6-8 dni (średnio 7) pipamperonem 8-12 mg/dziennie (średnio 11) (dwa razy dziennie), a następnie leczenie skojarzone piaemperonem i citalopramem 20-40 mg/dzień (średnio 30) (dwa razy dziennie) (PIPCIT FG 6-8) w MDD głębokiej depresji (HDRS-17 i BL - 28) w porównaniu ze standardową skutecznością antydepresantów w badaniach klinicznych według Khana i wsp. (2000) w „Symptom Reduction and Suicide Risk in Patients Treated With Placebo in Antidepressant Clinical Trials” (Arch. of General Psychiatry, Vol. 57, April 2000).

[0152] Fig. 8 schematycznie ukazuje zmianę HDRS-17 w stosunku do wartości wyjściowej w leczeniu skojarzonym pipamperonem-citalopramem z następującym leczeniem przez 7 dni pipemaperonem (11 mg/dzień) względem SNRI (duloksetyna) w głębokiej depresji. Leczenie skojarzone pipamperonem-citalopramem w pipamepronem 8-12 (średnio 11 mg/dzień) (dwa

razu dziennie) 6-8 dni (średnio 7) przed leczeniem SSRI (n=3). SNRI (duloksetyna) wynosiło 4-120 mg/dzień (n=152) zgodnie z Goldsteinem i wsp. (Clin. Psychiatri, w druku).

Porównanie leczenia wspomagającego i trwającego

[0153] Fig. 9 schematycznie ukazuje porównanie pomiędzy leczeniem „trwającym” i „wspomagającym” pipamperonem (8-12 mg/dzień; dwa razy dziennie) i citalopramem (20-40 mg/dzień; dwa razy dziennie) w MDD w porównaniu ze standardową skutecznością antydepresantów w badaniach klinicznych według Khana i wsp. (2000) w „Symptom Reduction and Suicide Risk in Patients Treated With Placebo in Antidepressant Clinical Trials” (Arch. of General Psychiatry, Vol. 57, April 2000).

[0154] Fig. 10 schematycznie ukazuje porównanie pomiędzy leczeniem trwającym i wspomagającym. W szczególności ukazana jest zmiana HDRS-17 w stosunku do wartości wyjściowej pomiędzy leczeniem „trwającym” a „wspomagającym” pipemperonem (8-12 mg/dzień) i citalopramem (20-40 mg/dzień; dwa razy dziennie) w porównaniu z SNRI duloksetyną w głębokiej depresji. Leczenie citalopramem (20-40 mg/dzień; dwa razy dziennie) ukazane jest w porównaniu z SNRI duloksetyną w głębokiej depresji. Leczenie skojarzone pipamperonem jako dodatkiem do citalopramu z pipamperonem 8-12 mg/dzień (średnio 9 mg/dzień) 20-60 dni (średnio 33) po leczeniu SSRI (n=5). Leczenie skojarzone pipamperonem-citalopramem z pipamperonem 8-12 mg/dzień (średnio 10 mg/dzień; dwa razy dziennie) 1-5 dni (średnio 4 dni) przed leczeniem SSRI (n=15). Leczenie SNRI duloksetyną wynosiło 40-120 mg/dzień

(n=152) zgodnie z Goldsteinem i wsp. (Clin. Psychiatri, w druku).

[0155] Fig. 11 schematycznie ukazuje częstość remisji (HDRS-17 \leq 7) w porównaniu z trwającym i wspomagającym leczeniem pipamperonem (8-12 mg/dzień; dwa razy dziennie) i citalopramem (20-40 mg/dzień) w porównaniu z SNRI wenlafaksyna w głębokiej depresji. Leczenie skojarzone pipamperonem-citalopramem odbywało się za pomocą pipamperonu 8-12 (średnio 10 mg/dzień) przez 1-5 dni (średnio 4) przed leczeniem SSRI (n = 15). Leczenie SNRI wenlafaksyna jest zgodne z meta-analizą Thase i wsp. (Br. J. Psychiatri (2001) 178:234- 241). Leczenie pipamperonem jako „dodatkiem” do citalopramu, za pomocą pipamperonu 8-12 (średnio 9 mg/dzień) przez 20-60 dni (średnio 33) po leczeniu SSRI (n = 5).

[0156] Analiza metodą „intension-to-treat /last-observation-carried-forward” wykazała wysoką skuteczność terapeutyczną według HDRS-17 we wszystkich leczonych grupach. Było to szczególnie istotne w grupie leczenia wspomagającego z powodu dłuższego leczenia aktywnym antydepresantem (+33 dni). Znaczny efekt terapeutyczny obserwowany w grupie „PIP-CIT 1-5” odnosi się do średniej dawki pipamperonu 10 mg na dzień i podawanej w czasie pierwszych 4 dni leczenia bez aktywnego antydepresantu wskazuje na wzmacniający efekt pipamperonu na SSRI citalopram przy maksymalnej a przez to niekonwencjonalnej małej dawce. Tylko pacjent 1 przerwał badania z powodu zaprzestania obserwacji.

Działania niepożądane

[0157]

Efekty uboczne (pacjenci)	PIP- wspomagające po 20-60 (średnio 33)	CIT podanie DNIACH (n=5)	PIP- trwające po DNI (średnio (n=15)	CIT 1-5 7) (n=3)	6-8 DNI (n=3)	(średnio)
Przerwanie leczenia stosownie do działania niepożądanego	0		0		0	
Układowo: organizm jako całość	0		0		0	
Centralny i obwodowy układ nerwowy	1 (20%)		4 (26,6%)		0	
Układ pokarmowy	1 (20%)		5 (33%)		2 (66,6%)	
Mięśnie szkieletowe	1 (20%)		3 (20%)		0	
Choroby psychiczne	0		0		0	
Układ oddechowy	0		1 (6,6%)		0	
Skóra i przydatki	1 (20%)		2 (13,3%)		1 (33,3%)	
Układ naczyniowy	0		1 (6,6%)		0	
Układ moczowy	0		1 (6,6%)		0	

[0158] Parametry laboratoryjne, EKG, masa ciała i oznaki życiowe nie były mierzone, ponieważ było to badanie naturalistyczne.

Ocena

Wynik

[0159] Skuteczność: trwające 4-dniowe leczenie skojarzone pipemaperonem 8-12 mg/dzień - citalopramem 20-40 mg/dzień jest porównywalne z leczeniem wspomagającym pipamperon-citalopram.

[0160] Skuteczność: trwające 4-dniowe leczenie skojarzone pipemaperonem 8-12 mg/dzień - citalopramem 20-40 mg/dzień jest skuteczniejsze niż trwające 7-dniowe leczenie skojarzone 8-12 mg/dzień -citalopram 20-40 mg/dzień.

[0161] Skuteczność: trwające 4-dniowe leczenie skojarzone pipemaperonem 8-12 mg/dzień - citalopram 20-40 mg/dzień jest skuteczniejsze niż znane leczenie antydepresantami SSRI.

Tolerancja

[0162] Tolerancja: trwające 4-dniowe leczenie jest porównywalne do 7-dniowego trwającego leczenia skojarzonego i jest porównywalne do leczenia wspomagającego pipamperon-citalopram.

[0163] Tolerancja: nie przerwano leczenia z powodu działań niepożądanych.

Wnioski z badania

[0164] Wykazano efekt wzmacniający pipamperonu w maksymalnie niekonwencjonalnie małej dawce na SSRI, ponieważ skuteczność leczenia wspomagającego i 4-dniowego leczenia skojarzonego „pipamperon 8-12 mg/dzień - citalopram 20-40 mg/dzień” jest w tym badaniu dwukrotnie większa niż znane działanie w leczeniu pacjentów z głęboką depresją.

[0165] Leczenie skojarzone pipamperon-citalopram jest ogólnie dobrze tolerowane przez pacjentów z depresją, tj. przynajmniej nie występowały specyficzne działania niepożądane na skutek dodania pipamperonu w dawkach stosowanych w tym badaniu.

Przykład 4: skojarzone leczenie pipamperonem-citalopramem: terapeutyczne zastosowanie w zaburzeniach obsesyjno-kompulsywnych (ang. OCD).

Cel

[0166] Pipamperon (1'-[3(p-fluorobenzoilo)propylo]-[1,4'-bipiperodyno]-4'-karboksamid, składnik czynny Dipiperonu (Janssen-Cilag B.V., podawany pacjentowi w dawce w zakresie od 8 do 12 mg jest zastrzeżony dzięki swoim specyficznym właściwościom farmakologicznym jako środek wzmacniający działanie selektywnego inhibitora wychwytu zwrotnego

serotoniny citalopramu w OCD. Korzystnie, pipamperon jest podawany codziennie co najmniej 4-5 dni przed podaniem antydepresantu. Mechanizm wzmacniania przez pipamperon ma związek z (i) selektywnym powinowactwem do receptora dopaminy 4 (D4) z wartością pK_i równą lub wyższą niż 8 względem receptora D4 i mniejszą niż 8 odnośnie innych receptorów dopaminy oraz (ii) selektywnym powinowactwem do receptora 5-HT_{2A} z wartością pK_i równą lub wyższą niż 8 odnośnie receptora 5-HT_{2A} i mniejszą niż 8 odnośnie innych receptorów 5HT. Pół-naturalistyczne otwarte badanie badało skuteczność i tolerancję leczenia skojarzonego pipamperon-citalopram pacjentów z OCD.

Szczegóły badania

[0167]

Projekt: pół-naturalistyczne tj. włączenie każdego „prawdziwego” pacjenta ambulatoryjnego bez jednoczesnego stosowania leków stabilizujących nastrój, otwarte

Kontrola: brak

Faza: faza IIa - wstępne udowodnienie tezy

Miejsce: Belgia - Centrum Badawcze ANIMA, Alken

Punkty końcowe: Ocena wyników na skali, Skala Obsesyjno-Kompulsywna Yale-Brown, redukcja, remisja

Lek: wyłączenie stabilizatorów nastroju, antypsychotyków (typowych i atypowych) i innych antydepresantów

Uczestnicy

[0168]

Typ	Numer	Płeć	Wiek
Pacjenci	7	1 mężczyzna & 7 kobiet	20-63 (średnio 33) lat

[0169] Charakterystyka: pacjenci wykazywali zaburzenie obsesyjno-kompulsywne według skali DSM-IV bez lub z przewlekłym przebiegiem i stan oporności na leczenie odnośnie innych SSRI niż citalopram.

Leczenie

Wspomagające PIP-CIT¹: citalopram od DNIA minus 730-60 - pipamperon od DNIA 0

[0170]

Leki/leczenie	Dawka	Droga	Częstotliwość	Czas trwania
Pipamperon ¹	+Pip.:8-16	podania	2 x dz.	12 tygodni
Citalopram ¹	mg/dzień	PO		
	- Cit.:30-80			
	mg/dzień			
1. Dawkowanie Pipamperon (Pip) i Citalopram (Cit) dostosowanie zgodnie z odpowiedzią kliniczną				

Trwające PIP-CIT¹4-6: pipamperon od DNIA 0 - citalopram od DNIA 4-6

[0171]

Leki/leczenie	Dawka	Droga	Częstotliwość	Czas trwania
Pipamperon ¹	+Pip.:8-16	podania	2 x dz.	12 tygodni
Citalopram ¹	mg/dzień	PO		
	- Cit.:30-80			
	mg/dzień			
1. Dawkowanie Pipamperon (Pip) i Citalopram (Cit) dostosowane zgodnie z odpowiedzią kliniczną				

Wyniki

[0172]

PIP-CIT wspomagające	
Po 730-60 DNIACH (średnio 241) (n=6) z Cit. 54 mg/dzień i Pip. 11mg/dzień	
	PIP- CIT trwające
	4-6 DNI (średnio 5) (n=2)
	Cit. 60 mg/dzień i Pip. 10 mg/dzień
Y- BOCS wyniki na początku	
Suma	31
Natręctwa myślowe	18
Kompulsje	13
Punkt końcowy (tydzień 12)	
Suma	15
zmniejszenie	-16 (+16/-11)
% redukcji	53
<u>Natręctwa myślowe</u>	
Suma	8
zmniejszenie	-10 (+9/-7)
% redukcji	57
<u>Kompulsje</u>	
Suma	7
zmniejszenie	-6 (+7/-6)
% redukcji	45
<u>% Remisji</u>	
YBOCS punkty ≤8	29
BOCS punkty ≤ 16	57

[0173] W szczególności, uzyskane wyniki są wysoce istotne, ponieważ zmienność w każdej grupie jest równomiernie rozłożona wokół średniej wartości.

[0174] Fig. 12 schematycznie ukazuje całkowity wynik Y-BOCS: leczenie „trwające” i „wspomagające” pipamperonem (8-15 mg/dzień; dwa razy dziennie) i citalopramem (30-80 mg/dzień; dwa razy dziennie) w porównaniu z SSRI fluwoksaminą w OCD. Leczenie skojarzone pipamperonem-citalopramem (n=7). Leczenie

fluwoksaminą (kontrolowane uwalnianie) średnio 271 mg/dzień (n = 253) według Hollandera i wsp. (2003).

[0175] Fig. 13 ukazuje schematycznie wynik obsesji Y-BOCS: leczenie „trwające” i „wspomagające” pipamperonem (8-15 mg/dzień; dwa razy dziennie) i citalopramem (30-80 mg/dzień) w porównaniu z SSRI fluwoksaminą w OCD. Leczenie skojarzone pipamepronem-citalopramem (n=7). Leczenie fluwoksaminą (kontrolowane uwalnianie) średnio 271 (n = 253) według Hollandera i wsp. (2003).

[0176] Fig. 14 schematycznie ukazuje wynik kompulsji Y-BOCS: leczenie „trwające” i „wspomagające” pipamperonem (8-16 mg/dzień; dwa razy dziennie) i citalopramem (30-80 mg/dzień) w porównaniu z SSRI fluwoksaminą w OCD. Leczenie skojarzone pipamepronem-citalopramem (n=7). Leczenie fluwoksaminą (kontrolowane uwalnianie) średnio 271 (n = 253) według Hollandera i wsp. (2003).

[0177] Analiza „zamiar-leczenia” / przeprowadzona ostatnia obserwacja wykazała wysoką skuteczność terapeutyczną według całkowitego wyniku Y-BOCS, wyników obsesji i kompulsji. To wskazuje na działanie wzmacniające pipamperonu na SSRI citalopram w maksymalnie i przez to niekonwencjonalnie małej dawce. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia.

Ocena

[0178] Skuteczność: leczenie skojarzone pipamperon 8-16 mg/dzień - citalopram 30-80 mg/dzień > znane w terapii związku skuteczne wobec OCD (Hollander E, Koran LM, Goodman WK, Greist JH, Ninan PT i wsp. A double-blind, placebo-(continued) controlled study of the efficacy and safety of controlled-release fluvoxamine in patients with obsessive-compulsive disorder. Journal of Clinical Psychiatry 64: 640-

647, Jun 2003 Mount Sinai School of Medicine, New York, New York, USA, Solvay Pharmaceuticals Inc., Marietta, Georgia, USA).

Wnioski z badania

[0179] Wykazano wzmacniające działanie pipamperonu w maksymalnie małych niekonwencjonalnych dawkach na SSRI, ponieważ skuteczność skojarzonego leczenia „wspomagającego” i „trwającego” pipamperonem 8-15 mg/dzień - citalopramem 3-80 mg/dzień jest w tym badaniu dwa razy większa niż leczenie znane w terapii dla pacjentów z zaburzeniem obsesyjno-kompulsywnym.

Przykład 5: leczenie skojarzone pipamperonem-citalopramem: zastosowanie terapeutyczne w atakach paniki

Cel

[0180] Wstępna ocena leczenia „trwającego” i „wspomagającego” pipamperonem i citalopramem w porównaniu z SSRI w atakach paniki.

Wyniki

[0181] Wyniki są ukazane na Fig. 15. Fig. 15 schematycznie ukazuje wynik nasilenia CGI: leczenie „trwające” i „wspomagające” pipamperonem (8 mg/dzień; dwa razy dziennie) i citalopramem (20-40 mg/dzień; dwa razy dziennie) w porównaniu z SSRI w atakach paniki. Leczenie skojarzone pipamperonem-citalopramem (n=3). Leczenie paroksetyną według Journal of Clinical Psychiatri (2004) 65: 405-413. Leczenie sertralina według Journal of Clinical Psychiatri (2004) 65: 405-413.

Wnioski

[0182] W szczególności, pomimo, że stosowano małą grupę badaną (n = 3) rozkład wokół średniej jest dobry. Dalej

stanie się jasne z Fig. 15, że efekt leczenia skojarzonego pipamperonem i citalopramem jest dwa razy lepszy niż leczenie standardowe paroksetyną i sertralina.

Przykład 6: proces POC przy głębokiej depresji

[0183] Założenie: leczenie skojarzone wysoce selektywnym antagonistą 5-HT_{2A/D4} pipamperonu wraz z:

- związkami aktywnymi wobec transmittera aminokwasu, transmittera peptyderygicznego, transmittera adenozyiny, układu hormonalnego i /lub enzymatycznego;
- przyjęciem w czasie 4 dni leczenia pipamperonem;
- dawką pipamperonu 12 mg/dzień

[0184] Cele: wykazanie, że ta terapia skojarzona wykazuje:

- możliwość stania się standardowym leczeniem depresji poprzez wykazywanie wartości dodanej w redukowaniu całkowitego wyniku Hamilton Depression Rating Scale - 17 pozycji (HDRS-17) po 8 tygodniach leczenia z co najmniej 20% większym efektem niż osiągnięty za pomocą konwencjonalnych znanych antydepresantów tj. 60% do 40%. To oznacza dodaną średnią połowiczną remisję 5 punktów w całkowitym wyniku HDRS-17 i przez to jest bardzo istotne, ponieważ średnia różnica we wszystkich ostatnich badaniach klinicznych między placebo i leczeniem aktywnym wynosi 2,5;
- znacznie bardziej przedłużony efekt terapeutyczny niż konwencjonalna monoterapia poprzez zapobieganie znacznie większej ilości nawrotów w czasie 48 tygodni po leczeniu ostrym; i /lub

- całkowicie neutralny profil bezpieczeństwa np. nie występuje więcej działań niepożądanych przy terapii skojarzonej niż przy monoterapii w leczeniu skojarzonym zastosowanym antydepresantem.

[0185] Proces: następujące zróżnicowane etapy były zastosowane, aby osiągnąć te cele (patrz również tabele 3 i 4):

(1) naturalistyczne otwarte badanie ($n \geq 20$) na populacji chorych na depresję z normalną zmiennością wywiadu lekarskiego i psychiatrycznego, przebieg depresji, wcześniejsza i współistniejąca terapia dopuszczająca złoty standard antydepresanta citalopramu 20-40 mg/dzień i dawki 8-12 mg/dzień pipamperonu w trwającym zastosowaniu wspomagające.

(2) 16-tygodniowe kontrolowane placebo randomizowane badanie o czterech ramionach, z których każde obejmuje 36 pacjentów z głęboką depresją z przyjmowaniem:

- od dnia 0: placebo lub 10 mg/dzień pipamperonu (PIP) lub aktywny związek antydepresyjny lub kombinację dwóch poprzednich;
- od dnia 4: placebo lub 10 mg/dzień pipamperonu skojarzonego z aktywnym związkiem antydepresyjnym lub aktywnym związkiem antydepresyjnym bez pipamperonu.

Poprzez włączenie rygorystycznych grup kontrolnych (placebo i aktywny związek porównawczy; patrz tabele 3 i 4) to badanie kliniczne jest oceniane jako dowód tezy dodanej wartości leczenia skojarzonego i trwającego, z uwagi na włączenie/wyłączenie:

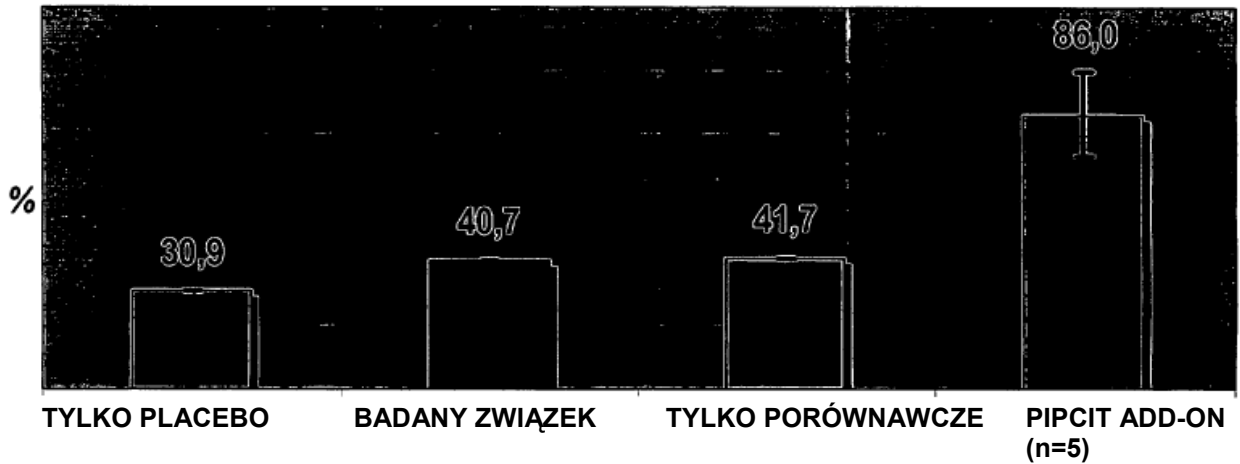
- badania negatywnego tj. brak znaczącej różnicy między placebo i aktywnym leczeniem ze związkiem porównywanym;
- badanie nieudane tj. brak znaczącej różnicy między leczeniem aktywnym i badaniem tj. skojarzonym.

(3) aktywne kontrolowane randomizowane badanie zapobiegające nawrotowi po badaniu POC w czasie kolejnych 36 tygodni z trzema grupami, każda po 36 pacjentów zaprojektowane wskutek:

- kontynuacji aktywnej monoterapii;
- randomizowania pacjentów z terapii skojarzonej w grupie aktywnej monoterapii i przy kontynuacji leczenia skojarzonego.

Leczenie wspomagające pipamperonem: 8-12 (średnio 9) mg (dwa razy dziennie) po leczeniu citalopramem 10-20 (średnio 30) mg (dwa razy dziennie) przez 20-30 (średnio 33) dni (PIPIT ADD-ON) z HDRS-17, Całkowity wynik wynosi 29 przy poziomie podstawowym w MDD, w porównaniu ze *standardową wydajnością antydepresantów w badaniach klinicznych**

OBNIŻENIE HDRS-17 W CIĄGU 8 TYGODNI W MDD



Khan i wsp. (2000), w „Symptom Reduction and Suicide Risk in Patients Treated With Placebo in Antidepressant Clinical Trials” (Arch. Of General Psychiatry, Vol. 57, April 2000).

Fig. 1

Zmiana HDRS-17 od wartości wyjściowej w leczeniu skojarzonym pipamperonem jako leczenie wspomagające w stosunku do citalopramu w stosunku do SNRI (duloksetyna) w głębokiej depresji.

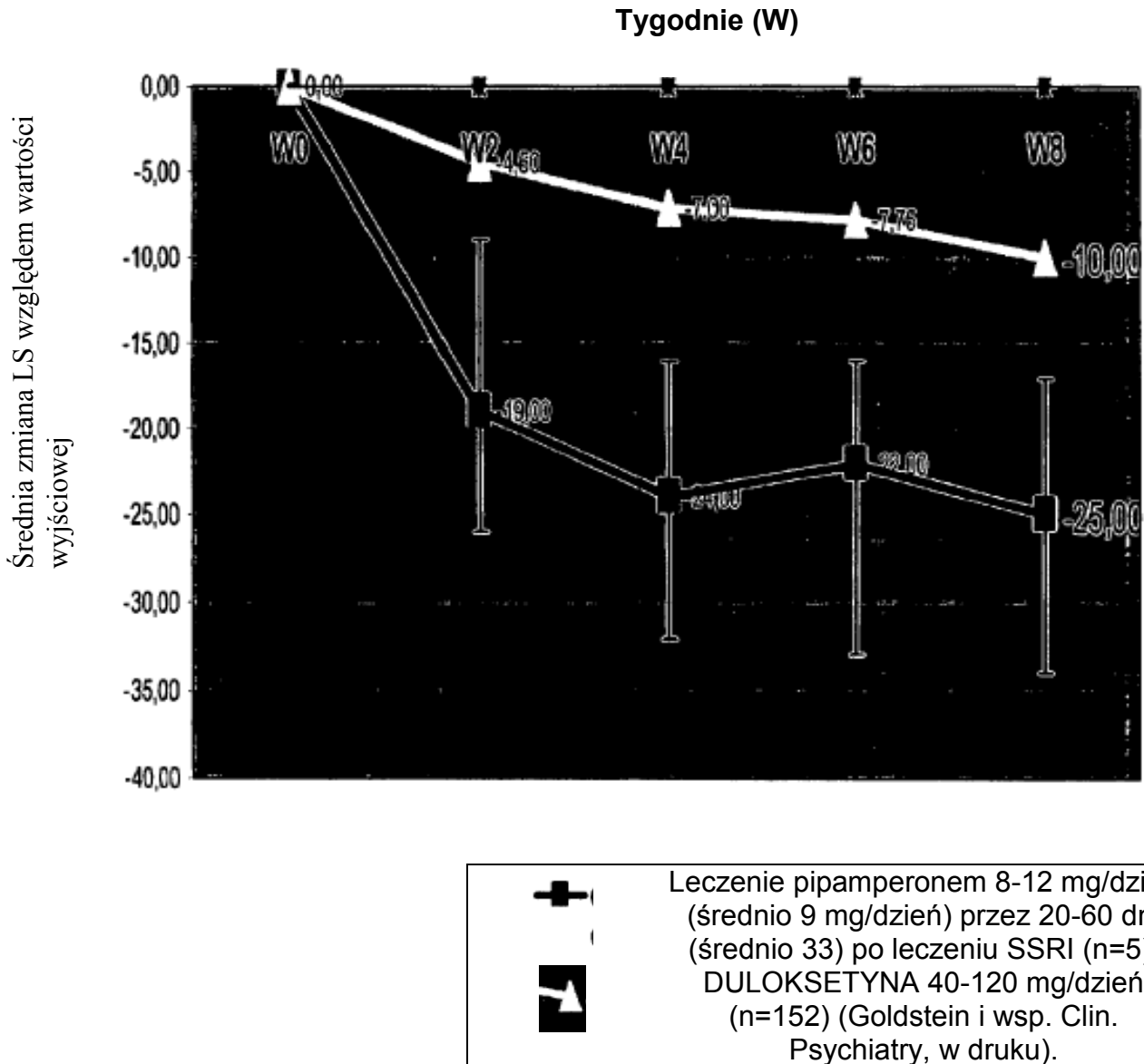


Fig. 2

Częstość remisji (HDRS-17 ≤ 7) w leczeniu skojarzonym pipamperonem jako leczeniem wspomagającym w stosunku do citalopramu względem SNRI (wenlafaksyna) względem SSRI względem placebo w głębokiej depresji.

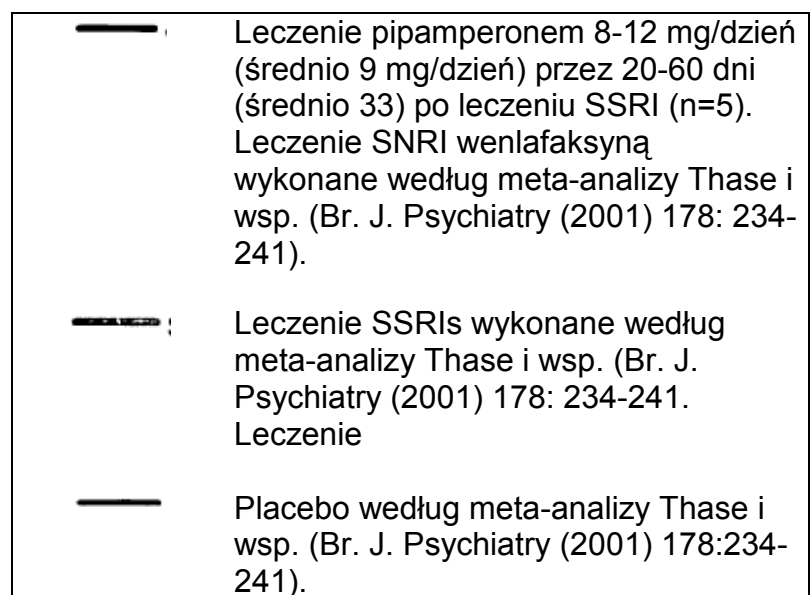
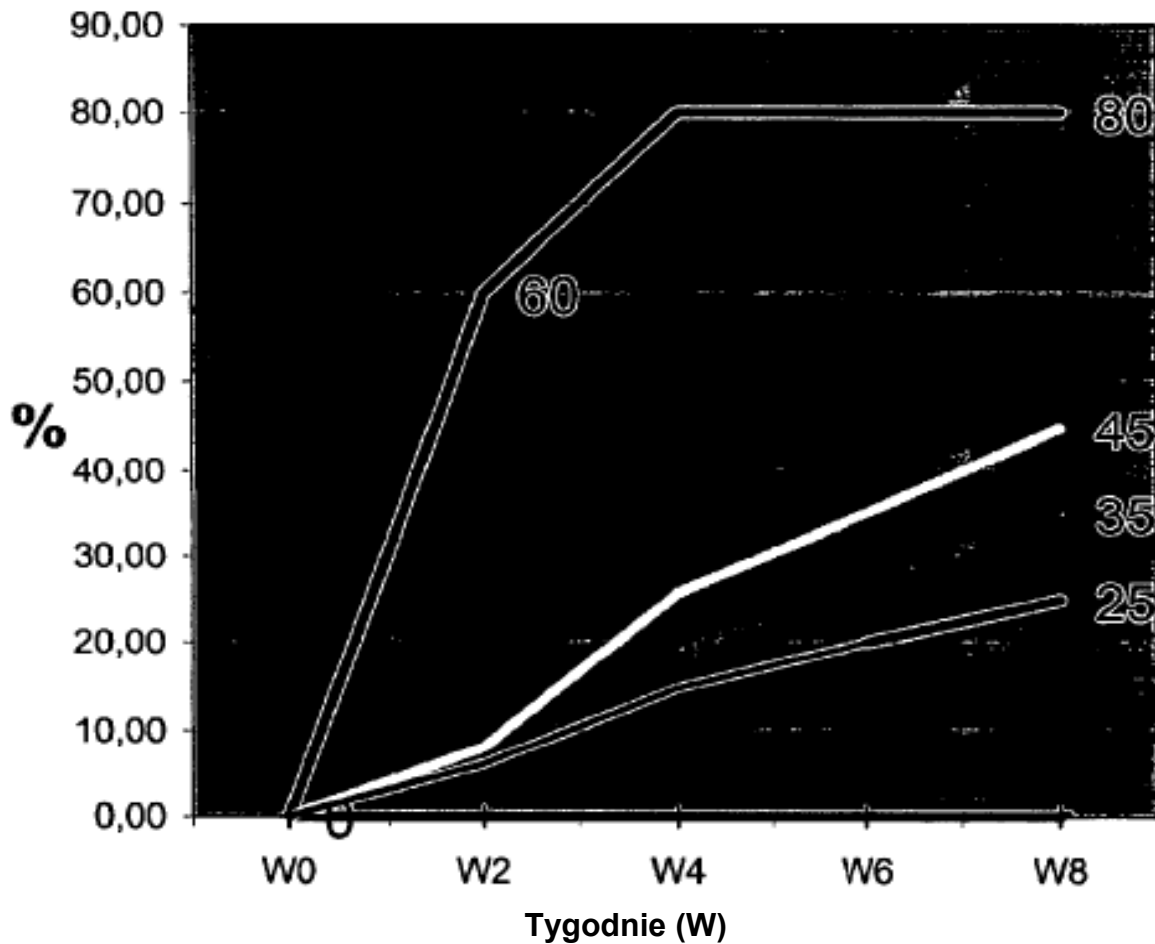
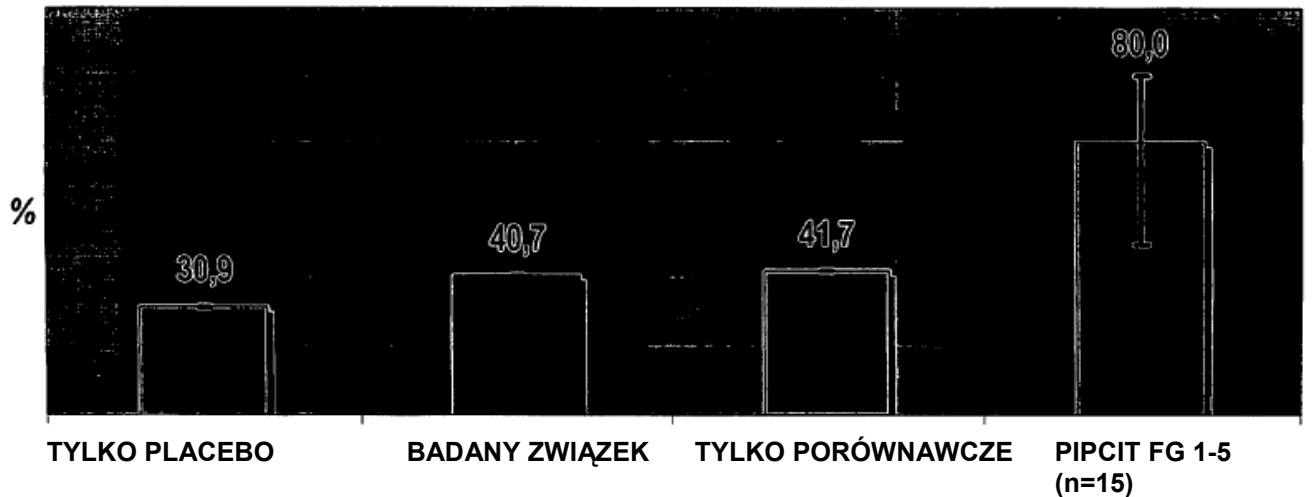


Fig. 3

Trwające leczenie przez 1-5 dni (średnio 4) pipamperonem 8-12 (średnio 10) mg (dwa razy dziennie), a następnie leczenie skojarzone pipamperonem i citalopramem 20-50 (średnio 26) mg/dzień (dwa razy dziennie) (PIPIT FG 1-5) w MDD (HDRS-17 w BL = 23) w porównaniu ze standardową skutecznością antydepresantów w badaniach klinicznych*

OBNIŻENIE HDRS-17 W CIĄGU 8 TYGODNI W MDD



Khan i wsp. (2000), w „Symptom Reduction and Suicide Risk in Patients Treated With Placebo in Antidepressant Clinical Trials” (Arch. Of General Psychiatry, Vol. 57, April 2000).

Fig. 4

Zmiana HDRS-17 w stosunku do wartości wyjściowej w leczeniu skojarzonym pipamperonem-citalopramem z następującym leczeniem przez 4 dni pipamperonem (10 mg/dzień) względem SNRI (duloksetyna) w głębokiej depresji.

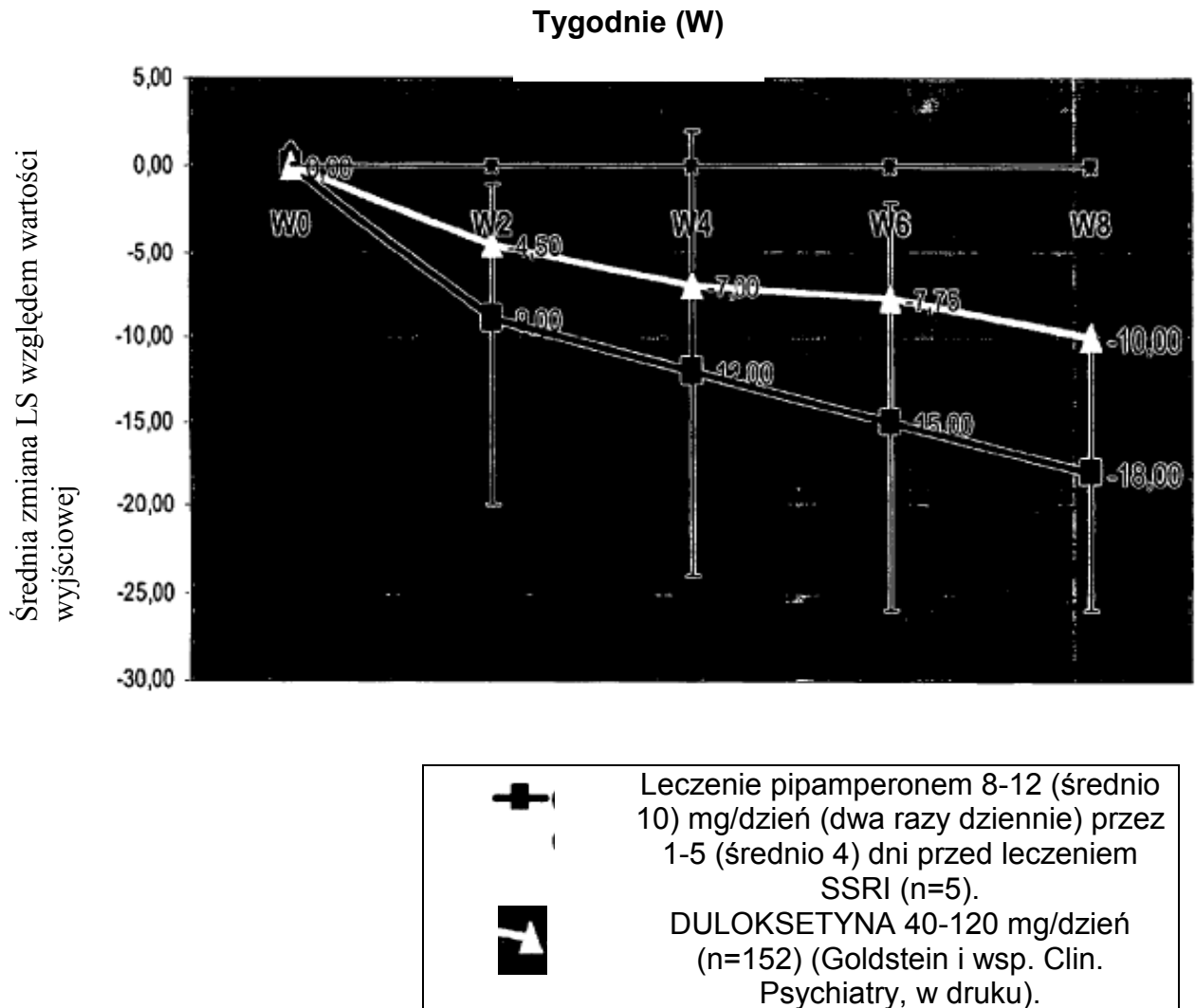
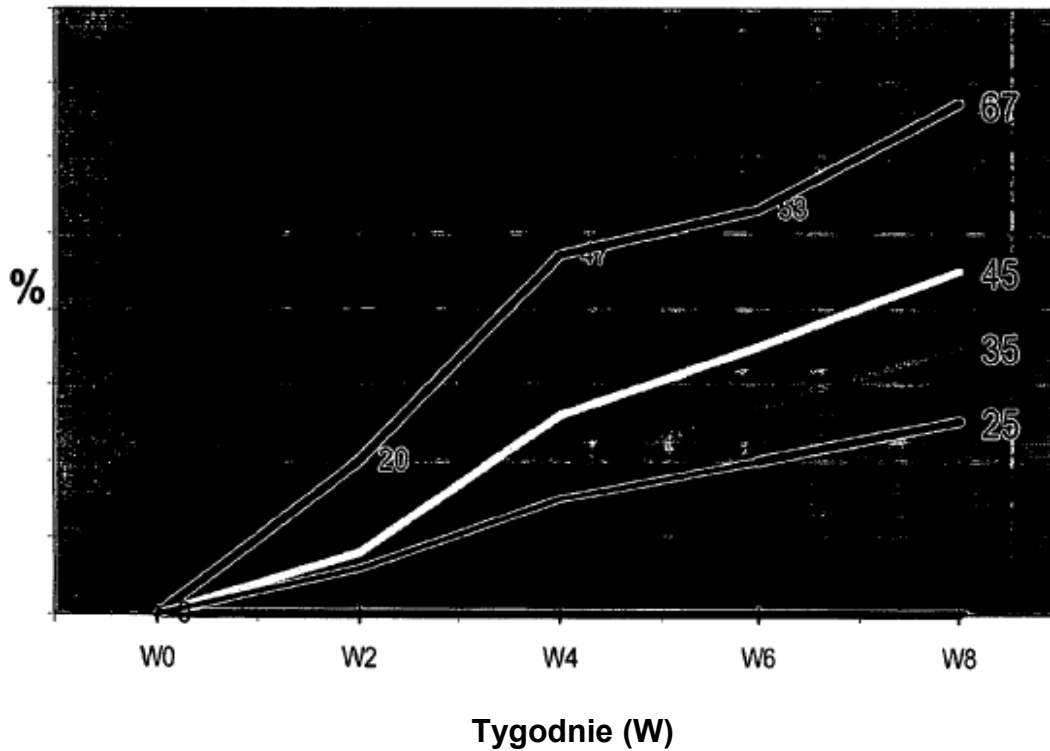


Fig. 5

Częstość remisji (HDRS-17 ≤ 17) ze skojarzonym leczeniem pipamperonem z następującym leczeniem przez 4 dni pipamperonem (10 mg/dzień) vs. SNRI (wenlafaksyna) w głębokiej depresji.






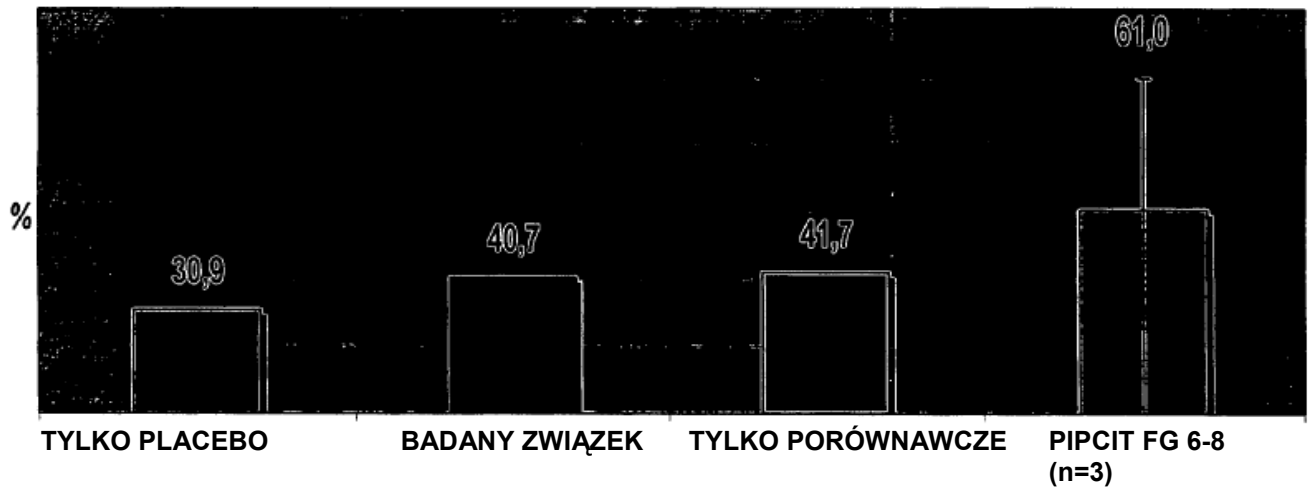
	Leczenie skojarzone pipamperonem-citalopramem odbywało się za pomocą pipamperonu 8-12 (średnio 10 mg/dzień) przez 1-5 dni (średnio 4) przed leczeniem SSRI (n = 5). Leczenie SNRI wenlafaksyna jest zgodne z meta-analizą Thase i wsp. (Br. J. Psychiatry (2001) 178:234- 241).
	Leczenie SSRI jest zgodne z meta-analizą Thase i wsp. (Br. J. Psychiatry (2001) 178: 234-241).
	Placebo według meta-analzy Thase i wsp. (Br. J. Psychiatry (2001) 178:234-241).

Fig. 6

Trwające leczenie przez 6-8 dni (średnio 7) pipamperonem 8-12 (średnio 11) mg/dzień (dwa razy dziennie), a następnie leczenie skojarzone pipamperonem i citalopramem 20-40 (średnio 30) mg/dzień (dwa razy dziennie) (PIPCIT FG 1-5) w MDD (HDRS-17 w BL = 23) w porównaniu ze standardową skutecznością antydepresantów w badaniach klinicznych*

OBNIŻENIE HDRS-17 W CIĄGU 8 TYGODNI W MDD



Khan i wsp. (2000), w „Symptom Reduction and Suicide Risk in Patients Treated With Placebo in Antidepressant Clinical Trials” (Arch. Of General Psychiatry, Vol. 57, April 2000).

Fig. 7

Zmiana HDRS-17 w stosunku do wartości wyjściowej w leczeniu skojarzonym pipamperonem-citalopramem z następującym leczeniem przez 7 dni pipamperonem (11 mg/dzień) względem SNRI (duloksetyna) w głębszej depresji.

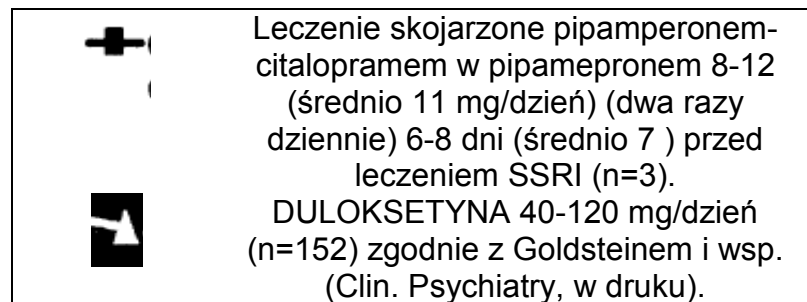
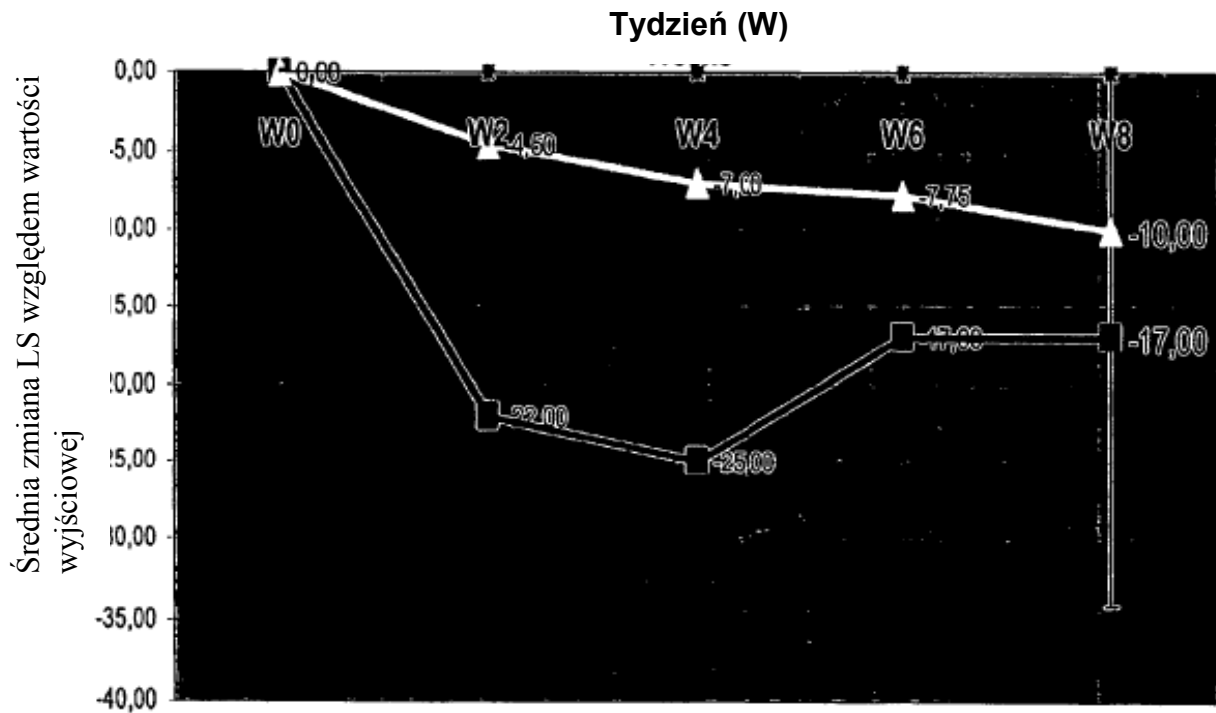
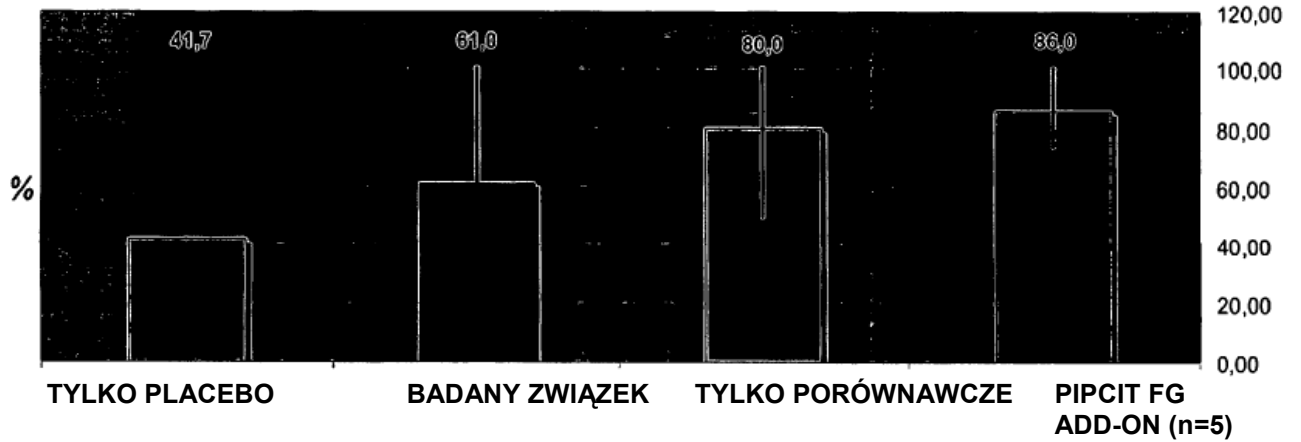


Fig. 8

**Porównanie pomiędzy leczeniem „trwającym” i „wspomagającym”
pipamperonem (8-12 mg/dzień; dwa razy dziennie) i citalopramem (20-40
mg/dzień; dwa razy dziennie) w MDD w porównaniu ze standardową
skutecznością antydepresantów w badaniach klinicznych ***

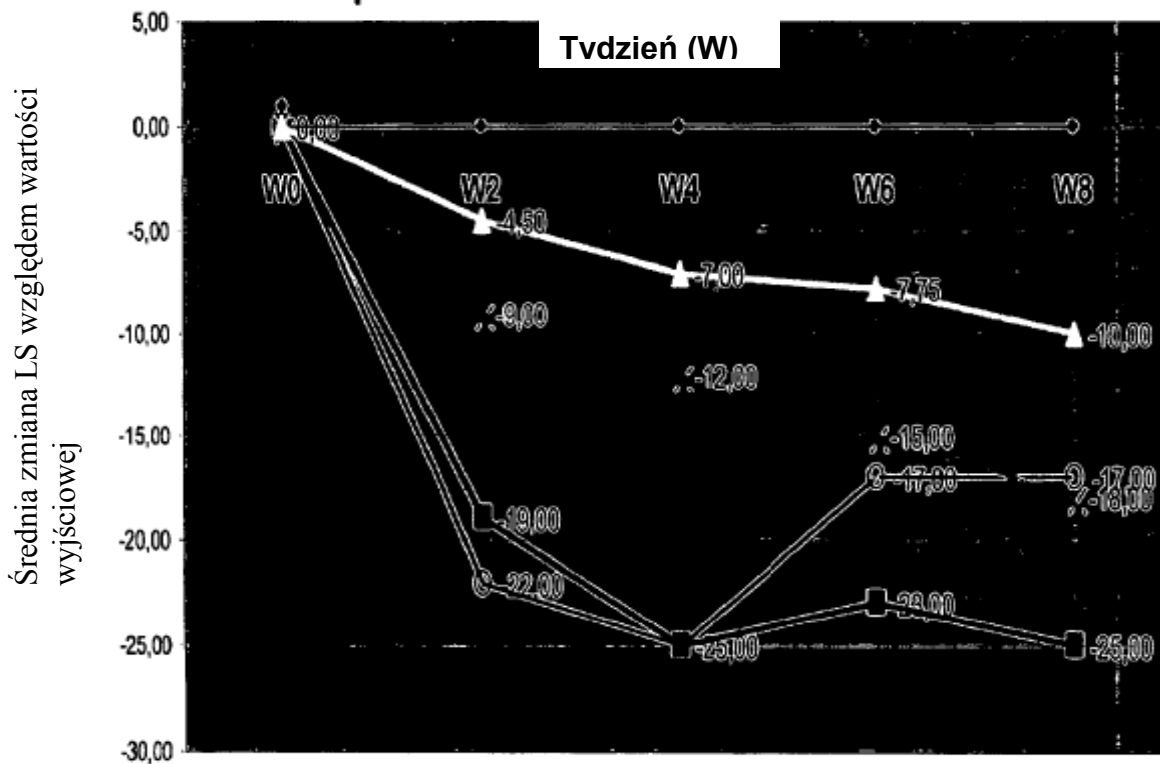
OBNIŻENIE HDRS-17 W CIĄGU 8 TYGODNI W MDD



Khan i wsp. (2000), w „Symptom Reduction and Suicide Risk in Patients Treated With Placebo in Antidepressant Clinical Trials” (Arch. Of General Psychiatry, Vol. 57, April 2000).

Fig. 9

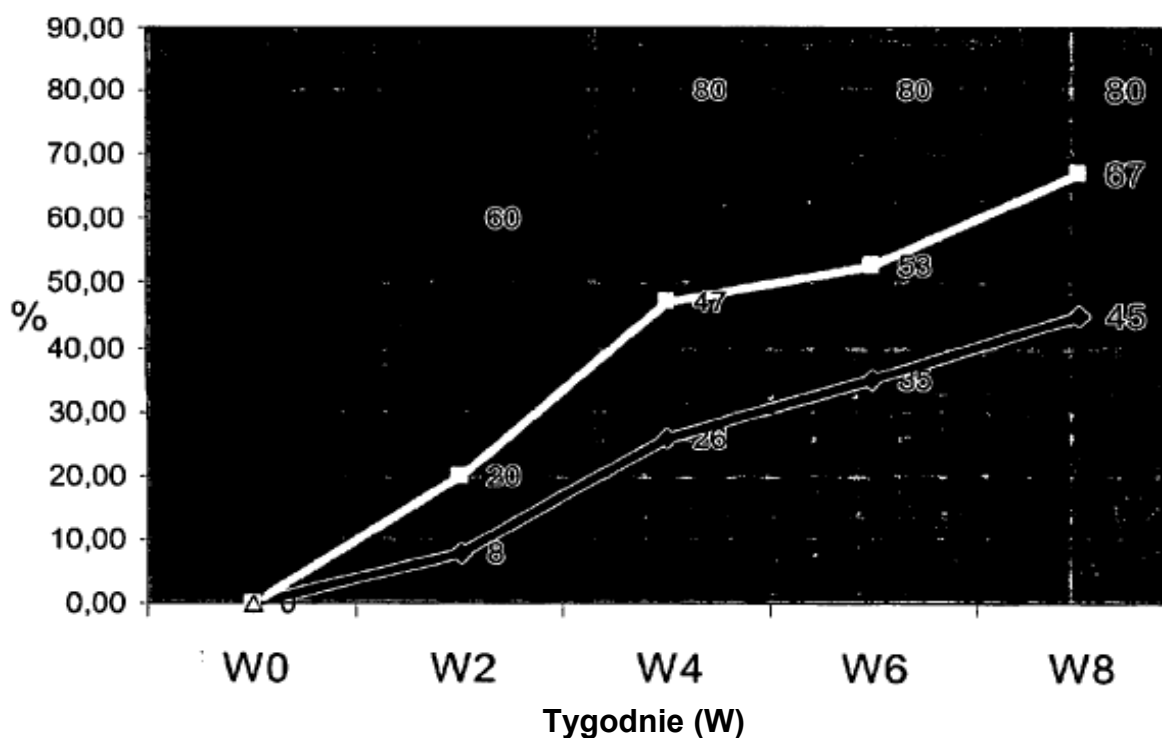
Zmiana HDRS-17 w stosunku do wartości wyjściowej w leczeniu skojarzonym pipamperonem-citalopramem z następującym leczeniem przez 4 dni pipamperonem (10 mg/dzień) względem SNRI (duloksetyna) w głębszej depresji.




- Leczenie skojarzone pipamperonem jako dodatkiem do citalopramu z pipamperonem 8-12 mg/dzień (średnio 9 mg/dzień) 20-60 dni (średnio 33) po leczeniu SSRI (n=5).
- Leczenie skojarzone pipamperonem-citalopramem z pipamperonem 8-12 mg/dzień (średnio 11; dwa razy dziennie) 1-5 dni (średnio 7 dni) przed leczeniem SSRI (n=15).
- Leczenie skojarzone pipamperonem-citalopramem z pipamperonem 1-5 mg/dzień (średnio 10; dwa razy dziennie) 1-5 dni (średnio 4) przed leczeniem SSRI (n=15).
- DULOKSETYNA 40-120 mg/dzień (n=152) (Goldstein i wsp. Clin. Psychiatri, w druku).

Fig. 10

Częstość remisji (HDRS-17 \leq 7) w porównaniu z trwającym i wspomagającym leczeniem pipamperonem (8-12 mg/dzień; dwa razy dziennie) i citalopramem (20-40 mg/dzień) w porównaniu z SNRI wenlafaksyną w głębokiej depresji.



 Leczenie SNRI wenlafaksyna jest zgodne z meta-analizą Thase i wsp. (Br. J. Psychiatry (2001) 178:234- 241). Leczenie skojarzone pipamperonem-citalopramem odbywało się za pomocą pipamperonu 8-12 (średnio 10 mg/dzień) przez 1-5 dni (średnio 4) przed leczeniem SSRI (n = 15).


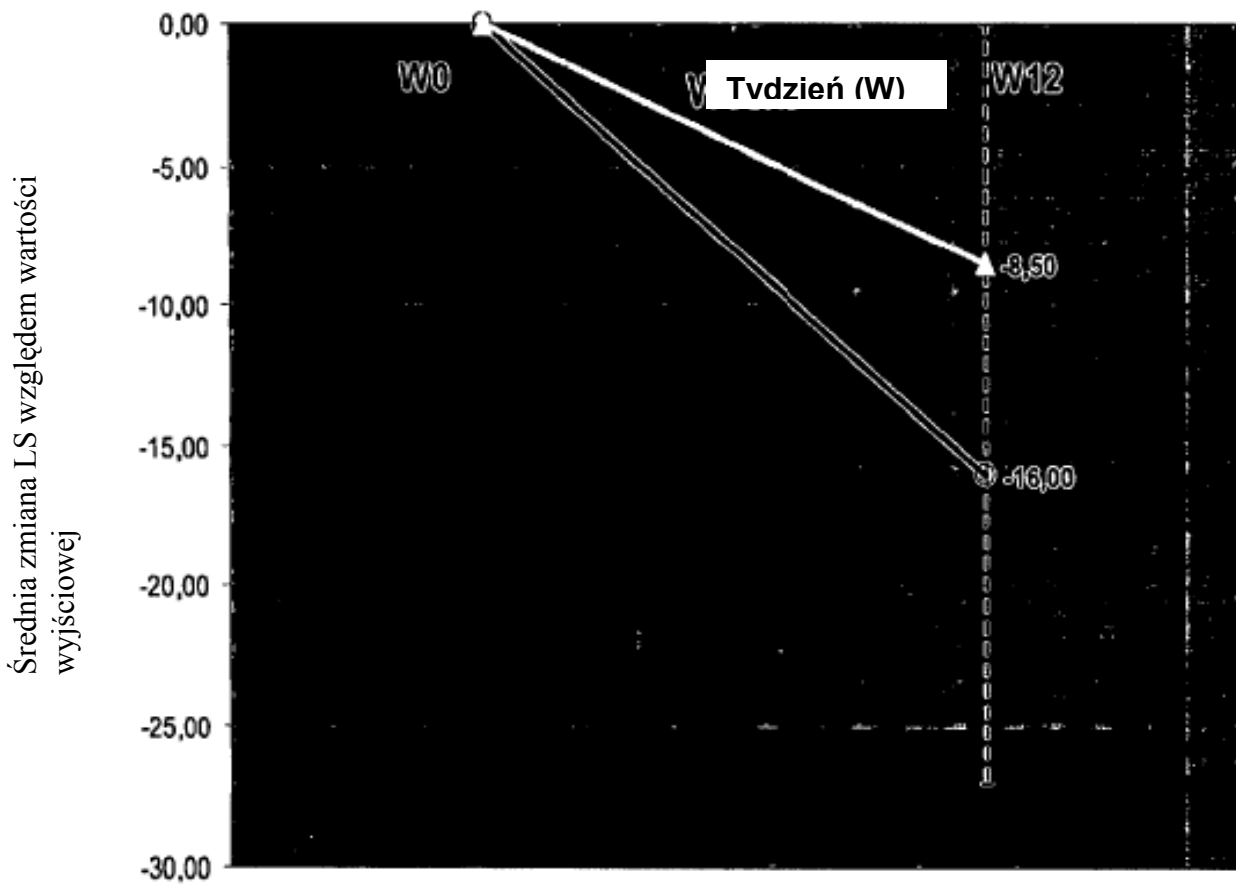
 Leczenie pipamperonem jako „dodatkiem” do citalopramu, za pomocą pipamperonu 8-12 (średnio 9 mg/dzień) przez 20-60 dni (średnio 33) po leczeniu SSRI (n = 5).

Fig. 11

Całkowity wynik Y-BOCS: leczenie „trwające” i „wspomagające” pipamperonem (8-15 mg/dzień; dwa razy dziennie) i citalopramem (30-80 mg/dzień; dwa razy dziennie) w porównaniu z SSRI fluwoksaminą w OCD.





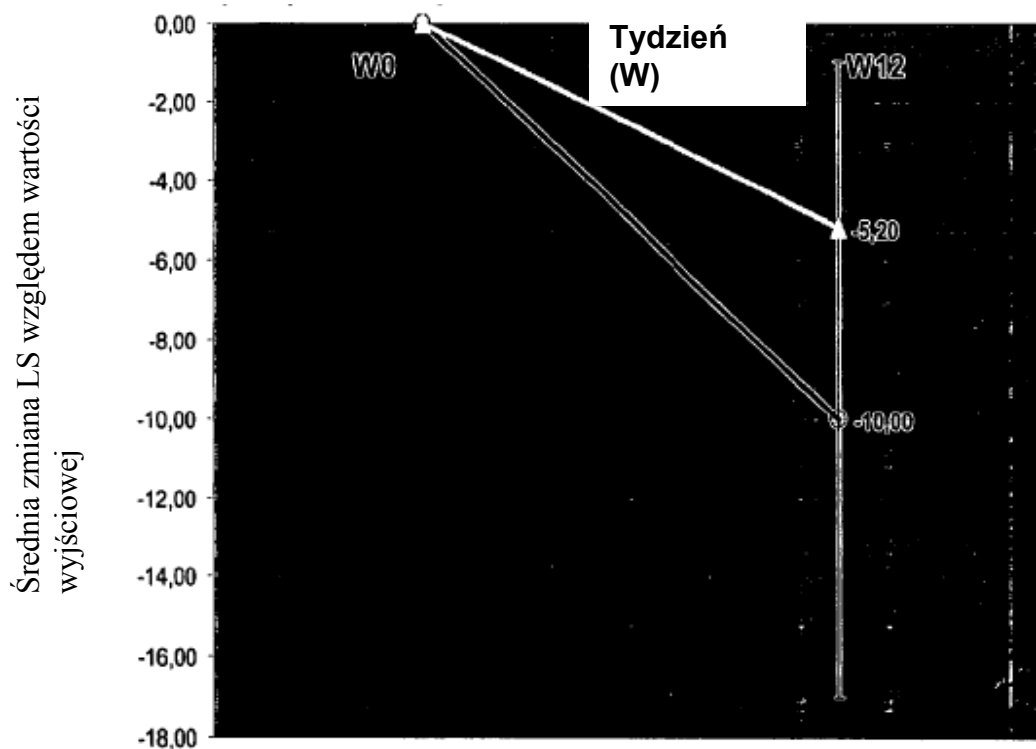
	Leczenie skojarzone pipamperonem-citalopramem (n=7).
	Kontrolowane uwalnianie fluwoksaminy, średnio 271 mg/dzień (n = 253) według Hollander E. i wsp. Journal of Clinical Psychiatry 64: 640-647, Jun 2003,).

Fig. 12

**Wynik obsesji Y-BOCS: leczenie „trwające” i „wspomagające”
pipamperonem (8-15 mg/dzień; dwa razy dziennie) i citalopramem (30-80
mg/dzień) w porównaniu z SSRI fluwoksaminą w OCD.**





	Leczenie skojarzone pipamperonem-citalopramem (n=7).
	Kontrolowane uwalnianie fluwoksaminy, średnio 271 mg/dzień (n = 253) według Hollander E. i wsp. Journal of Clinical Psychiatry 64: 640-647, Jun 2003,).

Fig. 13

Zmiana HDRS-17 w stosunku do wartości wyjściowej w leczeniu skojarzonym pipamperonem-citalopramem z następującym leczeniem przez 4 dni pipamperonem (10 mg/dzień) względem SNRI (duloksetyna) w głębszej depresji.

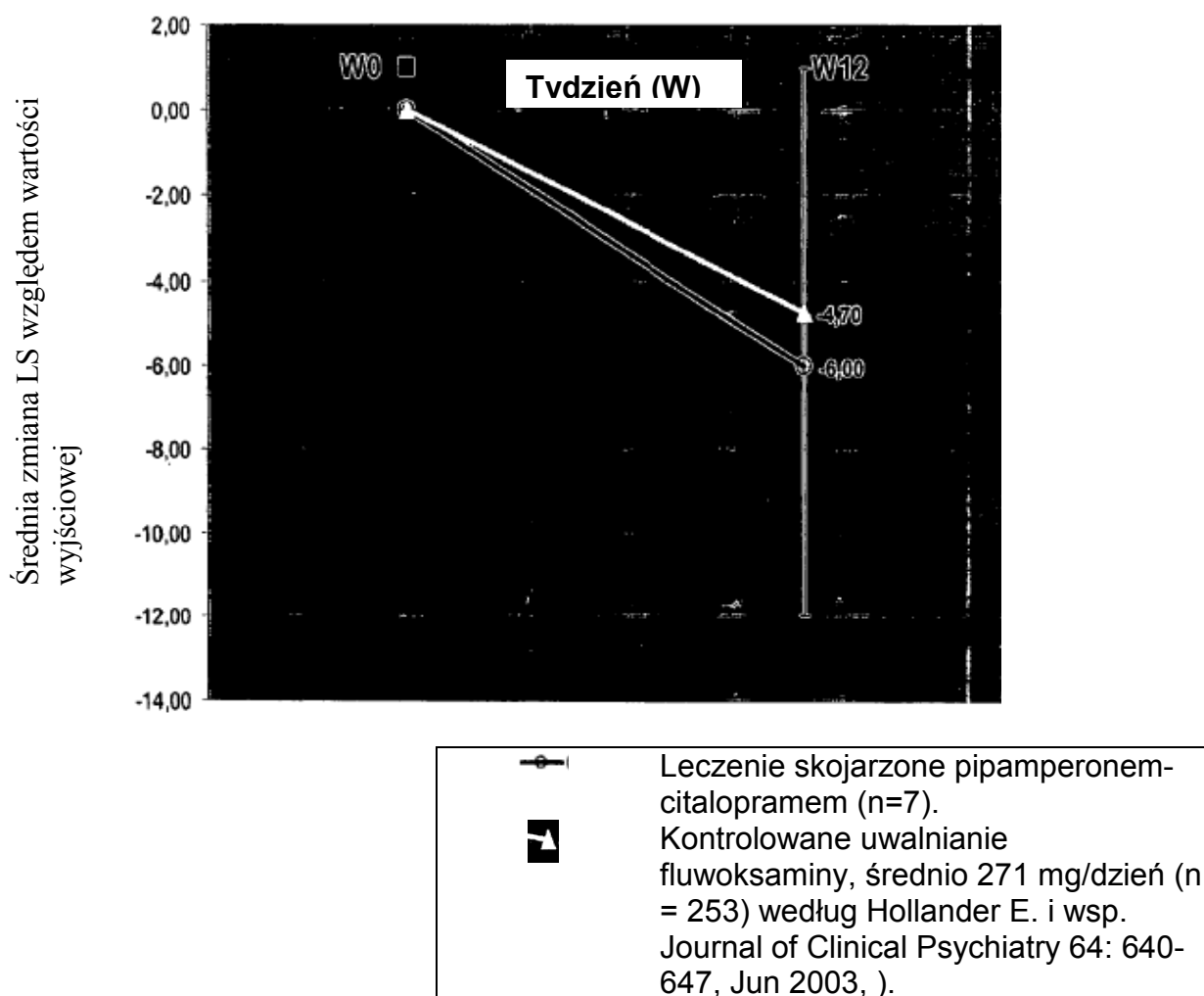


Fig. 14

Wynik nasilenia CGI: leczenie „trwające” i „wspomagające” pipamperonem (8 mg/dzień; dwa razy dziennie) i citalopramem (20-40 mg/dzień; dwa razy dziennie) w porównaniu z SSRI w atakach paniki.

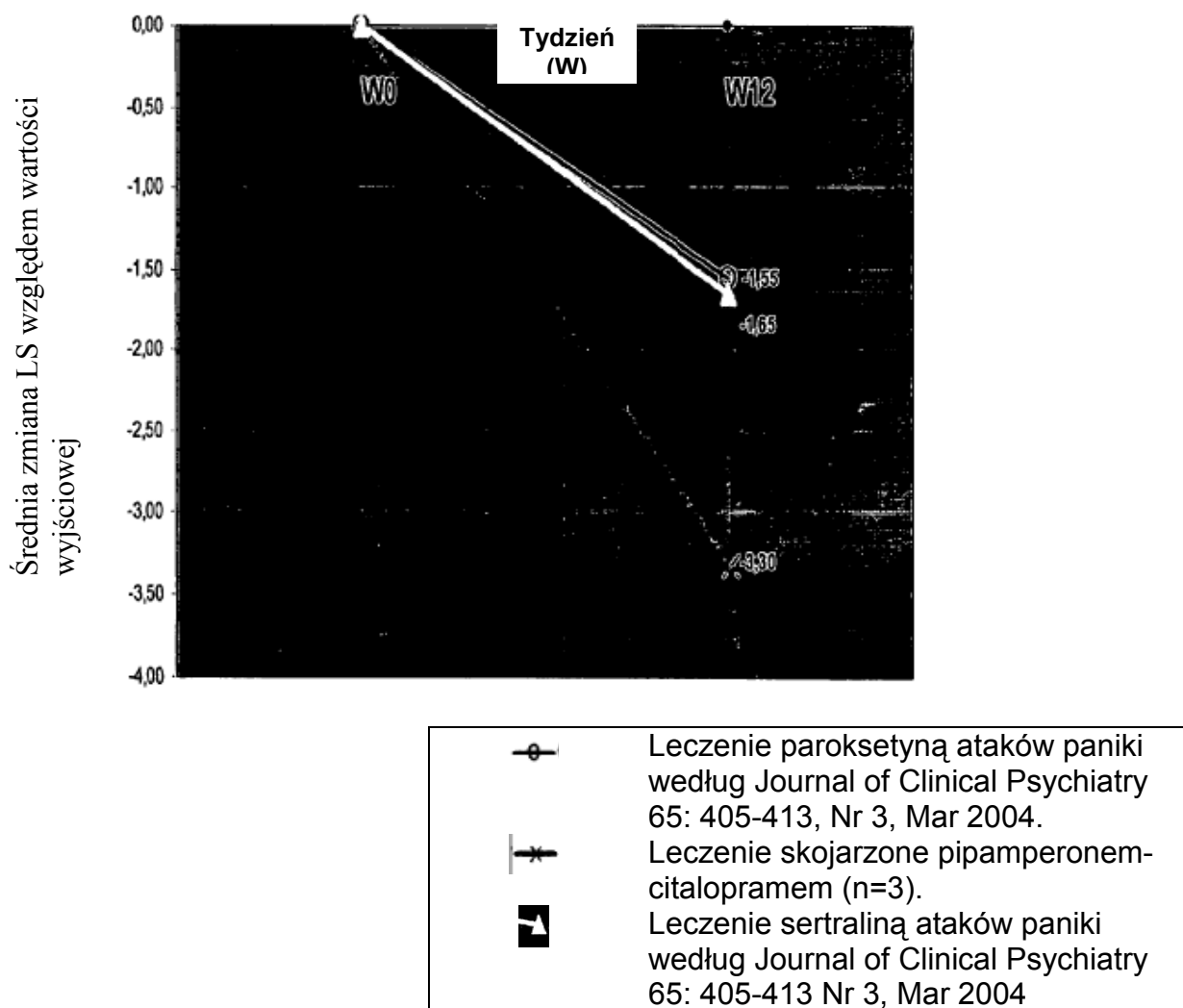


Fig. 15

Zastrzeżenia patentowe

1. Zastosowanie pipamperonu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli do wytwarzania leku do leczenia zaburzenia nastroju lub zaburzenia lękowego z niepokojem, **znamiennie tym, że** pipamperon lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól jest przeznaczona do podawania pacjentowi raz dziennie w dawce dziennej mieszczącej się w przedziale pomiędzy 5 i 15 mg substancji aktywnej, i że drugi związek podaje się równocześnie, osobno lub kolejno w stosunku do pipamperonu w celu wzmocnienia działania terapeutycznego drugiego związku, przy czym drugi związek jest wybrany z grupy składającej się z selektywnego inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny, noradrenaliny i dopaminy (SNDRI), selektywnego inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) oraz selektywnego inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI).
2. Zastosowanie według zastrz. 1, **znamiennie tym, że** pipamperon jest przeznaczony do podawania raz dziennie przynajmniej na jeden dzień przed podaniem drugiego związku.
3. Zastosowanie pipamperonu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli według zastrz. 1 albo 2, **znamiennie tym, że** drugi związek stanowi selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny, noradrenaliny i dopaminy (SNDRI).
4. Zastosowanie według zastrz. 3, **znamiennie tym, że** selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny,

noradrenaliny i dopaminy (SNDRI) wybrany jest z grupy składającej się z NS 2330, McN5652, DOV 216,303 i DOV 21,947 lub ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli.

5. Kompozycja farmaceutyczna zawierająca (a) pipamperon i (b) selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny, noradrenaliny i dopaminy (SNDRI), jako preparat złożony do podawania równocześnie, osobno lub kolejno do leczenia zaburzenia psychicznego ze współistniejącą dys-regulacją emocjonalną lub chorób osobowości lub zaburzenia, które jest wybrane z grupy obejmującej zaburzenia nastroju i zaburzenia związane z niepokojem, znamienna tym, że pipamperon jest przeznaczony do podawania pacjentowi w dawce dziennej pomiędzy 5 i 15 mg składnika czynnego.
6. Kompozycja farmaceutyczna według zastrz. 5, znamienna tym, że selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny, noradrenaliny i dopaminy (SNDRI) wybrany jest z grupy składającej się z NS 2330, McN5652, DOV 216,303 i DOV 21,947 lub ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli.
7. Zastosowanie pipamperonu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli według zastrz. 1 albo 2, znamienna tym, że drugi związek stanowi selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI).
8. Zastosowanie pipamperonu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli według zastrz. 7, znamienna tym, że selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) wybrany jest z grupy składającej się z wenlafaksyny, tomoksetyny, tandaminy, talsupramu, talopramu, nefazodonu, milnacipranu, LY 113,821, duloksetyny, deswenlafaksyny i amoksapiny lub ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli.

9. Zastosowanie pipamperonu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli według zastrz. 8, znamienne tym, że wenlafaksyna lub jej prolek lub jej aktywny metabolit lub ich farmaceutycznie dopuszczalna sól ma być podawana w dawce dziennej mieszczącej się w przedziale pomiędzy 75 i 300 mg składnika aktywnego.
10. Zastosowanie pipamperonu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli według zastrz. 8, znamienne tym, że tomoksetyna lub jej prolek lub jej aktywny metabolit lub ich farmaceutycznie dopuszczalna sól ma być podawana w dawce dziennej mieszczącej się w przedziale pomiędzy 0,475 i 3,8 mg/kg składnika aktywnego.
11. Zastosowanie pipamperonu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli według zastrz. 8, znamienne tym, że milnacipran lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól ma być podawana w dawce dziennej mieszczącej się w przedziale pomiędzy 50 i 200 mg składnika aktywnego.
12. Zastosowanie pipamperonu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli według zastrz. 8, znamienne tym, że duloksetyna lub jej farmaceutycznie dopuszczalna sól ma być podawana w dawce dziennej mieszczącej się w przedziale pomiędzy 40 i 60 mg składnika aktywnego.
13. Kompozycja farmaceutyczna zawierająca (a) pipamperon i (b) selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), jako preparat złożony do podawania równocześnie, osobno lub kolejno do leczenia zaburzenia psychicznego ze współistniejącą dys-regulacją emocjonalną lub chorób osobowości lub zaburzeniem, które jest wybrane z grupy obejmującej zaburzenia nastroju i zaburzenia lękowe, znamienne tym, że pipamperon jest przeznaczony do

- podawania pacjentowi w dawce dziennej pomiędzy 5 i 15 mg składnika aktywnego.
14. Kompozycja farmaceutyczna według zastrz. 13, znamiona tym, że selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) wybrany jest z grupy składającej się z wenlafaksyny, tomoksetyny, tandaminy, talsupramu, talopramu, nefazodonu, milnacipranu, LY 113,821, duloksetyny, deswenlafaksyny i amoksapiny lub ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli.
 15. Kompozycja farmaceutyczna według zastrz. 14, znamiona tym, że wenlafaksyna lub jej farmaceutycznie dopuszczalna sól jest dostarczana w dawce jednostkowej mieszczącej się w przedziale pomiędzy 75 i 300 mg składnika aktywnego.
 16. Kompozycja farmaceutyczna według zastrz. 14, znamiona tym, że tomoksetyna lub jej farmaceutycznie dopuszczalna sól jest dostarczana w dawce jednostkowej mieszczącej się w przedziale pomiędzy 0,475 i 3,8 mg/kg składnika aktywnego.
 17. Kompozycja farmaceutyczna według zastrz. 14, znamiona tym, że milnacipran lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól jest dostarczany w dawce jednostkowej mieszczącej się w przedziale pomiędzy 50 i 200 mg składnika aktywnego.
 18. Kompozycja farmaceutyczna według zastrz. 14, znamiona tym, że duloksetyna lub jej farmaceutycznie dopuszczalna sól jest dostarczana w dawce jednostkowej mieszczącej się w przedziale pomiędzy 40 i 60 mg składnika aktywnego.
 19. Zastosowanie pipamperonu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli według zastrz. 1 albo 2, znamienne tym, że drugi związek stanowi selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI).

20. Zastosowanie pipamperonu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli według zastrz. 19, znamienne tym, że selektywny inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) wybrany jest z grupy składającej się z YM 992, VPI-013 (OPC-14523), sertraliny, paroksetyny, LY 214,281, LU AA 21-004, Lu 35-138, litoksetyny, ifoksetyny, fluwoksaminy (preparat o kontrolowanym uwalnianiu), fluwoksaminy, fluoksetyny, femoksetyny, escitalopramu, EMD 68843, cyjanodotepiny, citalopramu, wenlafaksyny, milnacipranu, duloksetyny, ceriklaminy i admetioniny (korzystnie S-adenozylometioniny) lub ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli.
21. Zastosowanie pipamperonu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli według zastrz. 20, znamienne tym, że selektywny inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) stanowi uwoksamina (preparat o kontrolowanym uwalnianiu) lub jej farmaceutycznie dopuszczalna sól, i że ma być podawana w dawce dziennej mieszczącej się w przedziale pomiędzy 100 i 300 mg składnika aktywnego.
22. Zastosowanie pipamperonu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli według zastrz. 20, znamienne tym, że selektywny inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) stanowi escitalopram, i że ma być podawany w dawce dziennej mieszczącej się w przedziale pomiędzy 10 i 20 mg składnika aktywnego.
23. Zastosowanie pipamperonu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli według zastrz. 20, znamienne tym, że selektywny inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) stanowi citalopram, i że ma być podawany w dawce dziennej

mieszczącej się w przedziale pomiędzy 10 i 40 mg składnika aktywnego.

24. Kompozycja farmaceutyczna zawierająca (a) pipamperon i (b) selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), jako preparat złożony do podawania równocześnie, osobno lub kolejno do leczenia zaburzenia psychicznego ze współistniejącą dys-regulacją emocjonalną lub chorobą osobowości lub zaburzeniem, które jest wybrane z grupy obejmującej zaburzenia nastroju i zaburzenia lękowe, znamienna tym, że pipamperon jest przeznaczony do podawania pacjentowi w dawce dziennej mieszczącej się w przedziale pomiędzy 5 i 15 mg składnika aktywnego.
25. Kompozycja farmaceutyczna według zastrz. 24, znamienna tym, że selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) wybrany jest z grupy składającej się z YM 992, VPI-013 (OPC-14523), sertraliny, paroksetyny, LY 214,281, LU AA 21-004, Lu 35-138, litoksetyny, ifoksetyny, fluwoksaminy (preparat o kontrolowanym uwalnianiu), fluwoksaminy, fluoksetyny, femoksetyny, escitalopramu, EMD 68843, cyjanodotepiny, citalopramu, wenlafaksyny, milnacipranu, duloksetyny, ceryklaminy i admetioniny (korzystnie S-adenozylometioniny) lub ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli.
26. Kompozycja farmaceutyczna według zastrz. 25, znamienna tym, że fluwoksamina (preparat o kontrolowanym uwalnianiu) lub jej farmaceutycznie dopuszczalna sól jest dostarczana w dawce jednostkowej mieszczącej się w przedziale pomiędzy 100 i 300 mg składnika aktywnego.
27. Kompozycja farmaceutyczna według zastrz. 25, znamienna tym, że escitalopram lub jego farmaceutycznie dopuszczalna

sól jest dostarczany w dawce jednostkowej mieszczącej się w przedziale pomiędzy 10 i 20 mg składnika aktywnego.

28. Kompozycja farmaceutyczna według zastrz. 25, znamienna tym, że citalopram lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól jest dostarczany w dawce jednostkowej mieszczącej się w przedziale pomiędzy 10 i 40 mg składnika aktywnego.