

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036347**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.10.29

(21) Номер заявки
201892529

(22) Дата подачи заявки
2016.08.03

(51) Int. Cl. **A61K 31/31** (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) КОМБИНАЦИЯ ЧИСТЫХ АНТАГОНИСТОВ 5-HT₆ РЕЦЕПТОРОВ С ИНГИБИТОРАМИ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

(31) **201641017205**

(32) **2016.05.18**

(33) **IN**

(43) **2019.03.29**

(86) **PCT/IB2016/054673**

(87) **WO 2017/199071 2017.11.23**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**СУВЕН ЛАЙФ САЙЕНСИЗ
ЛИМИТЕД (IN)**

(72) Изобретатель:
**Нироджи Рамакришна, Схинде Анил
Карбхари, Джаяраджан Прадип,
Бхирапунени Гопинадх, Камбхампати
Рамасастри, Джасти Венкатесварлу
(IN)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) JAYARAJAN PRADEEP ET AL.: "5-HT₆ antagonist SUVN-502 potentiates the procognitive and neurochemical effects of donepezil and memantine", ALZHEIMER'S & DEMENTIA: THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION, vol. 11, no. 7, 1 July 2015 (2015-07-01), XP029353767, ISSN: 1552-5260, DOI:10.1016/J.JALZ.2015.06.517, the whole document

US-A1-2007167431

KARSTEN WICKE ET AL.: "Investigational drugs targeting 5-HT₆ receptors for the treatment of Alzheimer's disease", EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, vol. 24, no. 12, 7 November 2015 (2015-11-07), pages 1515-1528, XP055335464, UK, ISSN: 1354-3784, DOI: 10.1517/13543784.2015.1102884, Article highlights; page 1516, page 1522, right-hand column, paragraph 2, Expert opinion; page 1524, page 1523 - page 1524; table 1

Nirogi Ramakrishna: "SUVN-502: A potent and selective 5-HT₆ antagonist, potential drug for the treatment of Alzheimer's disease", Alzheimer and Dementia; The journal of the Alzheimer's association, 1 July 2011 (2011-07-01), page S659, XP055335504, Retrieved from the Internet: URL: <http://www.alzheimersanddementia.com/article/S1552-5260%2811%2902038-3/>, abstract [retrieved on 2017-01-16], the whole document

WO-A1-2015083179

WO-A1-2004048330

(57) Изобретение относится к чистым антагонистам 5-HT₆ рецепторов или их фармацевтически приемлемой соли(солям) в комбинации с, или как дополнение к ним, ингибиторами ацетилхолинэстеразы и к их применению в лечении когнитивных расстройств. Изобретение также обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую указанную комбинацию.

036347 B1

036347 B1

Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к чистым антагонистам 5-HT₆ рецепторов (5-HT₆R) или их фармацевтически приемлемой соли(солям) в комбинации с ингибиторами ацетилхолинэстеразы, или как дополнение к ним, и их применению в лечении когнитивных расстройств. Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей указанную комбинацию.

Предпосылки создания изобретения

Болезнь Альцгеймера (AD) является наиболее распространенной причиной деменции во всем мире. С учетом экспоненциального увеличения числа случаев AD в прошлом и будущего прогноза на следующие несколько десятилетий ожидается большая нагрузка на социальные системы и системы здравоохранения в развитых и развивающихся странах. AD также налагает огромное эмоциональное и финансовое бремя на семьи пациентов и сообщество.

Существующий перечень одобренных лекарственных средств, усиливающих когнитивную функцию для AD, невелик и исторически был сфокусирован на ингибиторах ацетилхолинэстеразы (донепезил, галантамин и ривастигмин). Эти лекарственные средства действуют путем ингибирования гидролиза ацетилхолина (ACh) в ацетат и холин путем таргетирования фермента ацетилхолинэстеразы (AChE). Увеличение уровней ACh в синапсе может стимулировать холинергические рецепторы и активизировать функции памяти. Хотя ингибиторы ацетилхолинэстеразы (AChEIs) могут временно задержать прогрессирование снижения когнитивных способностей при AD, их эффекты являются незначительными. Поскольку ACh присутствует как в центральной, так и в периферической нервной системе, AChEI вызывают некоторые нежелательные побочные эффекты, такие как желудочно-кишечные расстройства, брадикардия и чрезмерное слюноотделение, которые связаны с действием на периферические мускариновые холинергические рецепторы (Expert Opinion on Drug Safety, 3, 2004, 425-440). Ограничение такого класса лекарственных средств, как ингибиторы ацетилхолинэстеразы, связано с тем, что они плохо переносятся, их эффективность не поддерживается, и они требуют постоянного титрования дозы по мере прогрессирования заболевания (Cochrane Database Systematic Reviews, 2006, CD005593), что приводит к существенному нарушению пациентом режима лечения. Частота и тяжесть этих побочных эффектов возрастают с дозой и, как правило, более выражены в начале лечения или после увеличения дозы. Следовательно, существует неудовлетворенная потребность в альтернативной терапии для лечения расстройств когнитивной функции.

Рецептор 5-гидрокситриптамина 6 (5-HT₆R), член GPCR семейства, экспрессируется исключительно в головном мозге, особенно в областях, связанных с когнитивной функцией, таких как гиппокамп и лобная кора (Molecular Pharmacology, 1993, 43, 320-327). Активация 5-HT₆R обычно подавляет холинергическую функцию (British Journal of Pharmacology, 1999, 126, 1537-1542), тогда как блокада рецептора улучшает когнитивные функции. Таким образом, 5-HT₆R может быть реальной мишенью для фармакологического вмешательства для улучшения когнитивной функции пациентов с AD. Поскольку 5-HT₆R находится исключительно в центральной нервной системе, полагают, что антагонисты 5-HT₆R будут иметь ограниченные периферические побочные эффекты, в том числе те, которые обычно связывают с ингибиторами холинэстеразы. На животных моделях было показано, что антагонизм этого рецепта, вызываемый некоторыми исследуемыми соединениями, улучшает обучаемость и память (CNS & Neurological Disorders - Drug Targets, 2004, 3, 59-79).

Поскольку блокирование 5-HT₆R модулирует холинергическую активность, можно ожидать, что антагонисты 5-HT₆R будут дополнять и/или усиливать когнитивную функцию через этот терапевтический механизм. Это, в свою очередь, может помочь уменьшить побочные эффекты при достижении лучшей комплаентности, и, таким образом, можно осуществлять введение в течение длительного периода.

Соединения по настоящему изобретению представляют собой чистые 5-HT₆R антагонисты с высоким сродством и очень высокой селективностью по сравнению с близкородственными подтипами серотониновых рецепторов и улучшают обучение и память у животных. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что применение указанных соединений в комбинации с ингибиторами ацетилхолинэстеразы может улучшить когнитивную функцию пациентов с когнитивными расстройствами. Указанные соединения, являющиеся антагонистами 5-HT₆R, описаны в патенте США 7875605, который включен в качестве ссылки. Получение этих соединений представлено в указанном патенте.

В заявках на патент WO 2014/037532 A1, WO 2008/002539 A1, WO 2007/147883 A1 и WO 2007/087151A2 комбинация ингибиторов ацетилхолинэстеразы с 5-HT₆R антагонистами указана как полезный вариант в лечении AD.

Поскольку лечение AD является хроническим по своей природе, существует огромная неудовлетворенная медицинская потребность в лучших и безопасных вариантах лечения. Стратегия лечения, с нетерпением ожидаемая для пациентов с AD, должна быть нацелена на улучшение с дополнением к существующим терапиям, что могло бы принести дополнительное облегчение пациентам, снизить нагрузку на лиц, осуществляющих уход за больными, и позволить пациенту наслаждаться лучшим качеством жизни, не требуя ухода в специализированном учреждении и/или госпитализации.

Настоящее изобретение обеспечивает чистые 5-HT₆R антагонисты или их фармацевтически приемлемые соли, которые могут улучшить когнитивную функцию пациентов, принимающих лечение ингиби-

торами ацетилхолинэстеразы. Настоящее изобретение основано на открытии того, что соединения по настоящему изобретению с чистой 5-HT₆R аффинностью усиливают, а также продлевают эффект ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Комбинация по настоящему изобретению демонстрирует синергетический эффект их фармакологической активности. Такое комбинированное введение чистого 5-HT₆R антагониста и ингибитора ацетилхолинэстеразы может привести к полезному эффекту для улучшения терапевтической эффективности у человека.

Сущность изобретения

Целью настоящего изобретения является обеспечение улучшенной комбинированной терапии для лечения когнитивных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция или лобно-височная деменция.

В первом аспекте настоящее изобретение относится к комбинации чистого антагониста 5-HT₆ рецептора и ингибитора ацетилхолинэстеразы; где чистый 5-HT₆R антагонист выбран из:

- 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола;
- 1-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола;
- 1-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола

или фармацевтически приемлемой соли такого соединения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к комбинации чистого антагониста 5-HT₆ рецептора и ингибитора ацетилхолинэстеразы; где чистый антагонист 5-HT₆ рецептора представляет собой 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к комбинации чистого антагониста 5-HT₆ рецептора и ингибитора ацетилхолинэстеразы; где чистый антагонист 5-HT₆ рецептора представляет собой 1-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к комбинации чистого антагониста 5-HT₆ рецептора и ингибитора ацетилхолинэстеразы; где чистый антагонист 5-HT₆ рецептора представляет собой 1-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к комбинации чистого антагониста 5-HT₆ рецептора и ингибитора ацетилхолинэстеразы; где ингибитор ацетилхолинэстеразы выбран из донепезила, галантамина и ривастигмина или их фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к комбинации чистого антагониста 5-HT₆ рецептора и ингибитора ацетилхолинэстеразы; где чистый антагонист 5-HT₆ рецептора представляет собой 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрат.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к комбинации 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли с донепезилом или его фармацевтически приемлемой солью.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к комбинации 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли с ривастигмином или его фармацевтически приемлемой солью.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к комбинации 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли с галантамином или его фармацевтически приемлемой солью.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к указанной комбинации для применения в лечении когнитивных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция или лобно-височная деменция.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения когнитивных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция или лобно-височная деменция, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества указанной комбинации.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индолу или его фармацевтически приемлемой соли для применения в качестве вспомогательного средства терапии когнитивных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция или лобно-височная деменция, у пациента, который находится на лечении ингибитором ацетилхолинэстеразы.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индолу или его фармацевтически приемлемой соли для использования в комбинации с ингибитором ацетилхолинэстеразы, или в дополнение к нему, для лечения когнитивных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция или лобно-височная деменция.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения когнитивных расстройств, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с донепезилом или его фармацевтически приемлемой солью, или дополнение к нему.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению комбинации 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли и донепезила или его фармацевтически приемлемых солей для лечения когнитивных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция или лобно-височная деменция.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей антагонист 5-НТ₆ рецептора в комбинации с ингибитором ацетилхолинэстеразы и фармацевтически приемлемые эксципиенты или их комбинацию; где антагонист 5-НТ₆ рецептора представляет собой 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол или его фармацевтически приемлемую соль, и ингибитор ацетилхолинэстеразы представляет собой донепезил или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил) метил]-1Н-индол или его фармацевтически приемлемую соль с донепезилом или его фармацевтически приемлемой солью и фармацевтически приемлемые эксципиенты или их комбинацию для применения в лечении когнитивного расстройства, такого как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция или лобно-височная деменция.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1а показывает эффект совместного введения соединения 1, или соединения 2, или соединения 3 и донепезила на улучшение когнитивной функции с использованием модели задач распознавания объекта.

Фиг. 1b показывает эффект совместного введения соединения 1 и ривастигмина на улучшение когнитивной функции с использованием модели задач распознавания объекта.

Фиг. 1с показывает эффект совместного введения соединения 1 и галантамина на улучшение когнитивной функции с использованием модели задач распознавания объекта.

Фиг. 2 иллюстрирует эффект соединения 1 на уровни ацетилхолина в вентральном гиппокампе у самцов крыс Wistar.

Фиг. 3 иллюстрирует эффект соединения 1 в отдельности и в комбинации с донепезилом на внеклеточные уровни ацетилхолина в вентральном гиппокампе у самцов крыс Wistar.

Фиг. 4 иллюстрирует эффект соединения 1 в отдельности и в комбинации с ривастигмином на внеклеточные уровни ацетилхолина в вентральном гиппокампе у самцов крыс Wistar.

Фиг. 5 иллюстрирует эффект соединения 1 и в комбинации с донепезилом на индуцированную тетамодуляцию в дорсальном гиппокампе у анестезированных самцов крыс Wistar.

Подробное описание изобретения

Если не указано иное, следующие термины, используемые в описании и формуле изобретения, имеют значения, указанные ниже.

Термин "антагонист 5-НТ₆ рецептора", в контексте настоящего описания, относится к лиганду или лекарственному средству, которое обладает сродством к 5-НТ₆ рецептору, блокирует или ингибирует функцию/связывание агониста с 5-НТ₆ рецептором.

Термин "чистый антагонист 5-НТ₆ рецептора", в контексте настоящего описания, относится к антагонисту 5-НТ₆ рецептора, который обладает очень высокой селективностью (в >250 раз большей) по сравнению с близкородственными серотониновыми подтипами, такими как 5-НТ_{1А}, 5-НТ_{1В}, 5-НТ_{1D}, 5-НТ_{2А}, 5-НТ_{2С}, 5-НТ₄, 5-НТ_{5А} и 5-НТ₇.

Примеры чистых антагонистов 5-НТ₆ рецепторов включают

1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол;

1-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол;

1-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол

или фармацевтически приемлемую соль такого соединения.

Примеры фармацевтически приемлемой соли вышеуказанных соединений включают, но не ограничиваются этим:

1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрат;

1-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол дигидрохлорид;

1-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол дигидрохлорид.

Термин "ингибитор ацетилхолинэстеразы", в контексте настоящего описания, означает химическое соединение или лекарственное средство, которое ингибирует фермент ацетилхолинэстеразу от разруше-

ния ацетилхолина, тем самым увеличивая как уровень, так и продолжительность действия нейротрансмиттера ацетилхолина. Примеры ингибиторов ацетилхолинэстеразы включают донепезил, галантамин и ривастигмин. Предпочтительно ингибитор ацетилхолинэстеразы представляет собой донепезил и ривастигмин. Более предпочтительно ингибитор ацетилхолинэстеразы представляет собой донепезил.

Донепезил представляет собой лекарственное средство, одобренное для лечения легкой, средней тяжести и тяжелой деменции при болезни Альцгеймера. Донепезил представляет собой обратимый ингибитор фермента ацетилхолинэстеразы и продается под торговой маркой Арисепт® в виде гидрохлорида.

Ривастигмин представляет собой лекарственное средство, одобренное для лечения легкой, средней тяжести и тяжелой деменции при болезни Альцгеймера. Ривастигмин представляет собой обратимый ингибитор холинэстеразы и продается под торговой маркой Exelon® и Exelon Patch® в виде тартрата.

Галантамин представляет собой лекарственное средство, одобренное для лечения легкой, средней тяжести и тяжелой деменции при болезни Альцгеймера. Галантамин, обратимый конкурентный ингибитор ацетилхолинэстеразы, продается под торговой маркой Razadyne® в виде гидробромида.

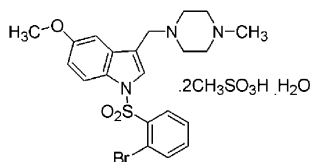
Фраза "терапевтически эффективное количество" определяется как количество соединения по настоящему изобретению, которое (i) лечит конкретное заболевание, состояние или расстройство, (ii) устраняет один или несколько симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства и (iii) задерживает возникновение одного или нескольких симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанного в настоящем документе.

Термин "фармацевтически приемлемая соль", в контексте настоящего описания, относится к солям активного соединения, и ее получают путем взаимодействия с соответствующей кислотой или производным кислоты, в зависимости от конкретных заместителей, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем документе.

Термин "пациент", в контексте настоящего описания, относится к животному. Предпочтительно термин "пациент" относится к млекопитающему. Термин "млекопитающее" включает животных, таких как мыши, крысы, собаки, кролики, свиньи, обезьяны, лошади, а также человека. Более предпочтительно пациентом является человек.

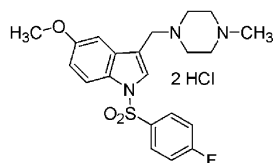
Термин "болезнь Альцгеймера", в контексте настоящего описания, относится к деменции, которая вызывает проблемы с памятью, мышлением и поведением. Болезнь Альцгеймера может быть от легкой степени тяжести до тяжелой.

Соединение 1, в контексте настоящего описания, представляет собой 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрат, который имеет химическую структуру:

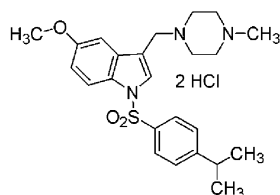


и способ получения этого соединения в большем масштабе описан в WO 2015/083179A1.

Соединение 2, в контексте настоящего описания, представляет собой 1-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол дигидрохлорид, который имеет химическую структуру:



Соединение 3, в контексте настоящего описания, представляет собой 1-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол дигидрохлорид, который имеет химическую структуру:



Термин "лечение" или "лечить", в контексте настоящего описания, относится к любому лечению заболевания у млекопитающего, включающему (а) замедление или остановку развития клинических симптомов и/или (б) индукцию регрессии клинических симптомов.

Термин "соединение для применения", в контексте настоящего описания, охватывает любое одно или несколько из следующего: (1) применение соединения, (2) способ применения соединения,

(3) применение в лечении, (4) применение для получения фармацевтической композиции/лекарственного средства для лечения/лечения или (5) способ лечения/лечения/профилактики/облегчения тяжести/ингибирования, включающий введение эффективного количества активного соединения нуждающегося в этом субъекту.

Термин "когнитивное расстройство", в контексте настоящего описания, относится к группе психических расстройств, которые преимущественно затрагивают способность к обучению, память, способность восприятия и принятия решений, и включают амнезию, деменцию и делирий. Когнитивные расстройства могут возникать по причине болезни, расстройства, недомогания или токсичности. Примеры когнитивных расстройств включают, но не ограничиваются этим, болезнь Альцгеймера, шизофрению, болезнь Паркинсона, деменцию с тельцами Леви (LBD), сосудистую деменцию и лобно-височную деменцию (FTD). Предпочтительно когнитивное расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера.

Термин "вспомогательное средство" или "вспомогательное лечение", в контексте настоящего описания, относится к дополнительному лечению пациента, который уже получил по меньшей мере одну другую терапию для когнитивного расстройства. Лекарственное средство, используемое в качестве вспомогательной терапии, вводят пациенту, чтобы первичная терапия работала лучше.

Варианты осуществления

Настоящее изобретение охватывает все комбинации, описанные в настоящем документе без ограничений, однако предпочтительные аспекты и элементы настоящего изобретения обсуждаются в настоящем описании в форме следующих вариантов осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает комбинацию 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола с ингибитором ацетилхолинэстеразы, которая является более эффективной, чем ингибитор ацетилхолинэстеразы или 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол в отдельности.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает комбинацию 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилата моногидрата с ингибитором ацетилхолинэстеразы которая является более эффективной, чем ингибитор ацетилхолинэстеразы или 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрат в отдельности.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает комбинацию чистого антагониста 5-HT₆ рецептора, 1-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол дигидрохлорида и ингибитора ацетилхолинэстеразы.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает комбинацию чистого антагониста 5-HT₆ рецептора 1-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол дигидрохлорида и ингибитора ацетилхолинэстеразы.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации, где ингибитор ацетилхолинэстеразы выбран из группы, состоящей из донепезила, галантамина и ривастигмина или их фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации, где ингибитор ацетилхолинэстеразы представляет собой донепезил или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации, где ингибитор ацетилхолинэстеразы выбран из галантамина и ривастигмина или их фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации, где ингибитор ацетилхолинэстеразы в комбинации представляет собой донепезил гидрохлорид.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилата моногидрата с донепезилом гидрохлоридом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилата моногидрата с ривастигмином тартратом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилата моногидрата с галантамином гидробромидом.

Еще в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации 1-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол дигидрохлорида с донепезилом гидрохлоридом.

Еще в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации 1-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол дигидрохлорида с донепезилом гидрохлоридом.

В другом варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола представляет собой дигидрохлорид, димезилат моногидрат и т.п.

В другом варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль чистого антагониста 5-HT₆

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера в комбинации с донепезилом или его фармацевтически приемлемой солью.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера в комбинации с донепезилом гидрохлоридом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилата моногидрата для получения лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера в комбинации с ингибитором ацетилхолинэстеразы.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилата моногидрата для получения лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера в комбинации с донепезилом или его фармацевтически приемлемой солью.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилата моногидрата для получения лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера в комбинации с донепезилом гидрохлоридом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации для лечения болезни Альцгеймера, где болезнь Альцгеймера представляет собой легкую форму болезни Альцгеймера.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации для лечения болезни Альцгеймера, где болезнь Альцгеймера представляет собой среднюю степень болезни Альцгеймера.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации для лечения болезни Альцгеймера, где болезнь Альцгеймера представляет собой тяжелую форму болезни Альцгеймера.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации, где активные ингредиенты можно вводить пациенту одновременно или раздельно.

В еще одном аспекте активные ингредиенты комбинации по настоящему изобретению обычно вводят путем формулирования активных ингредиентов в фармацевтическую композицию в соответствии со стандартной фармацевтической практикой.

В еще одном аспекте активные ингредиенты комбинации по настоящему изобретению можно вводить любыми возможными путями введения.

В еще одном аспекте активные ингредиенты комбинации по настоящему изобретению можно вводить пероральным, назальным, местным, дермальным или парентеральным путем.

В еще одном аспекте активные ингредиенты комбинации по настоящему изобретению можно вводить одним и тем же или разными путями введения. Например, антагонист 5-HT₆ рецептора по настоящему изобретению можно вводить перорально, а ингибитор ацетилхолинэстеразы можно вводить чрескожно.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно формулировать обычным способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Фармацевтически приемлемые эксципиенты представляют собой разбавители, разрыхлители, связующие вещества, смазывающие вещества, способствующие скольжению вещества, полимеры, вещества для покрытия, растворители, со-растворители, консерванты, смачивающие агенты, загустители, пеногасители, подсластители, отдушки, антиоксиданты, красители, солюбилизующие вещества, пластификаторы, диспергирующие агенты и т.п. Эксципиенты выбирают из микрокристаллической целлюлозы, маннита, лактозы, предварительно желатинизированного крахмала, натрий крахмалгликолята, кукурузного крахмала или его производных, повидона, кросповидона, стеарата кальция, глицерилмоностеарата, глицерилпальмитостеарата, талька, коллоидного диоксида кремния, стеарата магния, лаурилсульфата натрия, стеарилфумарата натрия, стеарата цинка, стеариновой кислоты или гидрогенизированного растительного масла, аравийской камеди, магнезии, глюкозы, жиров, восков, натуральных или отвержденных масел, воды, физиологического раствора хлорида натрия или спиртов, например этанола, пропанола или глицерина, растворов сахара, таких как растворы глюкозы или растворы маннита и т.п., или смеси различных эксципиентов.

В еще одном аспекте активные соединения по настоящему изобретению могут быть формулированы в форме пилюль, таблеток, таблеток с покрытием, капсул, порошка, гранул, драже, пластырей, имплантатов, пленок, жидкостей, полутвердых веществ, гелей, аэрозолей, эмульсий, эликсиров и т.п. Такие фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области.

В еще одном аспекте фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит от 1 до 90%, от 5 до 75% и от 10 до 60% по массе соединений по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемых солей. Количество активного соединения или его фармацевтически приемлемой соли

в фармацевтической композиции(композициях) может находиться в диапазоне от 1 до около 500 мг, или от около 5 до около 400 мг, или от около 5 до около 250 мг, или от около 7 до около 150 мг, или в любом диапазоне, попадающем в более широкий диапазон от 1 до 500 мг.

В еще одном аспекте фармацевтическая композиция комбинации по настоящему изобретению может представлять собой обычные лекарственные формы, такие как лекарственные формы немедленного высвобождения, лекарственные формы с модифицированным высвобождением, такие как лекарственные формы замедленного высвобождения, лекарственные формы с отсроченным высвобождением и лекарственные формы пролонгированного высвобождения, или новые системы доставки, такие как перорально распадающиеся лекарственные формы и трансдермальные пластыри.

Доза активных соединений может варьироваться в зависимости от таких факторов, как возраст и масса тела пациента, природа, путь введения и тяжесть заболевания, подлежащего лечению, и другие подобные факторы. Поэтому любая ссылка на фармакологически эффективное количество соединений 1, 2 и 3 относится к перечисленным выше факторам.

В еще одном аспекте антагонист 5-HT₆ рецептора можно совместно вводить с ингибитором ацетилхолинэстеразы в суточной дозе от 1 до 300 мг, такой как 1, 5, 10, 20, 25, 30, 50, 75, 100, 150, 200 или 300 мг, предпочтительно в суточной дозе 10, 25, 30, 50, 75, 100 или 150 мг и наиболее предпочтительно в суточной дозе 10, 25, 50, 75, 100 или 125 мг.

В еще одном аспекте ингибитор ацетилхолинэстеразы можно совместно вводить с антагонистом 5-HT₆ рецептора в суточной дозе от 1 до 30 мг, такой как 1, 1,5, 2, 3, 4, 4,5, 5, 6, 8, 9,5, 10, 12, 13, 13,3, 15, 16, 23, 24, 25 или 30 мг, предпочтительно в суточной дозе 1, 1,5, 2, 3, 4, 4,5, 5, 6, 8, 9,5, 10, 12, 13, 13,3, 16, 23, 24 или 25 мг и наиболее предпочтительно в суточной дозе 1,5, 3, 4, 4,5, 5, 6, 8, 9,5, 10, 12, 13,3, 16, 23 или 24 мг.

В еще одном аспекте ингибитор ацетилхолинэстеразы донепезил можно совместно вводить с антагонистом 5-HT₆ рецептора в суточной дозе от 2 до 30 мг, такой как 2, 5, 10, 15, 23, 25 или 30 мг, предпочтительно в суточной дозе 2, 5, 10, 23 или 25 мг и наиболее предпочтительно в суточной дозе 5, 10 или 23 мг.

В еще одном аспекте ингибитор ацетилхолинэстеразы ривастигмин можно совместно вводить с антагонистом 5-HT₆ рецептора и антагонистом NMDA рецептора в суточной дозе от 0,5 до 15 мг, такой как 1, 1,5, 3, 4,5, 5, 6, 9,5, 10 или 13,3 мг, предпочтительно в суточной дозе 1, 1,5, 3, 4,5, 5, 6, 9,5 или 13,3 мг, и наиболее предпочтительно в суточной дозе 1,5, 3, 4,5, 6, 9,5 и 13,3 мг.

В еще одном аспекте ингибитор ацетилхолинэстеразы галантамин можно совместно вводить с антагонистом 5-HT₆ рецептора в суточной дозе от 1 до 30 мг, такой как 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24 и 30 мг, предпочтительно в суточной дозе 2, 4, 6, 8, 12, 16 и 24 мг, и наиболее предпочтительно в суточной дозе 4, 8, 12, 16 и 24 мг.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 1 до 200 мг 1-[(2-бромфенил)-сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 1 до 10 мг 1-[(2-бромфенил)-сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 25 до 125 мг 1-[(2-бромфенил)-сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 150 до 200 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 10 до 100 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 10 до 50 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 25 до 50 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 75 до 100 мг 1-[(2-бромфенил)-сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 1 до 25 мг донепезила или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 5 до 25 мг донепезила или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 5 мг, 10 мг или 23 мг донепезила или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение активных соединений пациенту от одного до трех раз в сутки, от одного до трех раз в неделю или от одного до трех раз в месяц. Предпочтительно лечение включает введение соединения пациенту один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки. Более предпочтительно лечение включает введение соединения пациенту один раз в сутки.

Приведенные ниже примеры представлены только для иллюстрации и поэтому не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения.

Аббревиатуры:

5-HT _{1A}	Рецептор 5-гидрокситриптамина 1A
5-HT _{1B}	Рецептор 5-гидрокситриптамина 1B
5-HT _{1D}	Рецептор 5-гидрокситриптамина 1D
5-HT _{2A}	Рецептор 5-гидрокситриптамина 2A
5-HT _{2C}	Рецептор 5-гидрокситриптамина 2C
5-HT ₄	Рецептор 5-гидрокситриптамина 4
5-HT _{5A}	Рецептор 5-гидрокситриптамина 5A
5-HT ₆	Рецептор 5-гидрокситриптамина 6
5-HT ₇	5-гидрокситриптами́н 7 рецептор
ANOVA	Дисперсионный анализ
AP	Вперед-назад
aCSF	Спинномозговая жидкость
цАМФ	Циклический аденозинмонофосфат
CaCl ₂ · 2H ₂ O	Хлорид кальция дигидрат
DV	Дорсальный-вентральный
EC ₅₀	Полумаксимальная эффективная концентрация
EDTA	Этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭЭГ	Электроэнцефалограмма
GPCR	Связанный с G-белком рецептор
HCl	Хлористоводородная кислота
h	Час (часы)
i.p	Интраперитонеальный
KCl	Хлорид калия
K _b	Константа связывания
K _i	Константа ингибирования
ЖХ-МС/МС	Жидкостная хроматография-Масс-спектрометрия/Масс-спектрометрия
мг	Миллиграмм
MgCl ₂	Хлорид магния
мин	Минута (минуты)
ML	Медиальный латеральный
мМ	Миллимолярный
NaCl	Хлорид натрия
NaH ₂ PO ₄ · 2H ₂ O	Натрий дигидрофосфат дигидрат
Na ₂ HPO ₄ · 7H ₂ O	Натрий моногидрофосфат гептагидрат
нмоль/л	Наномоли на литр
нМ	Наномолярный
NPO	Оральное ядро моста
p.o.	Пероральный
S.E.M.	Стандартная ошибка среднего значения
θ	Тета

Пример 1.

Определение K_b значений на 5-HT₆ рецепторе.

Для клеточного анализа использовали стабильную клеточную линию CHO, экспрессирующую рекомбинантный 5-HT₆ рецептор человека и pCRE-Luc репортерную систему. Анализ предлагает не-радиоактивный подход для определения связывания соединения с GPCR. В этом конкретном анализе измеряли уровень внутриклеточного цАМФ, который модулируется активацией или ингибированием рецептора. Рекомбинантные клетки содержат репортерный ген люциферазы под контролем цАМФ-ответного элемента.

Вышеуказанные клетки выращивали в 96-луночных белых планшетах с прозрачным дном в среде Hams F12, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS). Перед добавлением соединений или стандартного агониста клетки оставляли без сыворотки в течение ночи. Возрастающие концентрации тестируемого соединения добавляли к клеткам вместе с 10 мкМ серотонина в среде OptiMEM.

Инкубацию продолжали при 37°C в CO₂ инкубаторе в течение 4 ч. Среду удаляли и клетки промывали забуференным фосфатом физиологическим раствором. Клетки лизировали и активность люциферазы измеряли в люминометре. Единицы люминесценции наносили на график против концентраций соединения с использованием программы Graphpad. Значения EC₅₀ соединений определяли как концентрация, требуемая для снижения активности люциферазы на 50%. Значения K_b рассчитывали путем введения концентрации агониста, используемого в анализе, и его EC₅₀ значения в ту же программу.

Ссылки: Molecular Brain Research, 2001, 90, 110-117 и British Journal of Pharmacology, 2006, 148, 1133-1143.

Результаты.

Соединения 1, 2 и 3 проявляют антагонистическую активность в анализе репортерного гена CRE-Luc на рекомбинантном рецепторе 5-HT₆ человека без определяемой агонистической активности. Значения K_b , приведенные ниже, являются средними от трех независимых экспериментов.

Образец №	Пример	K_b (нМ)
1	Соединение 1	4,2 ± 0,9
2	Соединение 2	7,2 ± 1,8
3	Соединение 3	1,6 ± 0,3

Пример 2.

Определение значения K_i на 5-HT₆ рецепторе.

Соединение тестировали в MDS pharma services и Novascreen в соответствии со следующими процедурами.

Материалы и методы.

Источник рецептора: человеческий рекомбинантный, экспрессируемый в клетках Hela.

Радиолиганд: [³H]-LSD (60-80 Ки/ммоль).

Конечная концентрация лиганда: [1,5 нМ].

Неспецифический лиганд: 5 мкМ серотонина (5-HT).

Эталонное соединение: метиотепина мезилат.

Положительный контроль: метиотепина мезилат.

Условия инкубации: Реакции осуществляли в 50 мМ Tris-HCl (pH 7,4), содержащем 10 мМ MgCl₂, 0,5 мМ EDTA, в течение 60 мин при 37°C. Реакцию останавливали путем быстрой вакуумной фильтрации на стекловолоконных фильтрах. Радиоактивность, захваченную на фильтрах, определяли и сравнивали с контрольными значениями для определения любых взаимодействий испытываемого соединения(соединений) с сайтом связывания клонированного серотонинового 5-HT₆.

Ссылка: Molecular Pharmacology, 1993, 43, 320-327.

Соединения 1, 2 и 3 селективно связываются с рецептором 5-HT₆ при испытании методом связывания радиолиганда in-vitro на рекомбинантном рецепторе 5-HT₆ человека. Значения K_i приведены ниже в таблице.

Образец №	Пример	K_i (нМ)
1	Соединение 1	2,04
2	Соединение 2	4,96
3	Соединение 3	3,67

Пример 3.

Определение K_i значения на 5-HT_{2A} рецепторе.

Соединение тестировали в соответствии со следующими процедурами.

Материалы и методы.

Источник рецептора: рекомбинантные клетки млекопитающего.

Радиолиганд: [³H]-Кетансерин (47,3 Ки/ммоль).

Конечная концентрация лиганда - [1,75 нМ].

Неспецифический лиганд: 0,1 мМ 1-нафтилпиперазина (1-NP).

Эталонное соединение: 1-нафтилпиперазин (1-NP).

Положительный контроль: 1-нафтилпиперазин (1-NP).

Условия инкубации: Реакции осуществляли в 67 мМ Tris-HCl (pH 7,4) в течение 1 ч при 37°C. Реакцию останавливали путем быстрой вакуумной фильтрации на стекловолоконных фильтрах. Радиоактивность, захваченную на фильтрах, определяли и сравнивали с контрольными значениями для определения любых взаимодействий испытываемого соединения(соединений) с сайтом связывания клонированного серотонинового 5-HT_{2A}.

Ссылка: Methods in Molecular Biology, 2002, 190, 31-49.

Соединения 1, 2 и 3 слабо связывались с 5-HT_{2A} рецептором при испытании методом связывания радиолганда in-vitro на рекомбинантном рецепторе 5-HT_{2A} человека. Приведенные ниже значения K_i являются средними от трех независимых экспериментов.

Образец №	Пример	K _i
1	Соединение 1	2514 ± 377 нМ
2	Соединение 2	>10 мкМ
3	Соединение 3	926 ± 317 нМ

Пример 4.

Испытываемые соединения также оценивали на их селективность в отношении 5-HT₆ рецептора по сравнению с близкородственными серотониновыми подтипами, такими как 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₄, 5-HT_{5A} и 5-HT₇, в коммерческой панели в Novascreeen.

Соединения 1, 2 и 3 показали селективность более чем в 250-раз выше по сравнению с этими подтипами рецептора.

Пример 5.

Модель задач распознавания объекта.

Свойства соединений по настоящему изобретению, улучшающие познавательную способность, оценивали с использованием этой модели.

Самцов крыс Wistar (возраст 8-10 недель) использовали в качестве экспериментальных животных. В каждую клетку помещали по четыре животных. Животных поддерживали на 20% пищевой депривации, начиная за один день до эксперимента. На всем протяжении эксперимента воду обеспечивали ad libitum. Животных содержали при 12-часовом цикле свет/темнота в помещении с контролируемой температурой и влажностью. Эксперимент осуществляли в камере "открытое поле", изготовленной из акрила. Крыс приучали к индивидуальным аренам (открытое поле) в отсутствие каких-либо объектов в день 1.

Крысы получали носитель или испытываемые соединения или ингибиторы холинэстеразы или испытываемое соединение и ингибиторы холинэстеразы, перед испытаниями ознакомления (T₁) и выбора (T₂). Во время фазы ознакомления (T₁) крыс помещали по отдельности на арену на 3 мин, где два одинаковых объекта (a₁ и a₂) были расположены на расстоянии 10 см от стенки. Через 24 ч после T₁ осуществляли испытание для оценки длительной памяти. Тех же самых крыс помещали на ту же арену, что и в испытании T₁. Во время фазы выбора (T₂) крысам давали исследовать арену в течение 3 мин в присутствии копии знакомого объекта (a₃) и одного нового объекта (b). Во время испытаний T₁ и T₂ изучения каждого объекта (определяемые как обнюхивание, облизывание, жевание или движение вибрисс при направлении носа в сторону объекта на расстоянии менее 1 см) регистрировали с использованием секундомера.

T₁ представляет собой общее время, потраченное на изучение знакомых объектов (a₁+a₂).

T₂ представляет собой общее время, потраченное на изучение знакомого объекта и нового объекта (a₃+b).

Группа обработки носителем не показала значительного предпочтения нового объекта, что указывает на отсутствие памяти знакомого объекта. Подобным образом, ни группы, обрабатываемые ингибиторами холинэстеразы, ни испытываемыми соединениями в отдельности, не показали предпочтения нового объекта, снова указывая на недостаточное запоминание знакомого объекта. Однако группа, обрабатываемая комбинацией ингибиторов холинэстеразы и испытываемых соединений, продемонстрировала предпочтение к новому объекту, свидетельствующее о значительном улучшении памяти. Результаты этого исследования представлены на фиг. 1a-1c.

Тест на распознавание объекта осуществляли, как описано в Behavioural Brain Research, 1988, 31, 47-59.

Пример 6.

Оценка испытываемого соединения на модуляцию ацетилхолина в вентральном гиппокампе самцов крыс Wistar.

Процедура эксперимента.

Самцам крыс Wistar (масса тела 240-300 г) стереотаксически имплантировали направляющую канюлю для микродиализа в вентральный гиппокамп (AP: -5,2 мм, ML: +5,0 мм, DV: -3,8 мм) при анестезии изофлураном. Координаты взяты в соответствии с атласом для мозга крыс (Paxinos and Watson, 2004), с контрольными точками, взятыми из брегмы и вертикальными из черепа. Крысам давали возможность индивидуально восстанавливаться в течение четырех-пяти дней в круглодонной чаше из органиче-

ского стекла со свободным доступом к пище и воде.

За один день до эксперимента микродиализа крыс подсоединяли к двухканальному гибкому шарнирному устройству с двойной кварцевой футеровкой (Instech, UK) на рычаге лабораторных весов, что допускало неограниченные движения животного. За 16 ч до начала исследования в вентральный гиппокамп через направляющую канюлю вставляли предварительно уравновешенный зонд для микродиализа (диализная мембрана 4 мм) и перфузировали в течение ночи искусственной спинномозговой жидкостью (aCSF; NaCl 147 mM, KCl 3 mM, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂·2H₂O 1,3 mM, NaH₂PO₄·2H₂O 0,2 mM и Na₂HPO₄·7H₂O 1 mM, pH 7,2), содержащей 0,3 мкМ неостигмина бромид, при скорости вливания 0,2 мкл/мин. В день эксперимента скорость перфузии изменяли до 1,2 мкл/мин и период стабилизации поддерживали по меньшей мере 2 ч. После периода стабилизации пять исходных образцов собирали с интервалом 20 мин перед введением соединения 1 (1 или 3 мг/кг, р.о.). Образцы диализата собирали в течение дополнительных 6 ч с использованием охлажденного коллектора фракций СМА/170.

Ацетилхолин в диализате определяли количественно в диапазоне измеряемых значений 1,36-547,7 нмоль/л с использованием метода ЖХ-МС/МС.

Все данные микродиализа для ацетилхолина наносили на график как процентное изменение от средних исходных концентраций диализата, с 100%, определенными как среднее из пяти значений до введения препарата. AUC рассчитывали по формуле трапеции с использованием WinNonlin® (версия 5.0.1, Pharsight Corp. CA). Статистическая значимость между средними значениями AUC группы лечения с обработки носителем рассчитывали с использованием критерия множественного сравнения Даннета. Для каждой обработанной группы процентное увеличение уровней ацетилхолина сравнивали с группой носителя с использованием двухфакторного дисперсионного анализа (время и лечение), а затем апостериорного критерия Бонферрони. Статистическую значимость определяли как р значение меньше чем 0,05.

Неправильное размещение зонда рассматривали как критерий для исключения из рассмотрения данных, полученных от животного.

Результаты.

Соединение 1 вызывало увеличение около 172% уровней ацетилхолина в гиппокампе при тестируемой дозе 3 мг/кг, р. о. Значение площади под кривой, рассчитанное для оценки общего эффекта соединения 1, было значительно выше, чем при обработке носителем (фиг. 2).

Ссылка: Paxinos G. and Watson C. (2004), Rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, New York.

Пример 7.

Оценка комбинированного лечения на модуляцию ацетилхолина в вентральном гиппокампе самцов крыс Wistar.

Процедура эксперимента.

Процедура для стереотаксической хирургии была аналогичной процедуре, описанной в примере 6. Однако в эксперимент с использованием микродиализа были внесены незначительные изменения.

После хирургического восстановления в течение 4-5 дней самцов крыс Wistar подсоединяли к двухканальному гибкому шарнирному устройству с двойной кварцевой футеровкой (Instech, UK) на рычаге лабораторных весов, что допускало неограниченные движения животного. За 16 ч до начала исследования в вентральный гиппокамп через направляющую канюлю вставляли предварительно уравновешенный зонд для микродиализа (диализная мембрана 4 мм). В день исследования зонд перфузировали aCSF при скорости потока 1,5 мкл/мин и поддерживали период стабилизации 2 ч.. Пять исходных образцов собирали с интервалом 20 мин перед введением соединения 1 (3 мг/кг, р.о.) или носителя. Донепезил (1 мг/кг, s.c.) или ривастигмин (0,5 мг/кг, s.c.) вводили через 30 мин после введения соединения 1. Образцы диализата собирали в течение дополнительных 4 ч после введения соединения 1. Диализаты хранили при температуре ниже -50°C до анализа.

Ацетилхолин в диализате определяли количественно с использованием метода ЖХ-МС/МС в диапазоне измеряемых значений 0,103-103,491 нмоль/л.

Все данные микродиализа для ацетилхолина наносили на график как процентное изменение от средних исходных концентраций диализата, с 100%, определенными как среднее из пяти значений до введения препарата. Процентное изменение уровней ацетилхолина после комбинированного лечения сравнивали с донепезилом с использованием двухфакторного дисперсионного анализа (время и лечение), а затем апостериорного критерия Бонферрони. Рассчитывали значения площади для кривой (AUC) для определения процентного изменения уровней ацетилхолина, и статистическую значимость между средним значением AUC после комбинированного лечения сравнивали со значениями AUC после лечения донепезилом с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA, а затем критерия Даннета. Статистическую значимость определяли как р значение меньше, чем 0,05. Неправильное размещение зонда рассматривали как критерий для исключения из рассмотрения данных, полученных от животного.

Результаты.

Лечение донепезилом (1 мг/кг, s.c.) вызывало значительное увеличение уровней ацетилхолина в гиппокампе и достигало максимума $703 \pm 134\%$ от исходных уровней. Соединение 1 в комбинации с донепезилом (1 мг/кг, s.c.) вызывало значительное увеличение уровней ацетилхолина в гиппокампе, и максимальные уровни достигали $1363 \pm 242\%$ от уровней до введения дозы после 3 мг/кг p.o. (фиг. 3).

Лечение ривастигнином (0,5 мг/кг, s.c.) вызывало примерно 3-кратное увеличение уровня ацетилхолина в гиппокампе. Соединение 1 в комбинации с ривастигнином (0,5 мг/кг, s.c.) вызывало значительное увеличение уровней ацетилхолина в гиппокампе, и максимальные уровни достигали $747 \pm 54\%$ от уровней до введения дозы после 3 мг/кг p.o. (фиг. 4).

Средние значения площади под кривой (AUC), вычисленные после комбинированного лечения соединением 1 (3 мг/кг, p.o.) и донепезилом, и соединением 1 (3 мг/кг, p.o.) и ривастигнином были значительно выше по сравнению с донепезилом (1 мг/кг, s.c.) и ривастигнином (0,5 мг/кг, s.c.) в отдельности соответственно (фиг. 3 и 4).

Ссылка: Paxinos G. and Watson C. (2004), Rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, New York.

Пример 8.

Оценка модуляции тета-ритма в дорсальном гиппокампе анестезированных самцов крыс Wistar.

Синхронную ЭЭГ активность в гиппокампе, возникающую в 9 ритме (диапазон частот от 4 до 8 Гц), связывают с мнемоническими процессами *in vivo*.

Процедура эксперимента.

Самцов крыс Wistar (240-320 г) анестезировали 1,2-1,5 г/кг уретана внутривенно, под анестезией катетер хирургически имплантировали в левую бедренную вену для введения лекарственных средств. После канюлирования животное помещали в стереотаксическую рамку для имплантации электрода (провода из нержавеющей стали, Plastics One) в дорсальный гиппокамп (AP: 3,8 мм; ML: +2,2 мм; DV: -1,5 мм от твердой мозговой оболочки; Paxinos и Watson, 1994) и биполярный стимулирующий электрод (раскрученные проволоки из нержавеющей стали, разделенные на 0,75-1,0 мм на их концах, Plastics One) имплантировали в NPO (AP: -7,8 мм; ML: $\pm 1,8$ мм; DV: -6,0 мм; Paxinos and Watson, 1994). Кроме того, один электрод имплантировали в мозжечок, который служил в качестве эталона. Гиппокампальный 9 ритм вызывали через 6-секундную серию импульсов электростимуляции (20-160 мкА, длительность импульса 0,3 мс, 250 Гц), доставляемую в NPO со скоростью 0,01 серии имп./с, при помощи стимулятора Grass S88 и блока изоляции стимулятора PSIU6 (Grass Medical Instruments, Quincy, MA). ЭЭГ регистрировали со скоростью 1000 Гц с использованием программы Ponemah (версия 5.2) и хранили для лабораторного анализа с использованием NeuroScore (версия 3.0). Базовый уровень амплитуды достигали с использованием тока, необходимого для того, чтобы вызвать 9-ритм до 50% от максимальной амплитуды в контрольных условиях. После периода стабилизации в течение одного часа регистрировали исходный уровень в течение 30 мин, с последующей обработкой носителем или соединением 1 (1 мг/кг, i.v.). Донепезил (0,3 мг/кг, i.v.) вводили через 30 мин после обработки соединением 1 и регистрацию продолжали еще в течение 1 ч.

Вычисляли мощность 9-ритма в период стимуляции во время 30-минутного базового периода и рассчитывали процентные изменения этих показателей после лечения. Процентное изменение относительной мощности тета-ритма после комбинированного лечения сравнивали с донепезилом с использованием двухфакторного дисперсионного анализа (время и лечение), а затем апостериорного критерия Бонферрони. Статистическую значимость определяли как p значение меньше чем 0,05.

Результаты.

Лечение донепезилом (0,3 мг/кг, i.v.) вызывало умеренное повышение мощности тета-ритма в гиппокампе. Соединение 1 (1 мг/кг, i.v.) в комбинации с донепезилом (0,3 мг/кг, i.v.) вызывало значительное увеличение уровней мощности тета-ритма, и максимальные уровни достигали $196 \pm 10\%$ от уровней до введения доз (фиг. 5).

Ссылка: Paxinos G. and Watson C. (2004), Rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, New York.

Пример 9.

Фармакокинетическое исследование на грызунах для оценки лекарственного взаимодействия.

В качестве экспериментальных животных использовали самцов крыс Wistar (260 ± 50 г). Животных размещали индивидуально в полипропиленовых клетках и давали им акклиматизироваться в течение трех дней перед исследованием. Крыс рандомизированно разделяли на следующие группы перед введением соединения 1 или совместного лечения донепезилом и соединением 1.

Группа 1: соединение 1 (3 мг/кг, p.o.)+носитель (2 мл/кг, s.c.).

Группа 2: носитель (5 мл/кг, p.o.)+донепезил (1 мг/кг, s.c.).

Группа 3: соединение 1 (3 мг/кг, p.o.)+донепезил (1 мг/кг, s.c.).

Воду использовали в качестве носителя для растворения соединения 1 и донепезила. Донепезил или носитель для донепезила вводили подкожно через 30 мин после перорального введения соединения 1 или

носителя для соединения 1.

Кровь собирали через ретроорбитальное сплетение под анестезией изофлураном. Собранную кровь переносили в предварительно помеченную пробирку Эппендорфа, содержащую 10 мкл натриягепарина в качестве антикоагулянта. Образцы крови брали в следующие точки времени: 0,33, 0,66, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8 и 24 ч после введения дозы. Кровь центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 мин. Плазму отделяли и хранили замороженной при -80°C до анализа. Концентрации соединения 1 и донепезила определяли в плазме общепринятым ЖХ-МС/МС методом с использованием подходящего способа экстракции. Испытываемые соединения оценивали количественно в диапазоне измеряемых значений около 0,05-100 нг/мл в плазме. Исследуемые образцы анализировали с использованием эталонных образцов в партии и образцов контроля качества, распространенных по партии.

Фармакокинетические параметры $C_{\max}$, $T_{\max}$ и AUC_{last} рассчитывали при помощи некомпартментной модели с использованием пакета программ Phoenix WinNonlin версия 6.4.0.

Образец №	Группа	Анализируемое вещество	$C_{\max}$ (нг/мл)	$t_{\max}$ # (час)	AUC_{last} (нг*час/мл)
1	Группа 1	Соединение 1	2,97 ± 1,33	0,33 (0,33–0,66)	6,07 ± 1,78
2	Группа 2	Донепезил	44,6 ± 9,26	0,50 (0,50–1,00)	163 ± 28,4
3	Группа 3	Соединение 1	1,98 ± 1,25	0,33 (0,33–0,66)	4,80 ± 2,08
		Донепезил	52,1 ± 8,21	1,00 (0,50–1,00)	187 ± 27,6

N=8-10 животных на группу, среднее значение ± SD.

#Значения представлены как медианное значение (мин - макс).

Результаты.

Нет никакой существенной разницы в экспозициях в плазме соединения 1 или донепезила, вводимых либо в отдельности, либо в комбинации.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинация для лечения когнитивного расстройства у пациента, включающая чистый антагонист 5-HT₆ рецептора и ингибитор ацетилхолинэстеразы;

где чистый антагонист 5-HT₆ рецептора выбран из

1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола;

1-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола и

1-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола;

или фармацевтически приемлемой соли такого соединения; и

ингибитор ацетилхолинэстеразы выбран из донепезила, галантамина и ривастигмина или фармацевтически приемлемой соли такого соединения.

2. Комбинация по п.1, где чистый антагонист 5-HT₆ рецептора представляет собой 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Комбинация по п.1 или 2, где фармацевтически приемлемая соль чистого антагониста 5-HT₆ рецептора представляет собой

1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрат;

1-[(4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол дигидрохлорид;

1-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол дигидрохлорид.

4. Комбинация по любому одному из пп.1-3, где ингибитор ацетилхолинэстеразы представляет собой донепезил и ривастигмин или их фармацевтически приемлемую соль.

5. Комбинация по любому одному из пп.1-4, где ингибитор ацетилхолинэстеразы донепезил или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой донепезил гидрохлорид.

6. Комбинация по любому одному из пп.1-5, где когнитивное расстройство выбрано из болезни Альцгеймера, шизофрении, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции и лобно-височной деменции.

7. Способ лечения когнитивного расстройства, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества комбинации по любому одному из пп.1-5.

8. Способ лечения по п.7, где когнитивное расстройство выбрано из болезни Альцгеймера, шизофрении, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции и лобно-височной деменции.

ции.

9. Применение соединения 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)-метил]-1Н-индол или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с ингибитором ацетилхолинэстеразы для лечения болезни Альцгеймера у пациента, где ингибитор ацетилхолинэстеразы выбран из донепезила, галантамина и ривастигмина или их фармацевтически приемлемой соли.

10. Применение по п.9 для дополнительного лечения пациента, который находится на стабильном лечении ингибитором ацетилхолинэстеразы, где ингибитор ацетилхолинэстеразы выбран из донепезила, галантамина и ривастигмина или их фармацевтически приемлемой соли.

11. Применение по п.9, где 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)-метил]-1Н-индол или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрат.

12. Способ лечения болезни Альцгеймера у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества комбинации по п.1.

13. Способ лечения болезни Альцгеймера у пациента, который находится на стабильном лечении ингибитором ацетилхолинэстеразы по п.1, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества чистого антагониста 5-НТ₆ рецептора, определенного в п.1.

14. Способ по п.12 или 13, где фармацевтически приемлемая соль 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола представляет собой 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрат.

15. Способ по п.12 или 13, где ингибитор ацетилхолинэстеразы представляет собой донепезил и ривастигмин или их фармацевтически приемлемую соль.

16. Способ лечения болезни Альцгеймера по п.12, где пациенту вводят от 1 до 200 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

17. Способ лечения болезни Альцгеймера по п.12, где пациенту вводят от 1 до 10 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

18. Способ лечения болезни Альцгеймера по п.12, где пациенту вводят от 25 до 125 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

19. Способ лечения болезни Альцгеймера по п.12, где пациенту вводят от 150 до 200 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

20. Способ лечения болезни Альцгеймера по п.12, где пациенту вводят от 25 до 75 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

21. Способ лечения болезни Альцгеймера по п.12, где пациенту вводят от 75 до 150 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

22. Способ лечения болезни Альцгеймера по п.12, где пациенту вводят от 1 до 30 мг донепезила или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

23. Способ лечения болезни Альцгеймера по п.12, где пациенту вводят от 5 до 25 мг донепезила или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

24. Способ лечения болезни Альцгеймера по п.12, где пациенту вводят от 10 до 25 мг донепезила или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

25. Способ лечения болезни Альцгеймера по п.12, где 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту пероральным, назальным, местным, дермальным или парентеральным путями.

26. Способ лечения болезни Альцгеймера по п.12, где 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту от одного до трех раз в сутки, от одного до трех раз в неделю или от одного до трех раз в месяц.

27. Фармацевтическая композиция для лечения когнитивных расстройств у пациента, включающая комбинацию по любому одному из пп.1-5 и фармацевтически приемлемые эксципиенты.

28. Фармацевтическая композиция по п.27, где 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от 1 до 300 мг.

29. Фармацевтическая композиция по п.27, где 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от 35 до 200 мг.

30. Фармацевтическая композиция по п.27, где 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от 200 до 300 мг.

31. Фармацевтическая композиция по п.27, где 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от 75 или 150 мг.

32. Фармацевтическая композиция по п.27, где донепезил или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от 2 до 30 мг.

33. Фармацевтическая композиция по п.27, где донепезил или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от 5 до 25 мг.

34. Фармацевтическая композиция по п.27, где донепезил или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве 5 мг.

35. Фармацевтическая композиция по п.27, где донепезил или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве 10 мг.

36. Фармацевтическая композиция по п.27, где донепезил или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве 23 мг.

37. Применение фармацевтической композиции по п.27 для лечения когнитивного расстройства, где когнитивное расстройство выбрано из болезни Альцгеймера, шизофрении, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции и лобно-височной деменции.



Данные представляют собой Среднее значение $\pm$ SEM Времени изучения
 ** $p < 0,01$ против знакомого объекта (Парный t-критерий). N=6-33

Фиг. 1a



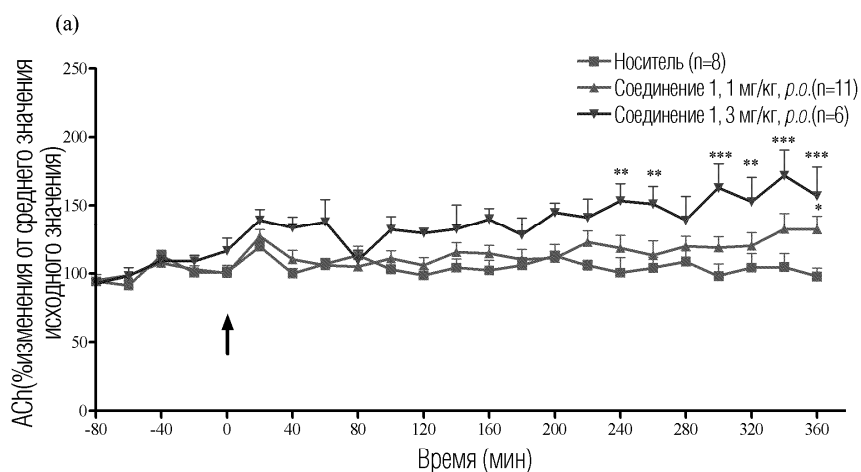
Данные представляют собой Среднее значение $\pm$ SEM Времени изучения
 * $p < 0,05$ против знакомого объекта (Парный t-критерий Стьюдента). N=8-11

Фиг. 1b

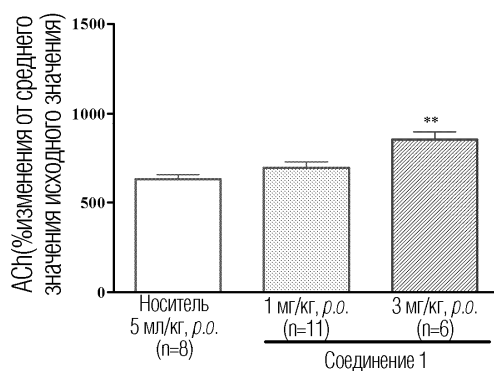


Данные представляют собой Среднее значение $\pm$ SEM Времени изучения
 $*p < 0,05$ против знакомого объекта (Парный t-критерий Стьюдента). N=8-10

Фиг. 1с



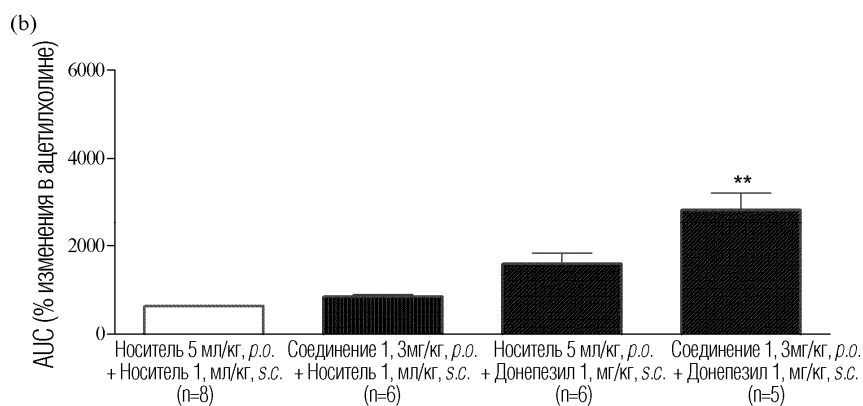
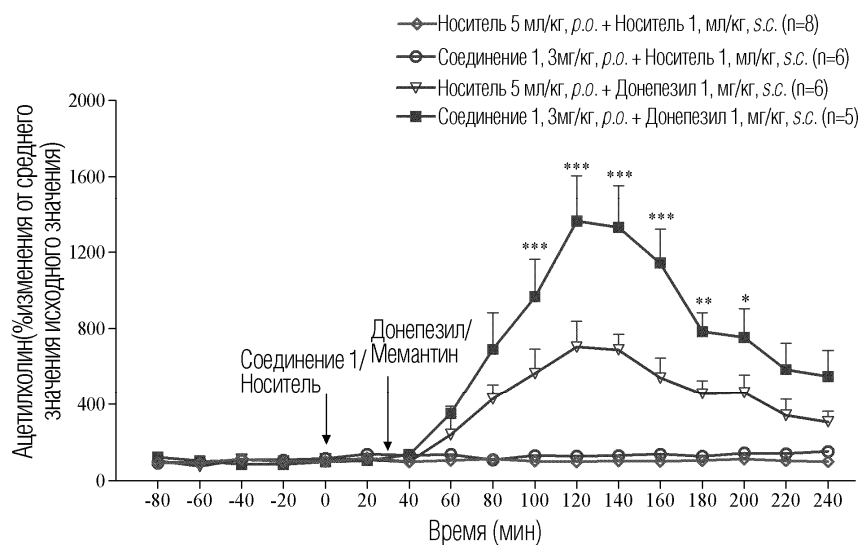
(b)



(a) Значения выражены как среднее значение $\pm$ S.E.M. $**p < 0,01$, $***p < 0,001$ (апостериорный критерий Бонферрони)

(b) Кумулятивное увеличение в нейротрансмиттере выше базовой линии, выражено в процентах от площади под кривой $\pm$ S.E.M. $**p < 0,01$ (критерий множественного сравнения Даннета).

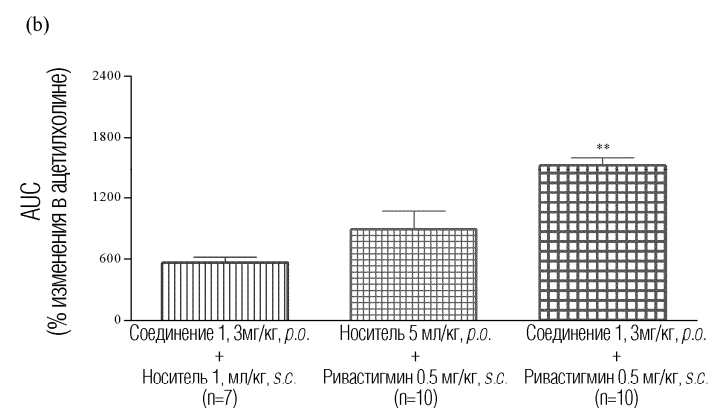
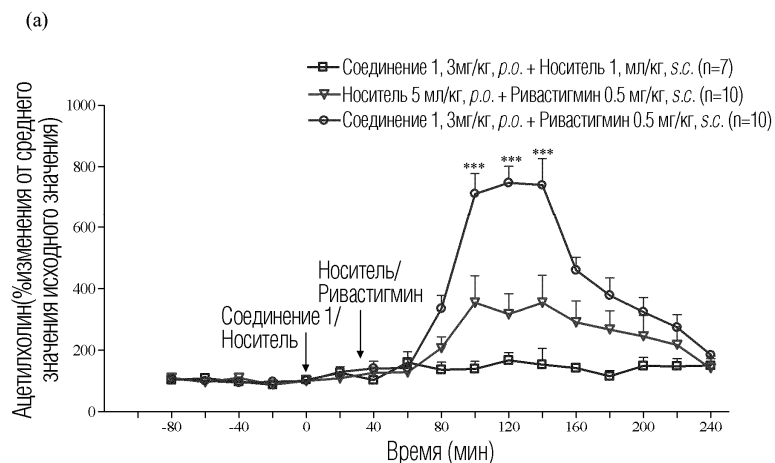
Фиг. 2



(а) Данные выражены как Среднее значение $\pm$ S.E.M. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ против Донепезила в отдельности (апостериорный критерий Бонферрони)

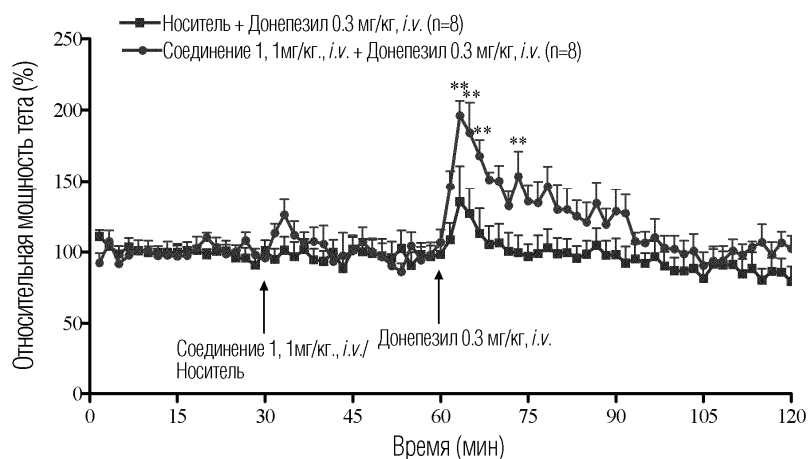
(б) Кумулятивное увеличение в нейротрансмиттере выше базовой линии, выражено в процентах от площади под кривой $\pm$ S.E.M. ** $p < 0,01$ против Донепезила в отдельности (критерий множественного сравнения Даннета).

Фиг. 3



(a) Данные выражены как Среднее значение $\pm$ S.E.M. *** $p < 0,001$ против Ривастигмина в отдельности (апостериорный критерий Бонферрони)
 (b) Кумулятивное увеличение в нейротрансмиттере выше базовой линии, выражено в процентах от площади под кривой $\pm$ S.E.M. ** $p < 0,01$ против Ривастигмина в отдельности (критерий множественного сравнения Даннета).

Фиг. 4



Данные выражены как Среднее значение $\pm$ S.E.M.
 *** $p < 0,001$ против Донепезила в отдельности (апостериорный критерий Бонферрони)

Фиг. 5



Евразийская патентная организация, ЕАПВ
 Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2