

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037187**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.02.17

(51) Int. Cl. *A01N 57/00* (2006.01)
A61K 31/66 (2006.01)

(21) Номер заявки
201290764

(22) Дата подачи заявки
2011.02.09

(54) **СПОСОБ И КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОГНИТИВНОГО РАССТРОЙСТВА**

(31) **61/302,760**

(56) US-A1-20080167291
US-A1-20080242698
US-A1-20090176740

(32) **2010.02.09**

(33) **US**

(43) **2014.01.30**

(86) **PCT/US2011/024256**

(87) **WO 2011/100373 2011.08.18**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ДЗЕ ДЖОНС ХОПКИНС
ЮНИВЕРСИТИ (US)**

(72) Изобретатель:
**Галлахер Михела, Хаберман Ребекка,
Кох Мин Тен (US)**

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

(57) Изобретение относится к способу и композиции для лечения когнитивного расстройства, связанного с нарушением центральной нервной системы (ЦНС) у субъекта, посредством использования сочетания ингибитора синаптического везикулярного белка 2A (SV2A), в частности леветирацетама, и ингибитора ацетохолинэстеразы (AChEI), в частности донепезила. Более конкретно настоящее изобретение относится к использованию сочетания леветирацетама и донепезила для лечения когнитивного расстройства, связанного с нарушением центральной нервной системы (ЦНС) у субъекта, нуждающегося в этом или подверженного риску заболевания, включая без ограничения субъектов, страдающих или подверженных риску заболевания возрастным когнитивным расстройством, умеренным когнитивным расстройством (MCI), амнестическим MCI, возрастным расстройством памяти (AAMI), возрастным снижением когнитивных способностей (ARCD), деменцией, болезнью Альцгеймера (AD), продромальной AD, посттравматическим стрессовым расстройством (PTSD), шизофренией, боковым амиотрофическим склерозом (ALS) и связанным с лечением рака когнитивным расстройством.

037187
B1

037187
B1

По данной заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 61/302760 (поданной 9 февраля 2010 г.), содержание и раскрытия которой включены во всей своей полноте в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способу и композиции для лечения когнитивного расстройства, связанного с нарушением центральной нервной системы (ЦНС) у субъекта, посредством использования сочетания ингибитора синаптического везикулярного белка 2A (SV2A), в частности леветирацетама, и ингибитора ацетохолинэстеразы (AChEI), в частности донепезила. Более конкретно настоящее изобретение относится к использованию сочетания леветирацетама и донепезила для лечения когнитивного расстройства, связанного с нарушением центральной нервной системы (ЦНС) у субъекта, нуждающегося в этом или подверженного риску заболевания, включая без ограничения субъектов, страдающих или подверженных риску заболевания возрастным когнитивным расстройством, умеренным когнитивным расстройством (MCI), амнестическим MCI, возрастным расстройством памяти (AAMI), возрастным снижением когнитивных способностей (ARCD), деменцией, болезнью Альцгеймера (AD), продромальной AD, посттравматическим стрессовым расстройством (PTSD), шизофренией, боковым амиотрофическим склерозом (ALS) и связанным с лечением рака когнитивным расстройством.

Предпосылки создания настоящего изобретения

Когнитивная способность может снижаться вследствие нормального старения или вследствие нарушения центральной нервной системы.

Значительная популяция лиц пожилого возраста сталкивается со снижением когнитивной способности, которое выходит за рамки обычного при нормальном старении. Такая возрастная утрата когнитивной функции клинически характеризуется прогрессирующей потерей памяти, восприятия, мышления и суждения. Умеренное когнитивное расстройство (MCI), возрастное расстройство памяти (AAMI), возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD) или подобные клинические группы принадлежат к числу групп, которые связаны с такой возрастной утратой когнитивной функции. По некоторым оценкам только в США проживает более чем 16 миллионов человек с AAMI (Barker et al., 1995), и по оценкам 5,5-7 миллионов жителей США в возрасте старше 65 поражены MCI (Plassman et al., 2008).

Другие нарушения центральной нервной системы (ЦНС), такие как деменция, болезнь Альцгеймера (AD), продромальная AD, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрения, боковой амиотрофический склероз (ALS) и связанное с лечением рака когнитивное расстройство, также ассоциированы с когнитивным расстройством.

Поэтому существует необходимость в эффективном лечении нарушений центральной нервной системы (ЦНС) с когнитивным расстройством и улучшении когнитивной функции у пациентов с диагностированным возрастным когнитивным расстройством, MCI, амнестическим MCI, AAMI, ARCD, деменцией, AD, продромальной AD, PTSD, шизофренией, боковым амиотрофическим склерозом (ALS), связанным с лечением рака когнитивным расстройством и сходными нарушениями центральной нервной системы (ЦНС) с когнитивным расстройством или риском его развития.

Гидрохлорид такрина (COGNEX™), первое одобренное FDA лекарство против болезни Альцгеймера (AD), представляет собой AChEI (Cutler et al., 1993). Другие примеры AChEI, используемые в клинике, включают галантамин (REMINYL™) или ривастигмин (EXELON™). Однако эти лекарства продемонстрировали ограниченную эффективность в улучшении когнитивной функции у пациентов с болезнью Альцгеймера и обладали профилем побочных действий, ограничивающим применение. Другой AChEI, донепезил (также известный как ARICEPT™), по-видимому, более эффективен, чем такрин. У получающих донепезил пациентов с болезнью Альцгеймера наблюдаются легкие улучшения когнитивной функции (Varner et al., 1998; Rogers et al., 1998), но применимость донепезила ограничена вследствие его умеренной эффективности и побочных эффектов. Долгосрочная терапевтическая эффективность донепезила также все больше ставится под вопрос (Maggini et al., 2006; Petersen et al., 2006). Поэтому существует необходимость в более эффективном лечении нарушений с когнитивной дисфункцией и, в частности, когнитивного расстройства у пациентов с AD.

Краткое описание изобретения

Согласно первому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения когнитивного расстройства, связанного с нарушением центральной нервной системы (ЦНС) у субъекта, включающий введение леветирацетама или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата и донепезила или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в дозах, которые являются субтерапевтическими по сравнению с дозами, в которых указанные соединения терапевтически эффективны при введении по отдельности.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложен способ увеличения терапевтического индекса донепезила или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в способе лечения когнитивного расстройства, связанного с нарушением центральной нервной системы (ЦНС) у субъекта, нуждающегося в этом или подверженного риску заболевания, включающий введение упомянутому субъекту леветирацетама или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в сочетании с

донепезилом или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом, при котором увеличение терапевтического индекса донепезила или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата по меньшей мере приблизительно в 1,5, или в 2,0, или в 2,5, или в 3,0, или в 3,5, или в 4,0, или в 4,5, или в 5,0, или в 5,5, или в 6,0, или в 6,5, или в 7,0, или в 7,5, или в 8,0, или в 8,5, или в 9,0, или в 9,5, или в 10, или более чем приблизительно в 10 раз превышает терапевтический индекс донепезила или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата при введении без леветирацетама или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата; и

при котором донепезил или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят в суточной дозе, составляющей менее чем 10 мг, менее чем 5 мг, менее чем 2 мг, менее чем 1 мг, менее чем 0,5 мг или менее чем 0,1 мг.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложен способ увеличения терапевтического индекса леветирацетама или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в способе лечения когнитивного расстройства, связанного с нарушением центральной нервной системы (ЦНС) у субъекта, нуждающегося в этом или подверженному риску заболевания, включающий введение упомянутому субъекту леветирацетама или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в сочетании с донепезилом или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом, при котором увеличение терапевтического индекса леветирацетама или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата по меньшей мере приблизительно в 1,5, или в 2,0, или в 2,5, или в 3,0, или в 3,5, или в 4,0, или в 4,5, или в 5,0, или в 5,5, или в 6,0, или в 6,5, или в 7,0, или в 7,5, или в 8,0, или в 8,5, или в 9,0, или в 9,5, или в 10, или более чем приблизительно в 10 раз превышает терапевтический индекс леветирацетама или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата при введении без донепезила или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата; и

при котором леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят каждые 12 или 24 ч в суточной дозе, составляющей менее чем 350 мг, менее чем 250 мг, менее чем 200 мг, менее чем 150 мг, менее чем 100 мг, менее чем 50 мг, менее чем 10 мг, менее чем 5 мг, менее чем 1 мг, менее чем 0,5 мг, менее чем 0,1 мг или менее чем 0,07 мг.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, предназначенная для осуществления способа по предыдущим аспектам настоящего изобретения, содержащая леветирацетам и донепезил или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 отражены эффекты введения леветирацетама на сохранение пространственной памяти у десяти крыс с возрастными расстройствами (AI) в тесте с восьмирукавным радиальным лабиринтом (RAM). Использовали шесть вариантов лечения: контроль с введением среды, леветирацетам (1,25 мг/кг/сутки), леветирацетам (2,5 мг/кг/сутки), леветирацетам (5 мг/кг/сутки), леветирацетам (10 мг/кг/сутки) и леветирацетам (20 мг/кг/сутки). В использованном тесте с RAM существует одночасовая задержка между представлением набора рукавов (5 доступных рукавов и 3 заблокированных рукава) и выполнением восьмирукавного win-shift теста (8 доступных рукавов). За 30-40 мин до ежедневного испытания крыс подвергают предварительной обработке путем единовременной обработки лекарством/контролем. В качестве меры сохранения пространственной памяти использовали число ошибок, совершенных крысами в течение фазы сохранения. Ошибки определяли как случаи, при которых крысы входили в рукав, пища в котором уже была найдена во время предшествующего задержке этапы испытания, или при которых крысы повторно входили в рукав, который уже посещали, на этапе после задержки. Для сравнения числа ошибок между различными дозами леветирацетама и контролем с введением среды использовали парные t-критерии.

На фиг. 2 отражены эффекты введения только донепезила и введения сочетания донепезила и леветирацетама на сохранение пространственной памяти у восьми крыс с возрастными расстройствами (AI) в тесте с восьмирукавным радиальным лабиринтом (RAM). Использовали четыре варианта лечения: контроль с введением среды, только донепезил (1 мг/кг/сутки), донепезил (2 мг/кг/сутки) и сочетание донепезила (1 мг/кг/сутки) и леветирацетама (2,5 мг/кг/сутки). В использованном тесте с RAM существует одночасовая задержка между представлением набора рукавов (5 доступных рукавов и 3 заблокированных рукава) и выполнением восьмирукавного win-shift теста (8 доступных рукавов). За 30-40 мин до ежедневного испытания крыс подвергают предварительной обработке путем единовременной обработки лекарством/контролем. В качестве меры сохранения пространственной памяти использовали число ошибок, совершенных крысами в течение фазы сохранения. Ошибки определяли как случаи, при которых крысы входили в рукав, пища в котором уже была найдена во время предшествующего задержке этапы испытания, или при которых крысы повторно входили в рукав, который уже посещали, на этапе после задержки. Для сравнения числа ошибок между различными дозами леветирацетама и контролем с введением среды использовали парные t-критерии. Относительно контроля с введением среды сочетание донепезила (1 мг/кг/сутки) и леветирацетама (2,5 мг/кг/сутки) значительно улучшает работу памяти ($t(7)=2,16, p=0,034$).

На фиг. 3 отражен экспериментальный план испытаний на людях с лечением леветирацетамом.

На фиг. 4А отражена средняя активность в левом СА3 у субъектов с aMCI с лечением плацебо и у

соответствующих по возрасту контрольных субъектов с лечением плацебо в процессе представления стимулов-приманок, которые субъекты правильно определяли как "сходные".

На фиг. 4В отражена средняя активность в левом САЗ у субъектов с аМСІ с лечением плацебо или с лечением леветирацетамом (125 мг дважды в сутки в течение двух недель) в процессе представления стимулов-приманок, которые субъекты правильно определяли как "сходные".

Фиг. 4С представляет собой таблицу значений, представленных на фиг. 4А и 4В.

На фиг. 5А отражена средняя активность в левой энторинальной области коры у соответствующих по возрасту контрольных субъектов с лечением плацебо и у субъектов с аМСІ с лечением плацебо в процессе представления стимулов-приманок, которые субъекты правильно определяли как "сходные".

На фиг. 5В отражена средняя активность в левой энторинальной области коры у одних и тех же субъектов с аМСІ с лечением плацебо или с лечением леветирацетамом (125 мг дважды в сутки в течение двух недель) в процессе представления стимулов-приманок, которые субъекты правильно определяли как "сходные".

Фиг. 5С представляет собой таблицу значений, представленных на фиг. 5А и 5В.

На фиг. 6А отражен пример последовательности изображений, представленных пациентам в тесте принудительного точного выбора из трех альтернатив, описанном в примере 2.

На фиг. 6В отражены образцы пар сходных изображений ("приманка").

На фиг. 7 представлено отличие между субъектами с аМСІ (плацебо) и соответствующими по возрасту контрольными субъектами (плацебо) при выполнении ими теста принудительного точного выбора из трех альтернатив, описанного в примере 2. Каждый столбец представляет пропорцию ответов у субъектов (старое, сходное или новое) в процессе представления изображения-приманки.

На фиг. 8 представлено отличие между одними и теми же субъектами с аМСІ с лечением плацебо или леветирацетамом (125 мг дважды в сутки в течение двух недель) при выполнении ими теста принудительного точного выбора из трех альтернатив, описанного в примере 2. Каждый столбец представляет пропорцию ответов у субъектов (старое, сходное или новое) в процессе представления изображения-приманки.

Фиг. 9 представляет собой таблицу значений, представленных на фиг. 7 и 8.

На фиг. 10А представлено отличие между соответствующими по возрасту контрольными субъектами (плацебо) и субъектами с аМСІ с лечением плацебо или леветирацетамом (125 мг дважды в сутки в течение двух недель) при выполнении ими теста Бушке на селективное запоминание - отсроченное припоминание.

Фиг. 10В представляет собой таблицу значений, представленных на фиг. 10А.

На фиг. 11А представлено отличие между субъектами в контрольной группе (плацебо) и субъектами с аМСІ с лечением плацебо или леветирацетамом (125 мг дважды в сутки в течение двух недель) при выполнении ими теста визуальной ретенции Бентона.

Фиг. 11В представляет собой таблицу значений, представленных на фиг. 11А.

На фиг. 12А представлено отличие между субъектами в контрольной группе (плацебо) и субъектами с аМСІ с лечением плацебо или леветирацетамом (125 мг дважды в сутки в течение двух недель) при выполнении ими вербального теста парных ассоциаций - узнавание.

Фиг. 12В представляет собой таблицу значений, представленных на фиг. 12А.

На фиг. 13А представлено отличие между субъектами в контрольной группе (плацебо) и субъектами с аМСІ с лечением плацебо или леветирацетамом (125 мг дважды в сутки в течение двух недель) при выполнении ими вербального теста парных ассоциаций - отсроченное припоминание.

Фиг. 13В представляет собой таблицу значений, представленных на фиг. 13А.

Фиг. 14А представляет собой таблицу, показывающую процесс отбора субъектов для испытаний леветирацетама на людях, описанных в примере 2.

Фиг. 14В представляет собой таблицу, показывающую характеристики субъектов, выбранных для испытаний леветирацетама на людях, описанных в примере 2.

Подробное описание настоящего изобретения

Если в настоящем документе иное не определено особо, то научные и технические термины, используемые в настоящей заявке, будут иметь значения, которые обыкновенно понятны специалисту в данной области техники. В целом, описанные в настоящем документе номенклатура и методики, используемые применительно к клеточной и тканевой культуре, молекулярной биологии, биологии клеток и злокачественных опухолей, нейробиологии, нейрохимии, вирусологии, иммунологии, микробиологии, фармакологии, генетике и химии белков и нуклеиновых кислот, являются хорошо известными и широко используемыми в данной области техники.

Если иное не указано особо, то способы и методики согласно настоящему изобретению, как правило, осуществляют в соответствии с общепринятыми способами, хорошо известными в данной области техники и описанными в различных общих и более конкретных ссылках, которые процитированы и обобщаются на всем протяжении настоящего описания (см., например, "Principles of Neural Science", McGraw-Hill Medical, New York, N.Y. (2000); Motulsky, "Intuitive Biostatistics", Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish et al., "Molecular Cell Biology, 4th ed.", W.H. Freeman & Co., New York (2000); Griffiths

et al., "Introduction to Genetic Analysis, 7th ed.", W.H. Freeman & Co., N.Y. (1999); Gilbert et al., "Developmental Biology, 6th ed.", Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000).

Используемые в настоящем документе химические термины используют в соответствии с общепринятой в данной области техники практикой применения, представленной на примере "The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms", Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985).

Все вышеупомянутые и любые иные публикации, патенты и опубликованные заявки на выдачу патента, на которые приводится ссылка в настоящей заявке, включен, в частности, в настоящий документ посредством ссылки. В случае конфликта настоящее описание, включая его конкретные определения, будет являться определяющим.

На протяжении всего настоящего описания следует понимать, что слово "содержать" или варианты, такие как "содержит" или "содержащий", подразумевает включение определенного целого числа (или компонента) или группы целых чисел (или компонентов), но не исключение любого другого целого числа (или компонента) или группы целых чисел (или компонентов).

Формы единственного числа "a", "an" и "the" включают формы множественного числа, если в контексте ясно не определено иное.

Термин "включая" используется для обозначения термина "включая без ограничения". Термины "включая" и "включая без ограничения" используются взаимозаменяемо.

Термин "средство" используется в настоящем документе для обозначения химического соединения (такого как органическое или неорганическое соединение, смесь химических соединений), биологической макромолекулы (такой как нуклеиновая кислота, антитело, включая его части, а также гуманизованные, химерные и человеческие антитела и моноклональные антитела, белок или его части, например пептид, липид, углеводород) или экстракта, полученного из биологических материалов, таких как бактерии, растения, грибы или клетки или ткани животных (в частности, млекопитающих). Средства включают, например, средства, которые являются известными применительно к структуре, и средства, которые являются неизвестными применительно к структуре. Активность таких средств в качестве ингибитора SV2A или AChEI может делать их применимыми в качестве "терапевтических средств" в способах и композициях согласно настоящему изобретению.

Термины "пациент", "субъект" или "лицо" используются взаимозаменяемо и относятся как к человеку, так и к отличному от человека животному. Указанные термины включают млекопитающих, таких как люди, приматы, сельскохозяйственные животные (включая жвачных, свиней и т.д.), домашние животные (например, собаки, кошки, и т.д.) и грызуны (например, мыши и крысы).

Термины "когнитивная функция" или "когнитивный статус" относятся к любому интеллектуальному процессу высокого порядка в головном мозге или к состоянию умственных способностей соответственно, участвующих в обучении и/или памяти, включая без ограничения внимание, получение информации, обработку информации, рабочую память, кратковременную память, долговременную память, антероградную память, ретроградную память, извлечение из памяти, научение реакции различения, принятие решений, контроль тормозных реакций, установление-переключение внимания, научение с отсроченным подкреплением, переделку навыка, интегрирование сознательного поведения во времени и выражение интереса к окружающей обстановке и уходу за собой.

У людей когнитивная функция может быть измерена, например и без ограничения, по шкале общего клинического впечатления от изменения (шкала CIBIC-plus), по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE), по нейропсихиатрическому опроснику (NPI), по клинической рейтинговой шкале деменции (CDR), по Кембриджской автоматизированной батарее нейрофизиологических тестов (CANTAB), по гериатрической шкале клинической оценки Sandoz (SCAG), по тесту Бушке на селективное запоминание (Buschke and Fuld, 1974), по вербальному субтесту парных ассоциаций, по субтесту на логическую память, по субтесту визуальной репродукции по шкале памяти Векслера нового пересмотра (WMS-R) (Wechsler, 1997), по тесту визуальной ретенции Бентона или исходя из теста принудительного точного выбора из трех альтернатив (см. Folstein et al., J Psychiatric Res 12:189-98, 1975; Robbins et al., Dementia 5:266-81, 1994; Rey, L'examen clinique en psychologie, 1964; Kluger et al., J Geriatr Psychiatry Neurol 12:168-79, 1999; Marquis et al., 2002 и Masur et al., 1994).

В экспериментальных моделях на животных когнитивная функция может быть измерена различными общепринятыми способами, известными в данной области техники, включая применение водного лабиринта Морриса (MWM), кольцевого лабиринта Бернса, приподнятого радиального лабиринта, Т-образного лабиринта или любых других лабиринтов, в которых животные используют пространственную информацию. Для определения когнитивной функции также могут быть использованы другие тесты, известные в данной области техники, такие как тесты распознавания нового объекта и распознавания запаха.

Когнитивная функция может быть также измерена с использованием методик визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET), функциональная магнитно-резонансная томография (fMRI), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT) или любая другая методика визуализации, которая позволяет измерить мозговую функцию. У животных когнитивная функция может быть также измерена с помощью электрофизиологических методик.

Термин "активация" когнитивной функции относится к воздействию на нарушенную когнитивную функцию с тем, чтобы она более близко соотносилась с функцией нормального не страдающего расстройством субъекта. Когнитивная функция может быть активирована до любой определяемой степени, но у людей ее предпочтительно активируют настолько, чтобы позволить страдающему расстройством субъекту осуществлять повседневную нормальную жизнедеятельность с тем же уровнем эффективности, что и нормальный не страдающий расстройством субъект.

В некоторых случаях термин "активация" когнитивной функции у субъекта, страдающего возрастным когнитивным расстройством, относится к воздействию на нарушенную когнитивную функцию с тем, чтобы она более близко соотносилась с функцией соответствующего по возрасту нормального не страдающего расстройством субъекта или с функцией молодого взрослого субъекта. Когнитивная функция у такого субъекта может быть активирована до любой определяемой степени, но у людей ее предпочтительно активируют настолько, чтобы позволить страдающему расстройством субъекту осуществлять повседневную нормальную жизнедеятельность с тем же уровнем эффективности, что и соответствующий по возрасту нормальный не страдающий расстройством субъект или молодой взрослый субъект.

Термин "сохранение" когнитивной функции относится к воздействию на нормальную или нарушенную когнитивную функцию с тем, чтобы она не снижалась или не падала ниже значения, которое наблюдалось у субъекта на первом осмотре или при постановке диагноза, или такое снижение отсрочивалось.

Термин "улучшение" когнитивной функции включает активацию когнитивной функции и/или сохранение когнитивной функции у субъекта.

Термин "когнитивное расстройство" относится к когнитивной функции субъекта, которая не является столь же здоровой, как предполагаемая функция у нормального не страдающего расстройством субъекта. В некоторых случаях когнитивная функция снижена приблизительно на 5%, приблизительно на 10%, приблизительно на 30% или более по сравнению с когнитивной функцией, наблюдаемой у нормального не страдающего расстройством субъекта. В некоторых случаях термин "когнитивное расстройство" у субъектов, страдающих возрастным когнитивным расстройством, относится к когнитивной функции субъектов, которая не является столь же здоровой, как предполагаемая функция у соответствующего по возрасту нормального не страдающего расстройством субъекта или функция молодого взрослого субъекта (т.е. у субъектов со средними для данного возраста результатами когнитивного теста).

Термин "возрастное когнитивное расстройство" относится к когнитивному расстройству у пожилых субъектов, при котором их когнитивная функция не является такой же здоровой, как предполагаемая функция у соответствующего по возрасту нормального не страдающего расстройством субъекта или предполагаемая функция у молодых взрослых субъектов. В некоторых случаях когнитивная функция снижена приблизительно на 5%, приблизительно на 10%, приблизительно на 30% или более по сравнению с когнитивной функцией, предполагаемой у соответствующего по возрасту нормального субъекта. В некоторых случаях когнитивная функция соответствует предполагаемой функции у соответствующего по возрасту нормального субъекта, но снижена приблизительно на 5%, приблизительно на 10%, приблизительно на 30% или более по сравнению с когнитивной функцией, предполагаемой у молодого взрослого субъекта. Возрастное расстройство когнитивной функции может быть ассоциировано с умеренным когнитивным расстройством (MCI) (включая амнестическое MCI и неамнестическое MCI), возрастным расстройством памяти (AAMI), возрастным снижением когнитивных способностей (ARCD).

Термин "когнитивное расстройство", ассоциированное с AD, или связанное с AD, или наблюдаемое при AD, относится к когнитивной функции субъекта, которая не является такой же здоровой, как предполагаемая функция у субъектов без поставленного с использованием общепринятых методик и стандартов диагноза AD.

Термин "умеренное когнитивное расстройство" или "MCI" относится к состоянию, характеризующемуся изолированным расстройством памяти, не сопровождающемуся другими когнитивными расстройствами и относительно нормальными функциональными способностями. Одна система критериев для клинической характеристики MCI устанавливает следующие характеристики: (1) жалобы на память (по данным пациента, информанта или врача), (2) нормальная повседневная жизнедеятельность (ADLs), (3) нормальная общая когнитивная функция, (4) память, не соответствующая норме для конкретного возраста (определяют как значение, более чем на 1,5 стандартных отклонения меньше среднего значения для данного возраста) и (5) отсутствие признаков деменции (определяют посредством руководства к DSM-IV) (см. Petersen et al., *Srch. Neurol.* 56: 303-308, 1999; Petersen, "Mild cognitive impairment: Aging to Alzheimer's Disease." Oxford University Press, N.Y. 2003).

Постановка диагноза MCI обычно влечет за собой объективную оценку когнитивного расстройства, которая может быть получена посредством использования общепринятых нейрофизиологических тестов, включая краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE), Кембриджскую автоматизированную батарею нейрофизиологических тестов (CANTAB) и индивидуальные тесты, такие как тест Рея на слухоречевое заучивание (AVLT), субтест на логическую память по шкале памяти Векслера нового пересмотра (WMS-R) и тест Университета Нью-Йорка (NYU) на воспроизведение параграфа (см. Folstein et al., J

Psychiatric Res 12: 189-98, 1975; Robbins et al., Dementia 5: 266-81, 1994; Kluger et al., J Geriatric Psychiatry Neurol 12: 168-79, 1999.

Термин "возрастное расстройство памяти (ААМІ)" относится к снижению памяти вследствие старения. Пациента можно считать страдающим ААМІ, если ему или ей по меньшей мере 50 лет и наблюдаются все последующие критерии: а) пациент заметил ухудшение работы памяти, б) пациент проходит стандартный тест на память хуже по сравнению с молодыми взрослыми субъектами, в) все остальные очевидные причины снижения памяти, за исключением нормального старения, были исключены (другими словами, снижение памяти не может быть объяснено другими причинами, такими как недавний сердечный приступ или травма головы, депрессия, патологическая реакция на лекарственное средство, болезнь Альцгеймера и т.д.).

Термин "возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD)" относится к снижению памяти и когнитивных способностей, которое является нормальным следствием старения людей (например, Craik & Salthouse, 1992). Оно также встречается практически у всех видов млекопитающих. Возрастное расстройство памяти относится к пожилым людям с объективным снижением памяти по сравнению с их более молодыми годами, но с когнитивной деятельностью, нормальной по сравнению с их сверстниками (Crook et al., 1986). Возрастное снижение когнитивных способностей представляет собой менее пессимистичный диагноз, который подчеркивает, что это нормальные изменения развития (Crook, 1993; Larrabee, 1996), не являющиеся патофизиологическими (Smith et al., 1991) и редко прогрессирующие до выраженной деменции (Youngjohn & Crook, 1993). В диагностической классификации DSM-IV (1994) для ARCD присвоен шифр.

Болезнь Альцгеймера характеризуется расстройством памяти на ранней стадии. Более поздние симптомы включают помутнение сознания, дезориентацию, спутанность сознания, изменения поведения, нарушение речи и двигательные нарушения. Гистологически AD характеризуется β -амилоидными бляшками и узелками тау-белка.

Сосудистая деменция обусловлена инсультами. Симптомы совпадают с таковыми при AD, но без акцента на расстройство памяти.

Деменция с тельцами Леви характеризуется аномальным отложением α -синуклеина, которое происходит внутри нейронов в головном мозге. Когнитивное расстройство может быть сходным с AD, включая расстройство памяти, помутнение сознания и изменения поведения.

Лобно-височная деменция характеризуется глиозом, гибелью нейронов, поверхностной спонгиозной дегенерацией лобного отдела коры и/или передних височных долей и тельцами Пика. Симптомы включают изменения личности и поведения, включая снижение социальных навыков и языкового выражения/понимания.

Термин "посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD)" относится к тревожному расстройству, характеризующемуся немедленной или замедленной реакцией на катастрофическое событие, повторным переживанием травмы, психическим оцепенением или избеганием ассоциированных с травмой стимулов, повышенным возбуждением. Феномен повторного переживания включает навязчивые воспоминания, вспышки прошлого, ночные кошмары и психологический или физиологический дистресс в ответ на напоминания о травме. Такие реакции вызывают тревогу и могут оказывать значительное влияние, как хроническое, так и острое, на качество жизни пациента и эмоциональное здоровье. PTSD также ассоциировано с расстройством когнитивной деятельности, и у пожилых лиц с PTSD наблюдается большее снижение когнитивной деятельности по сравнению с контрольными пациентами.

Термин "шизофрения" относится к хроническому истощающему расстройству, характеризующемуся целым спектром психопатологий, включая продуктивную симптоматику, такую как нарушенная или искаженная ментальная репрезентация (например, галлюцинации, бред), негативную симптоматику, характеризующуюся сужением мотивации и адаптивного целенаправленного поведения (например, ангедония, аффективная тупость, абулия), и когнитивное расстройство. Хотя в основе полного спектра психопатологий при шизофрении предположительно лежат аномалии головного мозга, существующие нейрореплетики большей частью не эффективны при лечении когнитивных расстройств у таких пациентов.

Термин "боковой амиотрофический склероз", также известный как ALS, относится к прогрессирующему, неизлечимому нейродегенеративному заболеванию, характеризующемуся дегенерацией двигательных нейронов, нервных клеток центральной нервной системы, которые контролируют произвольные мышечные сокращения. ALS также характеризуется дегенерацией нейронов в энторинальной области коры и гиппокампе, дефицитом памяти и гипервозбудимостью нейронов различных областей головного мозга, таких как кора.

Термин "связанное с лечением рака когнитивное расстройство" относится к когнитивному расстройству, которое развивается у субъектов, подвергающихся терапии рака, такой как химиотерапия или облучение. Цитотоксичность и другие вредные побочные эффекты терапии рака в отношении головного мозга приводят к когнитивному расстройству таких функций, как память, обучение и внимание.

Термин "лечение" состояния или пациента относится к принятию мер для получения благоприятных или желаемых результатов, включая клинические результаты. Благоприятные или желаемые клини-

ческие результаты включают без ограничения предотвращение или замедление прогрессирования заболевания или нарушения или смягчение, уменьшение интенсивности или замедление прогрессирования одного или нескольких симптомов, ассоциированных с нарушениями ЦНС с когнитивным расстройством, такими как возрастное когнитивное расстройство, умеренное когнитивное расстройство (MCI), амнестическое MCI, деменция, болезнь Альцгеймера (AD), продромальная AD, PTSD, шизофрения, боковой амиотрофический склероз (ALS) или связанное с лечением рака когнитивное расстройство. Лечение возрастного когнитивного расстройства дополнительно включает замедление преобразования возрастного когнитивного расстройства (включая без ограничения MCI, ARCD и AAMI) до деменции (например, AD).

Термин "лечение когнитивного расстройства" относится к принятию мер для улучшения когнитивной функции у субъекта с когнитивным расстройством с тем, чтобы показатели субъекта в одном или нескольких когнитивных тестах улучшались до некоторой определяемой степени или предотвращалось их дальнейшее снижение. Предпочтительно, если после лечения когнитивного расстройства когнитивная функция субъекта более близко соотносится с функцией нормального не страдающего расстройством субъекта. Лечение когнитивного расстройства у людей может улучшать когнитивную функцию до некоторой определяемой степени, но предпочтительно ее улучшают настолько, чтобы позволить страдающему расстройством субъекту осуществлять повседневную нормальную жизнедеятельность с тем же уровнем эффективности, что и нормальный не страдающий расстройством субъект. В некоторых случаях термин "лечение когнитивного расстройства" относится к принятию мер по улучшению когнитивной функции у субъекта с когнитивным расстройством с тем, чтобы показатели субъекта в одном или нескольких когнитивных тестах улучшались до некоторой определяемой степени или предотвращалось их дальнейшее снижение. Предпочтительно, если после лечения когнитивного расстройства когнитивная функция субъекта более близко соотносится с функцией нормального не страдающего расстройством субъекта. В некоторых случаях термин "лечение когнитивного расстройства" у субъекта, страдающего возрастным когнитивным расстройством, относится к принятию мер по улучшению когнитивной функции у субъекта с тем, чтобы после лечения когнитивного расстройства когнитивная функция субъекта более близко соотносилась с функцией соответствующего по возрасту нормального не страдающего расстройством субъекта или с функцией молодого взрослого субъекта.

"Процесс введения" или "введение" вещества, соединения или средства субъекту может быть проведено с использованием одного из целого ряда способов, известных специалисту в данной области техники. Например, соединение или средство может быть введено внутривенно, артериально, внутрикожно, внутримышечно, интраперитонеально, внутривенно, подкожно, интраокулярно, сублингвально, перорально (посредством проглатывания), интраназально (посредством ингаляции), интраспинально, интрацеребрально и трансдермально (посредством всасывания, например, через кожную пору). Соединение или средство может быть также соответствующим образом введено посредством перезаряжаемых или биоразлагаемых полимерных устройств или других устройств, например пластырей и помповых дозаторов, или лекарственных форм, которые обеспечивают длительное, медленное или контролируемое высвобождение соединения или средства. Введение также может быть осуществлено, например, однократно, многократно и/или в течение одного или нескольких длительных периодов времени. Согласно некоторым аспектам введение включает как прямое введение, включая самостоятельное введение, так и непрямое введение, включая прописывание лекарства. Например, в настоящем документе вводящим лекарство пациенту врачом считают врача, который инструктирует пациента для самостоятельного введения лекарства или получения лекарства от другого врача и/или который прописывает пациенту лекарство.

Подходящие способы введения вещества, соединения или средства субъекту также будут зависеть, например, от возраста субъекта, является ли субъект активным или неактивным во время введения, страдает ли субъект когнитивным расстройством во время введения, от степени расстройства и химических и биологических свойств соединения или средства (например, растворимость, усвояемость, биодоступность, стабильность и токсичность). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение или средство вводят субъекту перорально, например посредством проглатывания, или внутривенно, например посредством инъекции. Согласно некоторым вариантам осуществления вводимое перорально соединение или средство представляет собой лекарственную форму с длительным высвобождением или с медленным высвобождением или вводится с использованием устройства для такого медленного или длительного высвобождения.

В настоящем документе введение ингибитора SV2A и AChEI или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов или полиморфов "в сочетании" или "совместно" включает одновременное введение и/или введение в различное время, такое как последовательное введение. Оно также включает введение в единой лекарственной форме или в совместно упакованных отдельных лекарственных формах.

Используемый в настоящем документе термин "одновременное введение" означает, что ингибитор SV2A и AChEI или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или полиморфы вводят с разнесением по времени не более чем приблизительно 15 мин, а согласно некоторым вариантам осуществления не более чем приблизительно 10 мин. Если лекарства вводят одновременно, то ингибитор SV2A

и AChEI или их соли, гидраты, сольваты или полиморфы могут содержаться в одной и той же дозированной форме (например, единая лекарственная форма, содержащая как ингибитор SV2A, так и AChEI) или в отдельных дозированных формах (например, ингибитор SV2A или его соль, гидрат, сольват или полиморф содержится в одной лекарственной форме, а AChEI или его соль, гидрат, сольват или полиморф содержится в другой лекарственной форме).

Используемый в настоящем документе термин "последовательное введение" означает, что ингибитор SV2A и AChEI или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или полиморфы вводятся с разнесением по времени более чем приблизительно 15 мин, а согласно некоторым вариантам осуществления более чем приблизительно один час или в пределах 12 ч. Первым может быть введен как ингибитор SV2A, так и AChEI. Ингибитор SV2A и AChEI или их соли, гидраты, сольваты или полиморфы для последовательного введения могут содержаться в отдельных лекарственных формах, необязательно в одном контейнере или упаковке.

"Терапевтически эффективное количество" лекарства или средства представляет собой количество лекарства или средства, которое при введении субъекту будет вызывать предполагаемый терапевтический эффект, например улучшение когнитивной функции у субъекта, например у субъекта, страдающего нарушением ЦНС с когнитивным расстройством. Полный терапевтический эффект не обязательно реализуется посредством введения одной дозы и может возникать только после введения серии доз. Таким образом, терапевтически эффективное количество может быть введено посредством одного или нескольких введений. Точное эффективное количество, необходимое субъекту, будет зависеть, например, от размера, состояния здоровья и возраста субъекта, природы и степени когнитивного расстройства, выбранных для введения терапевтических средств или сочетания терапевтических средств, и способа введения. Специалист в данной области может легко определить эффективное количество для конкретной ситуации посредством стандартного исследования.

Термин "субтерапевтическое количество" относится к вводимому количеству средства или соединения согласно настоящему изобретению, которое является меньшим по сравнению с терапевтическим количеством, т.е. является меньшим по сравнению с количеством, обычно используемым при введении по отдельности (т.е. индивидуально и без других терапевтических средств или соединений) упомянутого средства или соединения для лечения расстройств с когнитивной дисфункцией.

Используемый в настоящем документе термин "аналог" относится к соединению, которое функционально соответствует другому химическому соединению, но не обладает идентичной химической структурой. Например, аналог является схожим с основанием или исходным соединением настолько, что он может заменить основное соединение в терапевтических применениях, несмотря на незначительные структурные различия.

Используемый в настоящем документе термин "производное" относится к химической модификации соединения. Химические модификации соединения могут включать, например, замещение водорода алкилом, ацилом или аминогруппой. Также возможны многие другие модификации.

Термин "пролекарство" является принятым в данной области техники и подразумевает включение соединений или средств, которые преобразуются в физиологических условиях до ингибитора SV2A и AChEI. Общий способ создания пролекарства представляет собой выбор фрагментов, которые гидролизуются или метаболизируются в физиологических условиях с получением желаемого соединения или средства. Согласно другим вариантам осуществления пролекарство преобразуется до ингибитора SV2A и AChEI посредством ферментативной активности животного-хозяина.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к средству или соединению согласно настоящему изобретению, которое представляет собой форму терапевтически активной, нетоксичной основной и кислой соли средств и соединений согласно настоящему изобретению.

Описание способов согласно настоящему изобретению

Способы согласно настоящему изобретению включают введение ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с введением AChEI или его фармацевтически приемлемой соли. Средства или соединения ингибитора SV2A или AChEI и их фармацевтически приемлемые соли также включают гидраты, сольваты указанных средств, соединений и солей.

Способы оценки когнитивного расстройства.

Модели на животных служат в качестве важного источника для разработки и оценки лечения при нарушениях ЦНС с когнитивными расстройствами. Характерные черты, характеризующие когнитивные расстройства в моделях на животных, как правило, распространяются на когнитивные расстройства у людей. Таким образом, предполагается, что эффективность в таких моделях на животных будет прогностической для эффективности у людей. Степень когнитивного расстройства в модели нарушения центральной нервной системы на животных и эффективность способа лечения упомянутого нарушения ЦНС могут быть проверены и подтверждены с использованием целого ряда когнитивных тестов.

Тест на поведение в рукавном радиальном лабиринте (RAM) является одним из примеров когнитивных тестов, в частности, тестирующего пространственную память (Chappell et al., *Neuropharmacology* 37: 481-487, 1998). Установка RAM состоит, например, из расположенных через равные интервалы вось-

ми рукавов. Рукав лабиринта направлен от каждой грани к центру платформы. Пища расположена в дальнем конце каждого рукава. Пища используется в качестве вознаграждения. Для предотвращения входа в любой рукав могут быть установлены блоки. Также могут быть предоставлены многочисленные дополнительные сигналы, окружающие установку лабиринта. После привыкания и фазы обучения пространственная память субъектов может быть протестирована в RAM в группе контроля или в условиях лечения тестируемым соединением. Как часть теста, до испытаний субъекты подвергаются предварительной обработке контрольным растворителем или одной из диапазона доз тестируемого соединения. В начале каждого испытания все рукава восьмирукавного лабиринта заблокированы. Субъектам предоставлена возможность найти пищу в разблокированных рукавах, доступ к которым разрешен в течение этой начальной "информационной фазы" теста. Затем субъекты удаляются из лабиринта на период задержки (например, задержка на 60 с, задержка на 15 мин, задержка на один час, задержка на два часа, задержка на шесть часов, задержка на 24 ч или более) между информационной фазой и последующим "тестом на сохранение в памяти", в ходе которого барьеры из лабиринта удаляют, предоставляя тем самым доступ ко всем восьми рукавам. По истечении периода задержки субъекты помещаются обратно на центральную платформу (барьеры, ранее блокирующие рукава, удаляют), и им предоставляется возможность найти пищевые вознаграждения, оставшиеся во время фазы теста на сохранение в памяти. Номера и конфигурации заблокированных рукавов варьируют в зависимости от испытаний. Количество "ошибок", сделанных субъектами на этапе теста на сохранение в памяти, отслеживается. Ошибка в испытании происходит, если субъект входит в рукав, пища в котором уже была найдена ранее на этапе испытания, предшествующем периоду задержки, или если он повторно входит в рукав, который уже был посещен на этапе после периода задержки. Меньшее количество ошибок будет указывать на лучшую пространственную память. Количество ошибок, допущенных испытуемым, при различных схемах лечения тестируемым соединением затем может быть сравнено для оценки эффективности тестируемого соединения при лечении нарушений ЦНС с когнитивным расстройством.

Другой когнитивный тест, который может быть использован для оценки воздействия тестируемого соединения на когнитивные расстройства при нарушении ЦНС в моделях на животных, является тест водного лабиринта Морриса. Водный лабиринт представляет собой бассейн, окруженный новым по сравнению с лабиринтом набором структур. Протокол тренировок для водного лабиринта может быть основан на модифицированном тесте на поведение в водном лабиринте, который, как было показано, зависит от гиппокампа (de Hoz et al., *Eur. J. Neurosci.*, 22:745-54, 2005; Steele and Morris, *Hippocampus* 9: 118-36, 1999). Субъекта учат находить погруженную в воду спасательную платформу, скрытую под поверхностью бассейна. Во время обучающего испытания субъекта выпускают в лабиринт (бассейн) в случайных стартовых позициях по всему периметру бассейна. Исходное положение изменяется от испытания к испытанию. Если субъект не находит спасательную платформу в течение предоставленного времени, то экспериментатор направляет и помещает подопытного на платформу с целью "обучить" расположению платформы. За последним тренировочным тестом следует отсрочка, после которой для определения пространственной памяти проводят тест на запоминание в отсутствие спасательной платформы. Степень выбора субъектом расположения спасательной платформы (отсутствующей в этом тесте), измеряемая, например, временем, проведенным в этом месте, или числом пересечений этого места, сделанное мышью, указывает на улучшение пространственной памяти, т.е. на лечение когнитивного расстройства. Выбор расположения спасательной платформы при различных условиях лечения, затем может быть сравнено для оценки эффективности тестируемого соединения при лечении нарушений ЦНС с когнитивным расстройством.

Существуют различные тесты, известные в данной области техники, для оценки когнитивной функции у людей, например и без ограничения: шкала общего клинического впечатления от изменения (шкала CIBIC-plus); краткая шкала оценки психического статуса (MMSE); нейропсихиатрический опросник (NPI); клиническая рейтинговая шкала деменции (CDR); Кембриджская автоматизированная батарея нейропсихологических тестов (CANTAB); гериатрическая шкала клинической оценки Sandoz (SCAG), тест Бушке на селективное запоминание (Buschke and Fuld, 1974); вербальный субтест парных ассоциаций; субтест на логическую память; субтест визуальной репродукции по шкале памяти Векслера нового пересмотра (WMS-R) (Wechsler, 1997) или тест визуальной ретенции Бентона (см. Folstein et al., *J Psychiatric Res* 12: 189-98, 1975; Robbins et al., *Dementia* 5: 266-81, 1994; Rey, *L'examen clinique en psychologie*, 1964; Kluger et al., *J Geriatr Psychiatry Neurol* 12: 168-79, 1999; Marquis et al., 2002 and Masur et al., 1994). Другим примером когнитивного теста у человека является тест на принудительный точный выбор из трех альтернатив. В этом тесте субъекту представлены цветные фотографии общих объектов, состоящие из смеси пар трех типов парных изображений: сходные пары, идентичные пары и не связанные противоположности. Второй из пары сходных объектов называют "приманкой". Пары этих изображений полностью рандомизируют и представляют по отдельности в виде серии изображений. Субъектов инструктируют для принятия решения относительно того, являются ли увиденные объекты новыми, старыми или сходными. Ответ "сходный" при показе приманки указывает на успешное извлечение из памяти субъекта. В отличие от этого название приманки "старой" или "новой" указывает, что правильного извлечения из памяти не происходит.

В дополнение к оценке когнитивной деятельности прогрессирующее возрастное когнитивное расстройство и деменция, а также преобразование возрастное когнитивное расстройство в деменцию, можно контролировать путем оценки косвенных изменений в головном мозге пациента. Косвенные изменения включают без ограничения изменения объема участков головного мозга, деградацию перфорантного пути и изменения, наблюдаемые в функции головного мозга при проведении fMRI в состоянии покоя (R-fMRI) и позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой (FDG-PET). Примеры изменения объема участков головного мозга, включающие уменьшение объема гиппокампа и уменьшение объема или толщины энторинальной коры, полезны для контроля прогрессирующего возрастное когнитивное расстройство и деменции. Указанные объемы могут быть измерены у пациента, например, при помощи MRI (см. Aisen et al., *Alzheimer's & Dementia* 6:239-246 (2010)). Было показано, что деградация перфорантного пути может быть связана с возрастом, а также со снижением когнитивной функции. Например, пожилые люди с большей деградацией перфорантного пути, как правило, хуже проходят гиппокампазависимые тесты на память. Деградацию перфорантного пути можно контролировать у пациента посредством диффузионно-тензорной визуализации сверхвысокого разрешения (DTI) (см. Yassa et al., *PNAS* 107: 12687-12691 (2010)). fMRI в состоянии покоя (R-MRI) включает визуализацию головного мозга в состоянии покоя, и записи спонтанных колебаний сигнала fMRI с низкой частотой (<0,1 Гц) и большой амплитудой, которые коррелируют во времени во всех функционально связанных участках. Функциональную взаимосвязь Seed-based, анализ независимых компонент и/или частотный анализ сигналов используют для выявления функциональной взаимосвязи между участками головного мозга, в частности между теми участками, взаимосвязь которых увеличивается или уменьшается с возрастом, также как и степень когнитивного расстройства и/или деменции. При FDG-PET поглощение FDG используют в качестве меры метаболической активности участка головного мозга. Было показано, что снижение поглощения FDG в таких участках, как задняя поясничная извилина коры, височно-теменная кора и префронтальной ассоциативная кора, относятся к степени снижения когнитивной функции и деменции (см. Aisen et al., *Alzheimer's & Dementia* 6:239-246, 2010, Herholz et al., *NeuroImage* 17:302-316, 2002).

Возрастные когнитивные расстройства.

Настоящее изобретение относится к способам и композициям для лечения возрастное когнитивное расстройство или риска заболевания им с использованием ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с AChEI или его фармацевтически приемлемой солью. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение включает профилактику или замедление прогрессирующего возрастное когнитивное расстройство. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение включает смягчение, уменьшение интенсивности или замедление прогрессирующего одного или нескольких симптомов, ассоциированных с возрастным когнитивным расстройством. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение возрастное когнитивное расстройство включает замедление преобразования возрастное когнитивное расстройство (включая без ограничения MCI, ARCD и AAMI) в деменцию (например, AD). Способы и композиции могут быть использованы для пациентов-людей при клиническом применении для лечения возрастное когнитивное расстройство при состоянии, таких как MCI, ARCD и AAMI, или в случае риска их возникновения. Как описано в настоящем документе, доза композиции и интервалы введения доз для способа являются такими, которые безопасны и эффективны при этих применениях.

Согласно некоторым вариантам осуществления пациент, подлежащий лечению методами и композициями согласно настоящему изобретению, проявляет возрастное когнитивное расстройство или имеет риск возникновения такого расстройства. Согласно некоторым вариантам осуществления возрастное когнитивное расстройство включают без ограничения возрастное расстройство памяти (AAMI), умеренное когнитивное расстройство (MCI) и возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD).

Модели на животных служат в качестве важного источника для разработки и оценки методов лечения таких возрастных когнитивных расстройств. Характерные черты, характеризующие возрастное когнитивное расстройство в моделях на животных, как правило, распространяются на когнитивные расстройства у людей. Таким образом, предполагается, что эффективность в таких моделях на животных будет прогностической для эффективности у людей.

В данной области техники известны различные модели возрастное когнитивное расстройство на животных. Например, в обширных исследованиях поведенческих характеристик у пожилых крыс аутистической линии Long-Evans была идентифицирована естественная форма когнитивного расстройства (Charles River Laboratories; Gallagher et al., *Behav. Neurosci.* 107:618-626, (1993)). В тесте на поведение в водном лабиринте Морриса (MWM) крысы учатся и запоминают расположение спасательной платформы, руководствуясь конфигурацией пространственных ориентиров, окружающих лабиринт. Когнитивную основу действий тестируют в пробных испытаниях с использованием оценки пространственных способностей животных при поиске расположения спасательной платформы. Пожилые крысы в исследуемой популяции не испытывают трудностей при переплывании к видимой платформе, но возрастное расстройство обнаруживается, если платформа замаскирована, что требует использования пространственной информации. Действия отдельных пожилых крыс аутистической линии Long-Evans значительно различаются. Например, часть крыс совершают действия на равных с молодыми взрослыми крысами. Тем не менее,

действия приблизительно 40-50% крыс выходят за пределы диапазона действий молодых взрослых крыс. Такая вариабельность среди популяции пожилых крыс отражает достоверные индивидуальные отличия. Таким образом, в пределах популяции пожилых крыс некоторые животные имеют когнитивное расстройство и обозначаются как обладающие возрастными расстройствами (AI), а другие животные не имеют расстройства и обозначаются как не обладающие возрастными расстройствами (AU) (см., например, Colombo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 94:14195-14199, 1997; Gallagher and Burwell, Neurobiol. Aging 10:691-708, 1989; Gallagher and Behav. Neurosci. 107:618-626, 1993; Rapp and Gallagher, Proc. Natl. Acad. Sci. 93:9926-9930, 1996; Nicolle et al., Neuroscience 74:741-756, 1996; и Nicolle et al., J. Neurosci. 19:9604-9610, 1999, международную патентную публикацию WO 2007/019312 и международную патентную публикацию WO 2004/048551). Такая модель возрастного когнитивного расстройства на животных может быть использована для анализа эффективности способов и композиций согласно настоящему изобретению при лечении возрастного когнитивного расстройства.

Эффективность способов и композиций согласно настоящему изобретению при лечении возрастного когнитивного расстройства может быть оценена с помощью целого ряда когнитивных тестов, включая водный лабиринт Морриса и рукавный радиальный лабиринт, описанные выше.

Деменция.

Настоящее изобретение также относится к способам и композициям для лечения деменции с использованием ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с AChEI или его фармацевтически приемлемой солью. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение включает профилактику или замедление прогрессирования деменции. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение включает смягчение, уменьшение интенсивности или замедление прогрессирования одного или нескольких симптомов, ассоциированных с деменцией. Согласно некоторым вариантам осуществления подлежащий лечению симптом представляет собой когнитивное расстройство. Согласно некоторым вариантам осуществления деменция представляет собой болезнь Альцгеймера (AD), сосудистую деменцию, деменцию с тельцами Леви или лобно-височную деменцию. Способы и композиции могут быть использованы для пациентов-людей при клиническом применении для лечения деменции. Как описано в настоящем документе, доза композиции и интервалы введения доз для способа являются такими, которые безопасны и эффективны при этих применениях.

Модели на животных служат в качестве важного источника для разработки и оценки методов лечения деменции. Характерные черты, характеризующие деменцию в моделях на животных, как правило, распространяются на деменцию у людей. Таким образом, предполагается, что эффективность в таких моделях на животных будет прогностической для эффективности у людей. В данной области техники известны различные модели деменции на животных, такие как PDAPP, Tg2576, APP23, TgCRND8, J20, hPS2 Tg и трансгенные мыши APP+PS1 (см. Sankaranarayanan, Curr. Top. Medicinal Chem. 6: 609-627, 2006; Kobayashi et al., Genes Brain Behav. 4: 173-196, 2005; Ashe and Zahns, Neuron. 66: 631-45, 2010). Такие модели деменции на животных могут быть использованы для анализа эффективности методов и композиций согласно настоящему изобретению при лечении деменции.

Эффективность способов и композиций согласно настоящему изобретению при лечении деменции или когнитивного расстройства, ассоциированного с деменцией, могут быть оценены в моделях деменции на животных, а также у пациента-человека с деменцией, с использованием целого ряда когнитивных тестов, известных в данной области техники, обсуждаемых выше.

Посттравматическое стрессовое расстройство.

Настоящее изобретение также относится к способам и композициям для лечения посттравматического стрессового расстройства (PTSD) с использованием ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с AChEI или его фармацевтически приемлемой солью. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение включает профилактику или замедление PTSD. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение включает смягчение, уменьшение интенсивности или замедление прогрессирования одного или нескольких симптомов, ассоциированных с PTSD. Согласно некоторым вариантам осуществления подлежащий лечению симптом представляет собой когнитивное расстройство. Способы и композиции могут быть использованы для пациентов-людей при клиническом применении для лечения PTSD. Как описано в настоящем документе, доза композиции и интервалы введения доз для способа являются такими, которые безопасны и эффективны при этих применениях.

Пациенты с PTSD (и, в меньшей степени, пациенты, подвергшиеся травме без PTSD) имеют меньшие объемы гиппокампа (Woon et al., Prog. Neuro-Psychopharm. & Biological Psych. 34, 1181-1188; Wang et al., Arch. Gen. Psychiatry 67:296-303, 2010). PTSD также связано с расстройством когнитивной функции. Пожилые лица с PTSD демонстрируют большее снижение когнитивной функции по отношению к контрольным пациентам (Yehuda et al., Bio. Psych. 60: 714-721, 2006) и имеют большую вероятность развития деменции (Yaffe et al., Arch. Gen. Psych. 67: 608-613, 2010).

Модели на животных служат в качестве важного источника для разработки и оценки методов лечения PTSD. Характерные черты, характеризующие PTSD в моделях на животных, как правило, распространяются на PTSD у людей. Таким образом, предполагается, что эффективность в таких моделях на животных будет прогностической для эффективности у людей. В данной области техники известны раз-

личные модели PTSD на животных.

Одна модель PTSD на крысах представляет собой зависимую от времени сенсбилизацию (TDS). TDS включает воздействие на животного чрезвычайно стрессовой ситуации с последующим ситуационным напоминанием о пережитом стрессе. Ниже представлен пример TDS. Крыс помещают в фиксатор, затем помещают в плавательный бассейн и заставляют плавать в течение определенного периода времени, например 20 мин. После этого каждую крысу немедленно подвергают воздействию газообразным анестетиком до потери сознания и в заключение сушат. Животных оставляют в покое на несколько дней, например на одну неделю. Затем крыс подвергают процедуре "рестресса", включающей воздействие начального стресс-фактора, например, процедуре плавания в плавательном бассейне (Liberzon et al., *Psychoneuroendocrinology* 22:443-453, 1997; Harvery et al., *Psychopharmacology* 175:494-502, 2004). TDS приводит к усилению акустической реакции испуга (ASR) у крыс, который сравним с преувеличенным акустическим испугом, который является выраженным симптомом PTSD (Khan and Liberzon, *Psychopharmacology* 172: 225-229, 2004). Такие модели PTSD на животных могут быть использованы для анализа эффективности методов и композиций согласно настоящему изобретению при лечении PTSD.

Эффективность способов и композиций согласно настоящему изобретению при лечении PTSD или когнитивного расстройства, ассоциированного с PTSD, могут быть оценены в моделях PTSD на животных, а также у пациента-человека с PTSD, с использованием целого ряда когнитивных тестов, известных в данной области техники и описанных выше.

Шизофрения.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способам и композициям для лечения шизофрении с использованием ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с AChEI или его фармацевтически приемлемой солью. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение включает профилактику или замедление прогрессирования шизофрении. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение включает смягчение, уменьшение интенсивности или замедление прогрессирования одного или нескольких симптомов, ассоциированных с шизофренией. Согласно некоторым вариантам осуществления подлежащий лечению симптом представляет собой когнитивное расстройство. Способы и композиции могут быть использованы для пациентов-людей при клиническом применении для лечения шизофрении. Как описано в настоящем документе, доза композиции и интервалы введения доз для способа являются такими, которые безопасны и эффективны при этих применениях.

Когнитивные расстройства также ассоциированы с шизофренией. Они предшествуют началу психоза и присутствуют у не затронутых болезнью родственников. Ассоциированные с шизофренией когнитивные расстройства являются хорошим прогностическим фактором в отношении функционального исхода болезни и являются ключевой особенностью расстройства. Когнитивные черты при шизофрении отражают дисфункцию лобных корковых областей и гиппокампа. У пациентов с шизофренией также наблюдаются патологии гиппокампа, такие как снижение объема гиппокампа, уменьшение размера нейронов и дисфункциональная гиперактивность. Дисбаланс между возбуждением и ингибированием в указанных областях головного мозга также был зарегистрирован у больных шизофренией, наводя на мысль, что препараты с направленными механизмами ингибирования могут обладать терапевтическим действием (см., например, Guidotti et al., *Psychopharmacology*, 180: 191 -205, 2005; Zierhut, *Psych. Res. Neuroimag*, 183: 187-194, 2010; Wood et al., *Neuroimage* 52: 62-63, 2010; Vinkers et al., *Expert Opin. Investig. Drugs* 19: 1217-1233, 2009; Young et al., *Pharmacol. Ther.* 122: 150-202, 2009).

Модели на животных служат в качестве важного источника для разработки и оценки методов лечения шизофрении. Характерные черты, характеризующие шизофрению в моделях на животных, как правило, распространяются на шизофрению у людей. Таким образом, предполагается, что эффективность в таких моделях на животных будет прогностической для эффективности у людей. В данной области техники известны различные модели шизофрении на животных.

Одна из моделей шизофрении на животных представляет собой продолжительную обработку метионином. У мышей, подвергшихся обработке метионином, наблюдалась недостаточная экспрессия GAD67 в лобной коре и гиппокампе, сходная с обнаруживаемой при вскрытии в головном мозге больных шизофренией. У них также проявляется преимпульсное ингибирование реакции испуга и недостаточность социального взаимодействия (Tremolizzo et al., *PNAS*, 99: 17095-17100, 2002). Другая модель шизофрении на животных представляет собой обработку крыс метилоксиэтаноллацетатом (МММ). Беременным самкам крыс вводят МММ (20 мг/кг, внутривентриально) на 17 сутки беременности. Воздействие МММ повторяет процесс патологического развития у потомства подобного шизофрении фенотипа, включая анатомические изменения, расстройства поведения и нарушенную обработку информации нейронами. Более конкретно у обработанных МММ крыс в префронтальной коре и гиппокампе наблюдается снижение плотности парвальбумин-позитивных ГАМК-эргических интернейронов. В поведенческих тестах у обработанных МММ крыс наблюдается сниженное латентное торможение. Латентное торможение представляет собой феномен поведения, при котором имеется ослабленное обучение стимулу, которому субъект уже подвергался как каким-либо результатом. Считается, что такая склонность к игнорированию ранее безобидных стимулов и уменьшение формирования ассоциации с такими стимулами предотвращает сенсорную перегрузку. Низкий уровень латентного торможения является свидетельством психоза.

Латентное торможение может быть протестировано на крысах следующим образом. Крыс делят на две группы. Одну группу заранее подвергают воздействию звука в течение многих испытаний. На другую группу звуком не воздействуют. Затем в обеих группах проводят процедуру формирования акустической условно-рефлекторной реакции страха, при которой тот же звук одновременно сопровождается болевым стимулом, например поражением лапы электрическим током. Впоследствии на обе группы воздействуют звуковым сигналом и контролируют изменения в двигательной активности крыс в процессе подачи сигнала. После формирования условно-рефлекторной реакции страха крысы отвечают на звуковое воздействие сильным снижением двигательной активности. Тем не менее, в группе, подвергнутой звуковому воздействию до периода формирования условного рефлекса, наблюдается явное латентное торможение: подавление двигательной активности в ответ на звуковой сигнал снижается. Обработанные крысы в отличие от этого показывают латентное ингибирование. То есть воздействие звуком, предшествующее процедуре формирования условно-рефлекторной реакции страха, не оказывает существенного влияния на подавление формирования условных рефлексов (см. Lodge et al., *J. Neurosci.*, 29:2344-2354, 2009). Такие модели шизофрении на животных могут быть использованы для анализа эффективности методов и композиций согласно настоящему изобретению при лечении шизофрении.

Эффективность способов и композиций согласно настоящему изобретению при лечении шизофрении или когнитивного расстройства, ассоциированного с шизофренией, может быть оценена в моделях шизофрении на животных, а также у пациента-человека с шизофренией, с использованием целого ряда когнитивных тестов, известных в данной области техники и описанных выше.

Боковой амиотрофический склероз (ALS).

Настоящее изобретение дополнительно относится к способам и композициям для лечения ALS с использованием ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с AChEI или его фармацевтически приемлемой солью. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение включает профилактику или замедление прогрессирования ALS. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение включает смягчение, уменьшение интенсивности или замедление прогрессирования одного или нескольких симптомов, ассоциированных с ALS. Согласно некоторым вариантам осуществления подлежащий лечению симптом представляет собой когнитивное расстройство. Способы и композиции могут быть использованы для пациентов-людей при клиническом применении для лечения ALS. Как описано в настоящем документе доза композиции и интервалы введения доз для способа являются такими, которые безопасны и эффективны при таких применениях, описанных в настоящем документе.

В дополнение к дегенерации моторных нейронов ALS характеризуется дегенерацией нейронов в энторинальной коре и гиппокампе, расстройствами памяти, повышенной возбудимостью нейронов в различных областях головного мозга, таких как кора.

Эффективность способов и композиций согласно настоящему изобретению при лечении ALS или когнитивного расстройства, ассоциированного с ALS, может быть оценена в моделях ALS на животных, а также у пациента-человека с ALS, с использованием целого ряда когнитивных тестов, известных в данной области техники и описанных выше.

Связанное с лечением рака когнитивное расстройство.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способам и композициям для лечения связанного с лечением рака когнитивного расстройства с использованием ингибитора SV2A или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с AChEI или его фармацевтически приемлемой солью. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение включает профилактику или замедление прогрессирования связанного с лечением рака когнитивного расстройства. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение включает смягчение, уменьшение интенсивности или замедление прогрессирования одного или нескольких симптомов, ассоциированных со связанным с лечением рака когнитивным расстройством. Способы и композиции могут быть использованы для пациентов-людей при клиническом применении для лечения связанного с лечением рака когнитивного расстройства. Как описано в настоящем документе, доза композиции и интервалы введения доз для способа являются такими, которые безопасны и эффективны при таких применениях, описанных в настоящем документе.

Способы лечения, которые используются для лечения рака, включая химиотерапию, облучение или их сочетания, могут вызывать у больных когнитивное расстройство таких функций, как память, обучение и внимание. Цитотоксичность и другие вредные побочные эффекты лечения рака на головной мозг являются основой для этой формы когнитивного расстройства, которые могут сохраняться в течение десятилетий (Dietrich et al., *Oncologist* 13: 1285-95, 2008; Soussain et al., *Lancet* 374: 1639-51, 2009).

Когнитивное расстройство после лечения рака отражает дисфункцию в лобных корковых областях и в гиппокампе, которые необходимы для нормального процесса познания. В моделях на животных воздействие либо химиотерапии, либо облучения оказывает отрицательное влияние на прохождение тестов процесса познания, особенно зависящих от указанных систем головного мозга, особенно гиппокампа (Kim et al., *J. Radiat. Res.* 49:517-526, 2008; Yang et al., *Neurobiol. Learning and Mem.* 93:487-494, 2010). Поэтому лекарства, целенаправленно действующие на кортикальную систему и систему гиппокампа, могут выступать в качестве нейропротекторов у пациентов, получающих лечение от рака, и могут быть эффективны при лечении симптомов когнитивного расстройства, которые могут продолжаться после

процедур, использованных при лечении рака.

Модели на животных служат в качестве важного источника для разработки и оценки методов лечения связанного с лечением рака когнитивного расстройства. Характерные черты, характеризующие связанное с лечением рака когнитивное расстройство в моделях на животных, как правило, распространяются на связанное с лечением рака когнитивное расстройство у людей. Таким образом, предполагается, что эффективность в таких моделях на животных будет прогностической для эффективности у людей. В данной области техники известны различные модели связанного с лечением рака когнитивного расстройства на животных.

Примеры моделей связанного с лечением рака когнитивного расстройства на животных включают обработку животных противоопухолевыми средствами, такими как циклофосфамид (СУР), либо излучением, например, гамма-лучами ⁶⁰Co (Kim et al., J. Radiat. Res. 49:517-526, 2008; Yang et al., Neurobiol. Learning and Mem. 93:487-494, 2010). Когнитивные функции в моделях связанного с лечением рака когнитивного расстройства на животных могут быть протестированы в когнитивных тестах для анализа эффективности методов и композиций согласно настоящему изобретению при лечении связанного с лечением рака когнитивного расстройства. Эффективность способов и композиций согласно настоящему изобретению при лечении связанного с лечением рака когнитивного расстройства могут быть оценены в моделях связанного с лечением рака когнитивного расстройства на животных, а также у пациента-человека со связанным с лечением рака когнитивным расстройством, с использованием целого ряда когнитивных тестов, известных в данной области техники и описанных выше.

Способ лечения нарушений ЦНС с когнитивным расстройством посредством введения ингибитора SV2A и AChEI или их фармацевтически приемлемых солей.

Согласно первому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения когнитивного расстройства, связанного с нарушением центральной нервной системы (ЦНС) у субъекта, включающий введение леветирацетама или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата и донепезила или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в дозах, которые являются субтерапевтическими по сравнению с дозами, в которых указанные соединения терапевтически эффективны при введении по отдельности.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят каждые 12 или 24 ч в суточной дозе, составляющей от 0,001 до 5 мг/кг.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят каждые 12 или 24 ч в суточной дозе, составляющей от 0,5 до 5 мг/кг.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят каждые 12 или 24 ч в суточной дозе, составляющей от 0,05 до 0,5 мг/кг.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения донепезил или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят в суточной дозе, составляющей от 0,1 до 10 мг.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват и донепезил вводят одновременно.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват и донепезил вводят в одной лекарственной форме.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват и донепезил вводят последовательно.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват и донепезил или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят в отдельных лекарственных формах.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения донепезил или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят в суточной дозе, составляющей менее чем 10 мг, менее чем 5 мг, менее чем 2 мг, менее чем 1 мг, менее чем 0,5 мг или менее чем 0,1 мг.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят каждые 12 или 24 ч в суточной дозе, составляющей менее чем 350 мг, менее чем 250 мг, менее чем 200 мг, менее чем 150 мг, менее чем 100 мг, менее чем 50 мг, менее чем 10 мг, менее чем 5 мг, менее чем 1 мг, менее чем 0,5 мг, менее чем 0,1 мг или менее чем 0,07 мг.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложен способ увеличения терапевтического индекса донепезила или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в способе лечения когнитивного расстройства, связанного с нарушением центральной нервной системы (ЦНС) у субъекта, нуждающегося в этом или подверженного риску заблуждения, включающий введение упомянутому субъекту леветирацетама или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в сочетании с донепезилом или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом,

при котором увеличение терапевтического индекса донепезила или его фармацевтически приемле-

мой соли, гидрата или сольвата по меньшей мере приблизительно в 1,5, или в 2,0, или в 2,5, или в 3,0, или в 3,5, или в 4,0, или в 4,5, или в 5,0, или в 5,5, или в 6,0, или в 6,5, или в 7,0, или в 7,5, или в 8,0, или в 8,5, или в 9,0, или в 9,5, или в 10, или более чем приблизительно в 10 раз превышает терапевтический индекс донепезила или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата при введении без леветирацетама или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата; и

при котором донепезил или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят в суточной дозе, составляющей менее чем 10 мг, менее чем 5 мг, менее чем 2 мг, менее чем 1 мг, менее чем 0,5 мг или менее чем 0,1 мг.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложен способ увеличения терапевтического индекса леветирацетама или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в способе лечения когнитивного расстройства, связанного с нарушениями центральной нервной системы (ЦНС) у субъекта, нуждающегося в этом или подверженного риску заболевания, включающий введение упомянутому субъекту леветирацетама или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в сочетании с донепезилом или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом, при котором увеличение терапевтического индекса леветирацетама или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата по меньшей мере приблизительно в 1,5, или в 2,0, или в 2,5, или в 3,0, или в 3,5, или в 4,0, или в 4,5, или в 5,0, или в 5,5, или в 6,0, или в 6,5, или в 7,0, или в 7,5, или в 8,0, или в 8,5, или в 9,0, или в 9,5, или в 10, или более чем приблизительно в 10 раз превышает терапевтический индекс леветирацетама или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата при введении без донепезила или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата; и

при котором леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят каждые 12 или 24 ч в суточной дозе, составляющей менее чем 350 мг, менее чем 250 мг, менее чем 200 мг, менее чем 150 мг, менее чем 100 мг, менее чем 50 мг, менее чем 10 мг, менее чем 5 мг, менее чем 1 мг, менее чем 0,5 мг, менее чем 0,1 мг или менее чем 0,07 мг.

Согласно другому варианту осуществления когнитивное расстройство представляет собой возрастное когнитивное расстройство.

Согласно другому варианту осуществления возрастное когнитивное расстройство представляет собой умеренное когнитивное расстройство.

Согласно другому варианту осуществления умеренное когнитивное расстройство представляет собой амнестическое умеренное когнитивное расстройство.

Согласно другому варианту осуществления когнитивное расстройство представляет собой деменцию.

Согласно другому варианту осуществления деменция представляет собой болезнь Альцгеймера.

Согласно другому варианту осуществления когнитивное расстройство представляет собой шизофрению.

Согласно другому варианту осуществления когнитивное расстройство представляет собой боковой амиотрофический склероз.

Согласно другому варианту осуществления когнитивное расстройство представляет собой посттравматическое стрессовое расстройство.

Согласно другому варианту осуществления когнитивное расстройство ассоциировано с терапией рака.

При клиническом использовании донепезил проявляет "холинэргический" профиль побочных эффектов, и вводимая пациентам дозировка ограничена такими побочными эффектами. Использование ингибиторов SV2A и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов в сочетании с донепезилом или другими AChEI и их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами и полиморфами снижает количество донепезила или других AChEI, необходимое для лечения нарушений ЦНС с когнитивной дисфункцией или другими аффективными расстройствами, включая MCI, амнестическое MCI, AAMI, ARCE, деменцию, AD, PTSD, шизофрению, боковой амиотрофический склероз (ALS) или связанное с лечением рака когнитивное расстройство. Согласно одному варианту осуществления субъект, страдающий таким когнитивным расстройством, представляет собой пациента-человека, а потому снижает побочные эффекты, вызванные донепезилом или другими AChEI, без снижения эффективности. Кроме того, эффективность сочетания ингибитора SV2A и донепезила или других AChEI и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и полиморфов превышает эффективность каждого лекарства, введенного по отдельности в его оптимальной дозе, а потому представляет собой улучшенное лечение нарушений ЦНС с когнитивным расстройством.

Следует понимать, что соединения и средства, используемые в композициях и способах согласно настоящему изобретению, предпочтительно должны легко проникать через гематоэнцефалический барьер при периферическом введении. Соединения, которые не могут проникать через гематоэнцефалический барьер, тем не менее, также могут быть эффективно введены напрямую в центральную нервную систему, например, внутривенно или другим нейросовместимым путем.

Используемый в настоящем документе применительно к введению ингибитора SV2A и AChEI или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов термин "в сочетании" включает одновременное введе-

ние и/или введение в различное время, такое как последовательное введение. Одновременное введение ингибитора SV2A и AChEI или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов может необязательно быть сочетано с дополнительными дозами ингибитора SV2A и/или AChEI и их солей, гидратов. Одновременное введение лекарств охватывает введение в виде совместной лекарственной формы или, альтернативно, в виде отдельных композиций.

Согласно настоящему изобретению ингибитор SV2A и AChEI и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты могут быть введены субъекту любым подходящим путем или путями. Согласно некоторым вариантам осуществления лекарства вводят перорально; тем не менее, также предусмотрено внутривенное, подкожное, интраартериальное, внутримышечное, интраспинальное, ректальное, интраторакальное, интраперитонеальное, внутрижелудочковое, трансдермальное, местное или ингаляционное введение. Средства могут быть введены перорально, например, в форме таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, пластинок и т.п., приготовленных способами, известными в данной области техники. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор SV2A и AChEI и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты могут быть введены субъекту различными путями. Например, ингибитор SV2A или его соль, сольват, гидрат или полиморф вводят внутривенно, а AChEI или его соль, сольват, гидрат или полиморф вводят перорально.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение представляет собой медленное или длительное высвобождение. Термин "длительное высвобождение" широко известен в области фармацевтических наук и используется в настоящем документе для обозначения контролируемого высвобождения активного соединения или средства из лекарственной формы в окружающую среду в течение (в продолжение всего времени) длительного периода времени, например, превышающего или равного одному часу. Лекарственная форма с длительным высвобождением будет высвобождать лекарство, по существу, с постоянной скоростью в течение длительного периода времени или, по существу, постоянное количество лекарства будет высвобождаться постепенно в течение длительного периода времени. Используемый в настоящем документе термин "длительное высвобождение" включает термины "контролируемое высвобождение", "продолженное высвобождение", "замедленное высвобождение", "отсроченное высвобождение" или "медленное высвобождение", поскольку указанные термины употребляются в фармацевтических науках. Согласно некоторым вариантам осуществления дозы с длительным высвобождением вводят при помощи пластыря или помпового дозатора.

Если для введения используют твердый носитель, то препарат может принимать форму таблетки, может быть помещен в твердую желатиновую капсулу в форме порошка или грану, или он может принимать форму пастилки или леденца. Если используют жидкий носитель, то препарат может принимать форму сиропа, эмульсии, мягкой желатиновой капсулы или стерильной инъекционной жидкости, такой как водная или неводная жидкая суспензия или раствор.

Схемы дозирования средств и композиций в соответствии со способами согласно настоящему изобретению будут варьировать в зависимости от конкретно выбранного соединения или композиций, пути введения, природы подлежащего лечению состояния, возраста и состояния здоровья пациента, курса или этапа лечения и, в конечном счете, будут определяться на усмотрение лечащего врача. Следует понимать, что вводимые количества ингибитора SV2A и AChEI и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов будут представлять собой количества, эффективные для получения желаемого биологического эффекта, такого как положительные результаты, включая клинические результаты (например, количество, которое увеличивает ГАМК-эргическую активность, снижает возбуждающую нейротрансмиссию и блокирует, супрессирует или снижает ацетилхолинэстеразную активность, и/или количества, которые в сочетании приводят к улучшению когнитивной функции). Следует понимать, что эффективное количество может быть введено более чем в одной дозе и в течение курса лечения.

Желаемая продолжительность введения ингибитора SV2A и AChEI и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов может быть определена специалистом в данной области техники посредством стандартных экспериментов. Например, ингибитор SV2A и AChEI и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты могут быть введены в течение 1-4 недель, 1-3 месяцев, 3-6 месяцев, 6-12 месяцев, 1-2 лет или более в пределах всей продолжительности жизни пациента.

В данной области техники известно, что нормировка к площади поверхности тела представляет собой подходящий способ экстраполяции доз между видами. Эквивалентная доза для человека (HED) для дозировки может быть количественно определена с использованием следующей формулы, которая учитывает различия в площади поверхности тела (см. Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, December 2002, Center for Biologics Evaluation and Research):

$$\text{HED} = \text{доза для животного} \times (\text{Km животного} / \text{Km человека}),$$

в которой фактор Km представляет собой массу тела, деленную на площадь поверхности тела (Km крысы был определен как равный 6, и Km человека равен 37; см. Reagan-Saw, Nihal, Ahmad, 2007). Таким образом, дозировка в 10 мг/кг у крыс эквивалента 1,6 мг/кг у людей ($10 \text{ мг/кг} \times (6/37) = 1,6 \text{ мг/кг}$). Для людей для расчета дозы в мг, исходя из дозы в мг/кг, дозу в мг/кг умножают на стандартный вес взрослого человека, равный 70 кг.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат могут быть введены в дозах в соответствии, например, с заявкой на выдачу патента США 12/580464, международной патентной заявкой PCT/US2009/005647, заявкой на выдачу патента США 61/105847, заявкой на выдачу патента США 61/152631 и заявкой на выдачу патента США 61/175536. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат вводят каждые 12 или 24 ч в суточной дозе, составляющей приблизительно от 0,001 до 5 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат вводят каждые 12 или 24 ч в суточной дозе, составляющей приблизительно от 0,1 до 5 мг/кг, или приблизительно от 1 до 2 мг/кг, или приблизительно от 0,1 до 0,2 мг/кг, или приблизительно от 0,01 до 2,5 мг/кг, или приблизительно от 0,1 до 2,5 мг/кг, или приблизительно от 0,4 до 2,5 мг/кг, или приблизительно от 0,6 до 1,8 мг/кг, или приблизительно от 0,04 до 2,5 мг/кг, или приблизительно от 0,06 до 1,8 мг/кг, или приблизительно от 0,01 до 1 мг/кг, или приблизительно от 0,001 до 1 мг/кг, или приблизительно от 0,5 до 5 мг/кг, или приблизительно от 0,05 до 0,5 мг/кг.

Повторное введение в течение нескольких дней, или недель, или более длительного периода в зависимости от обстоятельств продолжали вплоть до достижения достаточного уровня когнитивной функции.

Ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат могут быть введены в субтерапевтических дозировках при условии предоставления в сочетании с AChEI или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом и полиморфом вследствие AChEI-зависимого увеличения терапевтического индекса ингибитора SV2A. Согласно некоторым вариантам осуществления вследствие сочетания с AChEI терапевтический индекс ингибитора SV2A по меньшей мере приблизительно в 1,5, или в 2,0, или в 2,5, или в 3,0, или в 3,5, или в 4,0, или в 4,5, или в 5,0, или в 5,5, или в 6,0, или в 6,5, или в 7,0, или в 7,5, или в 8,0, или в 8,5, или в 9,0, или в 9,5, или в 10, или более чем приблизительно в 10 раз больше, чем терапевтический индекс ингибитора SV2A, введенного без AChEI. Согласно некоторым вариантам осуществления сочетания ингибитора SV2A с AChEI снижают дозировку ингибитора SV2A, необходимую для его терапевтического эффекта. Согласно некоторым вариантам осуществления количество ингибитора SV2A, вводимое в сочетании с AChEI, представляет собой субтерапевтическое количество. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор SV2A или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат вводят каждые 12 или 24 ч в суточной дозе, составляющей менее чем 5 мг/кг, менее чем 2,5 мг/кг, менее чем 2 мг/кг, менее чем 1,5 мг/кг, менее чем 1 мг/кг, менее чем 0,5 мг/кг, менее чем 0,1 мг/кг, менее чем 0,05 мг/кг, менее чем 0,01 мг/кг, менее чем 0,005 мг/кг или менее чем 0,001 мг/кг.

AChEI или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат может быть введен в дозировках в пределах общепринятых дозировок. Подходящие дозировки будут зависеть от специфики выбранного AChEI. AChEI может вводиться до 2 раз в сутки, 1 раза в сутки или он может вводиться менее часто. Для ARICEPT® стандартная суточная дозировка при введении по отдельности составляет приблизительно от 5 до 10 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения количество ARICEPT®, вводимое в сочетании с ингибитором SV2A, составляет приблизительно от 0,1 до 10 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления количество ARICEPT®, вводимое в сочетании с ингибитором SV2A, представляет собой субтерапевтическое количество. Согласно некоторым вариантам осуществления количество ARICEPT®, вводимое в сочетании с ингибитором SV2A, составляет менее чем 10 мг в сутки, менее чем 5 мг в сутки, менее чем 1 мг в сутки, менее чем 0,5 мг в сутки или менее чем 0,1 мг в сутки.

AChEI или его соль, гидрат может быть введен в отличных от общепринятых дозировках при условии введения в сочетании с ингибитором SV2A вследствие зависимого от ингибитора SV2A увеличения терапевтического индекса AChEI. Согласно некоторым вариантам осуществления вследствие сочетания с ингибитором SV2A терапевтический индекс AChEI по меньшей мере приблизительно в 1,5, или в 2,0, или в 2,5, или в 3,0, или в 3,5, или в 4,0, или в 4,5, или в 5,0, или в 5,5, или в 6,0, или в 6,5, или в 7,0, или в 7,5, или в 8,0, или в 8,5, или в 9,0, или в 9,5, или в 10, или более чем приблизительно в 10 раз больше, чем терапевтический индекс AChEI, введенного без ингибитора SV2A. Согласно некоторым вариантам осуществления сочетания AChEI с ингибитором SV2A снижают дозировку AChEI, необходимую для его терапевтического эффекта. Согласно некоторым вариантам осуществления количество AChEI, вводимое в сочетании с ингибитором SV2A, составляет приблизительно от 0,1 до 10 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления количество AChEI, вводимое в сочетании с ингибитором SV2A, представляет собой субтерапевтическое количество. Согласно некоторым вариантам осуществления количество AChEI, вводимое в сочетании с ингибитором SV2A, составляет менее чем 10 мг в сутки, менее чем 5 мг в сутки, менее чем 1 мг в сутки, менее чем 0,5 мг в сутки или менее чем 0,1 мг в сутки.

Частота введения композиции согласно настоящему изобретению может быть скорректирована в течение курса лечения на основании заключения лечащего врача. Следует понимать, что ингибитор SV2A и AChEI и их соли, гидраты могут вводиться с различной частотой введения или интервалами. Например, ингибитор SV2A может вводиться ежедневно (включая многократные дозы в сутки) или менее

часто. AChEI может вводиться ежедневно (включая многократные дозы в сутки) или менее часто. Согласно некоторым вариантам осуществления могут быть желательны лекарственные формы с замедленным непрерывным высвобождением. В данной области техники известны различные лекарственные формы и устройства для достижения замедленного высвобождения.

Как описано выше, некоторые AChEI (такие как донепезил) и их соли, гидраты могут вызывать холинэргические побочные эффекты. Применение сочетания ингибитора SV2A и AChEI может снижать количество AChEI, необходимое для лечения нарушений ЦНС с когнитивным расстройством, а потому может уменьшать побочные эффекты, вызванные AChEI. В частности, сочетание ингибитора SV2A со сниженным количеством AChEI, может уменьшать холинэргические побочные эффекты без отрицательного влияния на эффективность. Соответственно в некоторых вариантах осуществления вводят субтерапевтическое количество AChEI.

Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее количество ингибитора SV2A вводят с тем, чтобы снизить дозу AChEI (например, дозу, требуемую для обеспечения некоторой степени улучшения когнитивной функции или лечения возрастного когнитивного расстройства) по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 90% или более относительно дозы AChEI, обычно применяемой при введении по отдельности (т.е. индивидуально и не в сочетании с другими терапевтическими средствами или соединениями). Снижение может быть отражено в плане количества, вводимого при определенном введении, и/или количества, вводимого через определенный промежуток времени (сниженная частота).

Композиции согласно настоящему изобретению.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, предназначенная для осуществления способа по предыдущим аспектам настоящего изобретения, содержащая леветирацетам и донепезил или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения композиция находится в твердой форме, жидкой форме, в форме суспензии, в виде формы с замедленным высвобождением, в виде формы с отсроченным высвобождением или в виде формы с длительным высвобождением.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения леветирацетам или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват содержится в композиции в количестве, составляющем 0,07-350 мг.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения леветирацетам или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват содержится в композиции в количестве, составляющем 50-250 мг.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения леветирацетам или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват содержится в композиции в количестве, составляющем 3-50 мг.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения леветирацетам или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват содержится в количестве менее чем 350 мг, менее чем 250 мг, менее чем 200 мг, менее чем 150 мг, менее чем 100 мг, менее чем 50 мг, менее чем 10 мг, менее чем 5 мг, менее чем 1 мг, менее чем 0,5 мг, менее чем 0,1 мг или менее чем 0,07 мг.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения донепезил или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват содержится в композиции в количестве, составляющем от 0,1 до 10 мг.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения донепезил или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват содержится в количестве менее чем 10 мг, менее чем 5 мг, менее чем 2 мг, менее чем 1 мг или менее чем 0,5 мг.

Описанная в настоящем документе композиция также может содержать фармацевтически приемлемый(ые) наполнитель(ли) и может содержать другие средства, которые служат для усиления и/или дополнения эффективности ингибитора SV2A и/или AChEI. Композиции также могут содержать дополнительные средства, известные как применимые для лечения расстройства когнитивной функции.

Композиция согласно настоящему изобретению может находиться в виде твердой лекарственной формы, такой как капсулы, таблетки, драже, пилюли, леденцы, порошки и гранулы. При необходимости они могут быть приготовлены с нанесением покрытий, таких как энтеросолюбильные покрытия, или они могут быть приготовлены таким образом, чтобы обеспечить контролируемое высвобождение одного или нескольких активных ингредиентов, такое как замедленное или пролонгированное высвобождение в соответствии со способами, хорошо известными в данной области техники. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция представлена в форме с медленным, контролируемым или длительным высвобождением. Термин "длительное высвобождение" широко известен в области фармацевтических наук и используется в настоящем документе для обозначения контролируемого высвобождения активного соединения или средства из лекарственной формы в окружающую среду в течение (в продолжение всего времени) длительного периода времени, например превышающего или равного одному часу. Лекарст-

венная форма с длительным высвобождением будет высвобождать лекарство, по существу, с постоянной скоростью в течение длительного периода времени, или, по существу, постоянное количество лекарства будет постепенно высвобождаться в течение длительного периода времени. Используемый в настоящем документе термин "длительное высвобождение" включает термины "контролируемое высвобождение", "продолженное высвобождение", "замедленное высвобождение", "отсроченное высвобождение" или "медленное высвобождение", поскольку указанные термины употребляются в фармацевтических науках. Согласно некоторым вариантам осуществления дозу с длительным высвобождением вводят при помощи пластыря или помпового дозатора. Композиция также может находиться в виде жидких лекарственных форм, включая растворы, эмульсии, суспензии, сиропы и эликсиры.

Композиции могут быть определенным образом составлены для введения любым пригодным путем введения, описанным в настоящем документе и известным в данной области техники. Композиции для парентерального введения содержат стерильные водные и неводные инъекционные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии, а также стерильные порошки, подлежащие восстановлению в стерильных инъекционных растворах или дисперсиях перед применением. Композиции для внутриротовой и пероральной доставки (включая сублингвальное и буккальное введение, например, Danckwerts et al., и пероральное) включают без ограничения биоадгезивные полимеры, таблетки, пластыри, жидкости и полутвердые формы (см., например, Smart et al.). Композиции для респираторной доставки (легочная и назальная доставка) включают без ограничения ряд аэрозольных ингаляторов отмеренных доз, ингаляторов сухого порошка, небулайзеров, водных аэрозольных ингаляторов, капель, растворов, суспензий, спреев, порошков, гелей, мазей и специализированных систем, таких как липосомы и микросферы (см., например, Owens et al., "Alternative Routes of Insulin Delivery" и Martini et al.). Композиции для трансдермальной доставки включают без ограничения коллоидные системы, пластыри и микроэмульсии. Другие подходящие формы введения вышеупомянутых или других композиций включают инъекционные лекарственные формы с замедленным всасыванием, суппозитории, спреи, мази, кремы, гели, ингаляции, кожные пластыри, импланты и т.д.

Композиции могут также содержать адъюванты, такие как консерванты, увлажнители, эмульгаторы и диспергирующие средства. Профилактика действия микроорганизмов может быть обеспечена путем включения в состав различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т.п. Также может быть желательным включение в композиции изотонических средств, таких как сахара, хлорид натрия и т.п. В дополнение пролонгированное всасывание инъекционной фармацевтической формы может быть обеспечено путем включения средств, которые замедляют всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

Терапевтические лекарственные формы могут быть приготовлены способами, хорошо известными в области фармации (см., например, Goodman et al., 2001; Ansel, et al., 2004; Stoklosa et al., 2001 и Bustamante, et al., 1993).

Специалисту в данной области техники следует понимать, что описанные в настоящем документе композиции и способы могут быть адаптированы и модифицированы в соответствии с рассматриваемым применением, и что описанные в настоящем документе композиции и способы могут быть использованы в других подходящих применениях, и что такие другие дополнения и модификации не будут выходить за рамки объема настоящего изобретения.

Настоящее изобретение станет более понятно из последующего раздела "Подробное описание эксперимента". Однако специалисту в данной области станет совершенно понятно, что обсуждаемые конкретные способы и результаты являются лишь иллюстративными для настоящего изобретения, что более полно описано в вариантах осуществления, которые следуют за ними.

Примеры

Введение и модели когнитивных расстройств.

Считается, что целый ряд состояний, характеризующихся когнитивными расстройствами, например возрастное расстройство памяти (AAMI), умеренное когнитивное расстройство (MCI) и возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD), связаны со старением. Другие связаны с заболеванием, например AD. Модели на животных служат в качестве важного источника для разработки и оценки видов терапии таких возрастных когнитивных расстройств. Характерные черты, характеризующие возрастное когнитивное расстройство в моделях на животных, как правило, распространяются на возрастное когнитивное расстройство у людей. Таким образом, эффективность в таких моделях на животных будет прогностической для эффективности у людей.

Среди доступных моделей модель когнитивного расстройства на крысах Long-Evans является особенно подходящей для определения различий между когнитивным расстройством, связанным с заболеванием, и таковым, связанным со старением. Действительно, в обширных исследованиях поведенческих характеристик у пожилых крыс аутбредной линии Long-Evans была идентифицирована естественная форма когнитивного расстройства (Charles River Laboratories; Gallagher et al., Behav. Neurosci. 107:618-626, (1993)). В тесте на поведение в водном лабиринте Морриса (MWM) крысы учатся и запоминают расположение спасательной платформы, руководствуясь конфигурацией пространственных ориентиров, окружающих лабиринт. Когнитивную основу действий тестируют в пробных испытаниях с использова-

нием оценки пространственных способностей животных при поиске расположения спасательной платформы. Пожилые крысы в исследуемой популяции не испытывают трудностей при переплывании к видимой платформе, но возрастное расстройство обнаруживается, если платформа замаскирована, что требует использования пространственной информации. Действия отдельных пожилых крыс аутбредной линии Long-Evans значительно различаются. Например, часть крыс совершают действия на равных с молодыми взрослыми крысами. Тем не менее, действия приблизительно 40-50% крыс выходят за пределы диапазона действий молодых взрослых крыс. Такая вариабельность среди популяции пожилых крыс отражает достоверные индивидуальные отличия. Таким образом, в пределах популяции пожилых крыс некоторые животные имеют когнитивное расстройство и обозначаются как обладающие возрастными расстройствами (AI), а другие животные не имеют расстройства и обозначаются как не обладающие возрастными расстройствами (AU) (см., например, Colombo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 14195-14199, 1997; Gallagher and Burwell, Neurobiol. Aging 10: 691-708, 1989; Rapp and Gallagher, Proc. Natl. Acad. Sci. 93: 9926-9930, 1996 Nicolle et al., Neuroscience 74: 741-756, 1996 и Nicolle et al., J. Neurosci. 19: 9604-9610, 1999).

Заявители использовали описанную выше модель на крысах для идентификации отдельных AI и AU крыс. Затем заявители провели оценку поведения AI крыс при назначении различных фармакологических видов терапии.

Пример 1. Оценка поведения при лечении леветирацетамом, донепезилом и комбинированном лечении в тесте с радиальным рукавным лабиринтом.

Пожилых самцов крыс Long-Evans получали в возрасте 8-9 месяцев из Charles River Laboratories (Raleigh, NC) и содержали в виварии до возраста 24-26 месяцев. Все крысы содержались отдельно при 25°C и 12-часовым циклом света/темноты. Если иное не указано особо, то пища и вода предоставлялись *ad libitum*. Крыс обследовали на состояние здоровья и на отсутствие патогенов в течение всего эксперимента, а также проводили вскрытие при умерщвлении.

Все крысы подвергались скринингу по стандартизированной оценке пространственного восприятия. При данной оценке исходных данных применяли описанный выше общепризнанный протокол MWM. Для исследования воздействия лекарств выбирали пожилых крыс с проявлениями расстройства функции памяти при стандартизированной оценке пространственного восприятия, то есть AI крыс. Выбранных AI крыс тестировали на память новой пространственной информации в тесте с радиальным рукавным лабиринтом (RAM) в различных условиях лечения лекарством/в контроле: контроль с введением среды, только донепезил, только леветирацетам и сочетание донепезила и леветирацетама. Тест RAM также расширял оценку поведения на пространственную память с использованием аппетитивной мотивации. Заявители использовали протокол, позволяющий проведение внутригрупповой оценки между лекарствами в различных дозах и сочетаниях (Koh et al., Neuropsychopharmacology, epub. 1-10, 2009).

Тест с радиальным рукавным лабиринтом.

Радиальный лабиринт состоит из восьми рукавов, исходящих из каждой стороны восьмиугольной центральной платформы, с кормушкой, расположенной в дальнем конце каждого рукава. Для препятствия входа в любой из рукавов могут быть установлены блоки из Plexiglas™. В комнате, окружающей лабиринт, были предоставлены ориентиры вне лабиринта, и обеспечивалось освещение верхним светом. Предварительная тренировка, как детально описано в Chappell et al. Neuropharmacology 37: 481-487 (1998), состояла из привыкания, стандартной win-shift тренировки и win-shift тренировки с задержками между информационной фазой и фазой тестирования. Лекарственное лечение начинали спустя 2 суток после завершения предварительной тренировки. В начале каждого испытания блокировали три рукава (информационная фаза). Номер и конфигурация заблокированных рукавов изменялись во время испытаний. Лишенным пищи крысам позволяли найти пищевое вознаграждение (хлопья Kellogg's Froot Loops™) в пяти незаблокированных рукавах. Затем крысу вынимали из лабиринта на 60 мин (время сохранения в памяти), в течение которого снимали барьеры с заблокированных рукавов, обеспечивая доступ ко всем восьми рукавам. Затем крыс помещали обратно на центральную платформу и позволяли найти оставшиеся пищевые вознаграждения (фаза теста памяти).

Отслеживали число "ошибок", совершенных AI крысами во время фазы сохранения в памяти. Ошибка состояла в возврате в рукав (все четыре лапы на рукаве), пища в котором уже была найдена. Например, ошибка в испытании происходит, если крысы входят в рукав, пища в котором уже была найдена во время предшествующего задержке этапа испытания, или если крысы повторно входили в рукав, который уже посещали, на этапе после задержки.

Лечение леветирацетамом.

Независимую группу крыс (n=10) вначале подвергали тесту с леветирацетамом (Tecoland, Эдисон, Нью-Джерси). За 30-40 мин до ежедневного испытания AI крыс подвергали предварительной обработке путем одновременного введения посредством внутрибрюшинной (i.p.) инъекции одного из следующих шести вариантов: 1) контроль с введением среды (0,9% физиологический раствор); 2) леветирацетам (1,25 мг/кг/сутки); 3) леветирацетам (2,5 мг/кг/сутки); 4) леветирацетам (5 мг/кг/сутки); 5) леветирацетам (10 мг/кг/сутки); 6) леветирацетам (20 мг/кг/сутки). Инъекции проводили через день, чередуя с днями выведения. Для уравнивания любого потенциального смещения значений эффект лекарства оцени-

вали с использованием серий возрастающих-убывающих доз, т.е. серии доз вводили вначале в порядке возрастания, а затем повторяли в порядке убывания. Поэтому для каждой дозы имеется два измерения.

Параметрическую статистику (парные t-критерии) использовали для сравнения результатов теста А1 крыс на сохранение в памяти в варианте теста с РАМ с одночасовой задержкой в условиях введения различных доз леветирацетама и контроля с введением среды (см. фиг. 1). Среднее число ошибок в испытаниях было достоверно меньшим при лечении леветирацетамом в дозе 5 мг/кг/сутки (среднее число ошибок±стандартная ошибка среднего (SEM)=0,75±0,32) и в дозе 10 мг/кг/сутки (среднее число ошибок±SEM=0,80±0,27), чем при использовании контроля с введением среды (среднее число ошибок±SEM=2,00±0,42). Относительно контроля с введением среды леветирацетам значительно улучшает работу памяти в дозах 5 мг/кг/сутки ($t(9)=2,18$, $p=0,057$) и 10 мг/кг/сутки ($t(9)=2,37$, $p=0,042$).

Лечение донепезилом.

После завершения оценки леветирацетама, новую группу А1 крыс ($n=8$) подвергали тесту с донепезилом. За 30-40 мин до ежедневного испытания А1 крыс подвергали предварительной обработке путем одновременного введения посредством внутривенной (i.p.) инъекции одного из следующих трех вариантов: 1) контроль среды введения (0,9% физиологический раствор); 2) донепезил (1 мг/кг/сутки); 3) донепезил (2 мг/кг/сутки). Инъекции проводили каждый день. Для уравнивания любого потенциального смещения значений эффект лекарства оценивали с использованием серий возрастающих-убывающих доз, т.е. серии доз вводили вначале в порядке возрастания, а затем повторяли в порядке убывания. Поэтому для каждой дозы имеется два измерения.

Параметрическую статистику (парные t-критерии) использовали для сравнения результатов теста А1 крыс на сохранение в памяти в варианте теста с РАМ с двухчасовой задержкой в условиях введения различных доз донепезила и контроля с введением среды (см. фиг. 2). Среднее число ошибок в испытаниях не было достоверно различным при лечении донепезилом в дозе 1 мг/кг/сутки (среднее число ошибок±стандартная ошибка среднего (SEM)=2,88±0,46) и в дозе 2 мг/кг/сутки (среднее число ошибок±SEM=2,81±0,43), чем при использовании контроля с введением среды (среднее число ошибок±SEM=2,88±0,67). Относительно контроля с введением среды донепезил не приводил к значительному улучшению работы памяти в дозах 1 мг/кг/сутки ($t(7)=0$, $p=1,00$) или 2 мг/кг/сутки ($t(7)=0,91$, $p=0,930$).

Сочетание леветирацетама и донепезила.

Заявители использовали одних и тех же А1 крыс ($n=8$) для тестирования улучшающих память эффектов сочетания леветирацетама и донепезила при введении в субтерапевтических дозах. В данном эксперименте субтерапевтические дозы представляют собой 2,5 мг/кг/сутки леветирацетама и 1 мг/кг/сутки донепезила. Как описано выше, если леветирацетам вводят в дозе 2,5 мг/кг/сутки отдельно без донепезила, то это не приводит к значительному улучшению работы памяти у А1 крыс (см. фиг. 1). Если донепезил вводят в дозе 1 мг/кг/сутки отдельно без леветирацетама, то это не приводит к значительному улучшению работы памяти у А1 крыс (см. фиг. 2).

За 30-40 мин до ежедневного испытания А1 крыс подвергали предварительной обработке путем одновременного введения посредством внутривенной (i.p.) инъекции одного из следующих двух вариантов: 1) контроль с введением среды (0,9% физиологический раствор); 2) донепезил (1 мг/кг/сутки) и леветирацетам (2,5 мг/кг/сутки). Инъекции проводили каждый день. Для уравнивания любого потенциального смещения значений эффект лекарства оценивали с использованием серий возрастающих-убывающих доз, т.е. серии доз вводили вначале в порядке возрастания, а затем повторяли в порядке убывания. Поэтому для каждой дозы имеется два измерения.

Параметрическую статистику (парные t-критерии) использовали для сравнения результатов теста А1 крыс на сохранение в памяти в варианте теста с РАМ с двухчасовой задержкой в условиях введения сочетания леветирацетама и донепезила и контроля с введением среды (см. фиг. 2). Среднее число ошибок в испытаниях было достоверно меньшим при сочетанном введении донепезила (1 мг/кг/сутки) и леветирацетама (2,5 мг/кг/сутки) (среднее число ошибок±стандартная ошибка среднего (SEM)=1,69±0,53), чем при использовании контроля с введением среды (среднее число ошибок±SEM=2,88±0,67).

Относительно контроля с введением среды сочетание донепезила (1 мг/кг/сутки) и леветирацетама (2,5 мг/кг/сутки) значительно улучшает работу памяти ($t(7)=2,16$, $p=0,034$).

При введении в субтерапевтических дозах, таких как протестированные в данном эксперименте, без другого лекарства ни донепезил, ни леветирацетам не приводили к значительному улучшению работы памяти у крыс А1 (см. фиг. 1 и 2). Однако сочетание донепезила и леветирацетама значительно улучшает работу памяти у А1 крыс. Данные результаты указывают на то, что при совместном введении между донепезилом и леветирацетамом существует супераддитивное или синергическое взаимодействие.

Пример 2. Лечение людей леветирацетамом.

Проводится внутригрупповое испытание продолжительностью 8 недель, в котором участвовали 17 субъектов с амнестическим МСІ (аМСІ) и 17 соответствующих по возрасту контрольных субъектов, с лечением низкими дозами леветирацетама. В процессе курса исследования каждый субъект с аМСІ получает как лекарство, так и плацебо по отдельности в течение двух периодов по две недели каждый, с

уравновешенным порядком проведения лечения среди различных субъектов с аМСІ (см. фиг. 3). Соответствующие по возрасту контрольные субъекты, проходящие лечение плацебо, служат в качестве дополнительного контроля. После каждого двухнедельного периода лечения лекарством/плацебо от субъектов получают данные когнитивного тестирования и данные fMRI визуализации.

Участники и клиническое описание.

Для исследования из Alzheimer's Disease Research Center (ADRC) в Johns Hopkins Hospital и других направляющих организаций были набраны 17 праворуких пациентов с аМСІ. Дополнительно из ADRC и других направляющих организаций были набраны 17 праворуких здоровых добровольцев из числа участников контрольных групп. Все участники прошли по телефону интервью для оценки когнитивного статуса с целью определения, соответствуют ли они критериям включения в исследование (включая критерии для MRI-сканирования). Все участники дополнительно проходят неврологическое, психиатрическое и нейропсихологическое обследование с использованием стандартизированных приборов и методов. Психиатрическое обследование включает проведение структурированного клинического интервью для расстройств оси I согласно DSM-IV и теста по шкале клинической оценки деменции (CDR). Все пациенты с аМСІ обладали показателем CDR, равным 0,5. Диагностика аМСІ основана на критериях, предложенных Petersen et al. (например, "Mild cognitive impairment: Aging to Alzheimer's Disease," Oxford University Press, N.Y. (2003)), которые включают жалобы на память (подтвержденные информантом), нарушенную функцию памяти при тестировании (на 1,5 стандартных отклонения ниже нормы), сохраненная в других отношениях когнитивная деятельность (в пределах 1 стандартного отклонения от нормы), отсутствие снижения функциональных способностей и отсутствие деменции. Окончательный диагноз аМСІ ставится клиническим консенсусом. Критерии исключения включают тяжелые неврологические или психиатрические расстройства, травму головы с потерей сознания, предшествующее злоупотребление или зависимость от наркотиков и общие противопоказания к проведению MRI-обследования (например, водитель ритма сердца, катушка для аневризмы, клаустрофобия). Требуется, чтобы у каждого субъекта с аМСІ был партнер по исследованию (т.е. информант), который может предоставлять информацию о повседневной жизнедеятельности субъекта и обеспечивать надлежащее принятие лекарств (см. фиг. 14A и 14B).

Плановые визиты: исследование состоит из 4 визитов в течение 8 недель (см. фиг. 3). Визит исходного уровня служит для проведения медицинского, неврологического, психиатрического и нейрокогнитивного обследования. Визиты 1 и 2 идентичны визиту исходного уровня, но включают процедуру fMRI. Визит выведения в конце 4-недельного периода выведения служит для проведения краткого клинического обследования и начала второй фазы с лекарством/плацебо.

Визит исходного уровня: при скрининговом визите получают информированное согласие субъекта (и информанта в случае субъектов с аМСІ). Субъект и информант участвуют в стандартизированном клиническом интервью, которое используется для определения степени функционального расстройства субъекта в повседневной жизни, основываясь на шкале клинической оценки деменции (CDR). Собирают медицинскую, неврологическую и психиатрическую историю болезни (включая анализ текущих видов лечения лекарствами), а также семейный анамнез деменции. Проводят краткое медицинское, неврологическое и психиатрическое обследование субъекта (включая показатели жизненно важных функций). Проводят отбор крови для проведения стандартных лабораторных тестов, необходимых для определения того, соответствует ли субъект критериям включения в исследование. Проводят повторную проверку субъекта на наличие противопоказаний к MRI-сканированию с использованием стандартной формы, применяемой в Kirby Imaging Center. Проводят краткий когнитивный тест (описанный ниже в разделе о нейропсихологической оценке). Данные обследования используют для определения того, соответствует ли субъект критериям включения в исследование. Все вышеизложенное оформляется с использованием стандартизированных форм. В том случае, если субъект соответствует критериям включения в исследование, субъекту назначают тестируемое лекарственное средство (лекарство или плацебо, выбранные случайно) и дают инструкции по его приему. Субъекта консультируют о возможных суицидальных мыслях и рекомендуют в таком случае прекратить принятие лекарства и незамедлительно связаться с врачом, участвующим в исследовании.

Визит 1.

Спустя 2 недели после визита исходного уровня, в конце первого периода приема лекарства/плацебо, повторяют медицинское, неврологическое и психиатрическое обследование и когнитивный тест. Субъекта также клинически оценивают на наличие суицидальных мыслей. Проводят повторный отбор крови для повторения стандартных тестов и определения того, присутствуют ли какие-либо изменения, связанные с лекарственным лечением; также определяют содержание леветирацетама в крови субъекта. Собирают все лекарственные средства, отпущенные при визите исходного уровня (лекарство или плацебо), и оценивают соблюдение субъектом схемы приема лекарственного средства. В тот же день, либо до, либо сразу после клинического обследования проводят первую процедуру fMRI (с когнитивными тестами). Субъекты прерывают лечение первого периода в ходе данного визита.

Визит выведения.

В конце периода выведения (4 недели), следующего за визитом 1, субъект проходит краткое клини-

ческое обследование, включающее медицинскую и психиатрическую оценку. Проводят забор крови для измерения уровня леветирацетама в крови (для подтверждения выведения). Субъекту отпускают новое лекарственное средство (лекарство или плацебо, измененное по сравнению с тем, что было отпущено в предыдущий период лечения) для финальной фазы исследования с инструкциями по его приему.

Визит 2.

Спустя приблизительно 2 недели после визита выведения (то есть спустя 2 недели после начала второго периода лечения) повторяют медицинское, неврологическое и психиатрическое обследование и когнитивный тест. Субъекта клинически оценивают на наличие суицидальных мыслей. Проводят повторный отбор крови для повторения стандартных тестов и определения того, присутствуют ли какие-либо изменения, связанные с лекарственным лечением; также определяют содержание леветирацетама в крови субъекта. Собирают все лекарственные средства, отпущенные при визите исходного уровня (лекарство или плацебо), и оценивают соблюдение субъектом схемы приема лекарственного средства. В тот же день, либо до, либо сразу после клинического обследования проводят вторую процедуру fMRI (с когнитивными тестами).

Нейропсихологическая оценка.

Все участники проходят нейропсихологическую оценку во время оценки эффективности терапии (визиты 1 и 2), а также при визите исходного уровня. Оценивание происходит вне сканнера и включает тест Бушке на селективное запоминание (Buschke and Fuld, 1974) и вербальный субтест на парные ассоциации, субтест на логическую память, субтест визуальной репродукции по шкале памяти Векслера нового пересмотра (WMS-R) (Wechsler, 1997) и тест визуальной ретенции Бентона, поскольку данные тесты особенно чувствительны к функции средней височной доли и ранним проблемам с памятью (Marquis et al., 2002 и Masur et al., 1994). Кроме того, субъектов просят пройти тесты на более общие когнитивные функции, такие как тесты для оценки общего ментального статуса, исполнительских функций, внимания и общей способности к наименованию. Все нейропсихологические тесты проводятся обученным научным сотрудником в течение 60-минутного сеанса. Поскольку в данном исследовании в течение 8-недельного периода происходят три нейропсихологических обследования, для минимизации тест-специфичных результатов тренировки используют различные версии нейропсихологических тестов. При необходимости пациентам предоставляются перерывы.

Введение лекарств.

Как описано выше, периодом лекарственного лечения являются 2 недели, предшествующие визиту 1 или 2 (с двухнедельным периодом, который предшествует другому визиту и является фазой приема плацебо). Для субъектов, получающих лекарственное лечение, дважды в сутки используют половину таблетки с насечкой леветирацетама (250 мг) для достижения дозы 125 мг/кг, что приблизительно составляет 3,6 мг/кг/сутки (предполагая средний вес человека 70 кг).

Все приготовления лекарства и плацебо проводятся с соотношением 1/1. Аптека рандомизирует пациентов по мере их записи и хранит список назначений лекарств.

Леветирацетам быстро и почти полностью всасывается после перорального введения, и его биодоступность не изменяется пищей. Период полувыведения из плазмы составляет приблизительно 7 ± 1 ч (предполагается, что у пожилых людей составляет 9-10 ч вследствие пониженной почечной функции). Всасывание быстрое, с пиком содержания в плазме спустя 1 ч после перорального введения. Равновесное содержание может быть достигнуто спустя 2 суток многократного приема два раза в сутки.

Типичная начальная доза леветирацетама при лечении эпилепсии у людей составляет 500 мг дважды в сутки, что приблизительно составляет 14,3 мг/кг/сутки. Затем дозировку увеличивают до оптимальной эффективности, до 50 мг/кг/сутки включительно. Таким образом, использованная в настоящем эксперименте доза составляет четверть наименьшей дозы, используемой при лечении эпилепсии у людей.

Основываясь на результатах ранее проведенных исследований на животных, в которых показана эффективность низких доз, предполагается применение еще более низких дозировок, например 25-60 мг дважды в сутки. Наибольшие эффективные дозы леветирацетама, использованные в моделях на животных, составляли 5-10 мг/кг (резкое введение). Рассчитанная, как описано выше, эквивалентная доза для человека (HED) для указанной дозы для лечения возрастного когнитивного расстройства у людей эквивалентна 0,8-1,6 мг/кг/сутки (или 28-56 мг дважды в сутки).

Сбор данных MRI.

Данные визуализации получают посредством способов с высоким разрешением, разработанных Stark laboratory. Данные получают на сканнере Phillips 3 Тесла (Eindhoven, The Netherlands), оборудованном 8-канальной обмоткой головки SENSE (программирование чувствительности), расположенном в F.M. Kirby Research Center for Functional Brain Imaging при Kennedy Krieger Institute (Baltimore, MD). Эхо-планарные изображения высокого разрешения получают с использованием матрицы сбора данных 64×64 , времени повтора 1500 мс, эхо-времени 30 мс, угла наклона вектора 70° , фактора SENSE, равного 2, и изотропного разрешения $1,5 \text{ мм} \times 1,5 \text{ мм} \times 1,5 \text{ м}$ без зазора. Параллельно главной продольной оси гиппокампа получают 19 наклонных срезов, которые двусторонне покрывают всю срединную височную долю. В дополнение к функциональным прогонам получают структурный снимок MPRAGE всего мозга

(параметры: 150 наклонных срезов, изотропное разрешение 1 мм).

Анализ изображений.

Анализ данных проводят с использованием программного обеспечения Analysis for Functional Neuroimages (AFNI, выпуск 2008_07_18_1710). Изображения вначале записываются совместно для введения поправки на движение головы вдоль и поперек снимка. Данные, в которых наблюдается значительное движение (более 3° поворота или 2 мм сдвига в любом направлении относительно предыдущих данных), плюс и минус одно время повтора в течение 1,5 с, исключаются из анализа. Структурные анатомические данные регистрируются в стандартных стереотаксических координатах (Talairach & Tournoux, 1988), и те же параметры применяются впоследствии к функциональным данным. Для моделирования различных типов исследования получают поведенческие векторы.

Метод ROI-LDDMM (диффеоморфное метрическое отображение изучаемой области с большой деформацией), методика многоцелевого наведения, увеличивает возможности fMRI исследований участков мозга у многих субъектов путем фокусировки способности к наведению непосредственно на ROIs (изучаемые области), а не на какой-либо другой области мозга. Сначала все анатомические и функциональные снимки нормализуют по атласу Талайраха с использованием AFNI. Подобласти срединной височной доли и гиппокампа (двусторонняя энторинальная область коры, долоносовая область коры, парагиппокампаальная область коры, СА3/зубчатая область, область CA1 и опорная структура) сегментируют в трех измерениях на снимках MPRAGE. Маркеры к СА3 области и зубчатой извилине (DG) комбинируют. Затем анатомически определенные изучаемые области используют для расчета ROI-LDDMM преобразования трехмерного векторного поля для каждого пациента с использованием индивидуального шаблона, основанного на среднем значении всего образца, тестируемого в качестве цели. Затем ROI-LDDMM преобразования для изучаемой области каждого пациента наносят на карты коэффициентов аппроксимации.

Групповые данные анализируют с использованием двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с типами исследования и группой в качестве фиксированных факторов и пациентом в качестве случайного фактора, вложенного внутри группы. Для определения функциональных изучаемых областей для всей F-статистики используют широкий пиковый порог с $p < 0,05$, также как и порог пространственной протяженности в 10 вокселей. Данный подход, в отличие от использования прямого попарного контраста, снижает смещение значение при выборе вокселей, поскольку любые отличия среди различных условий позволяют выбирать воксель. Данный порог затем комбинируют с результатами анатомической сегментации для включения только вокселей внутри изучаемых областей. Это служит для исключения вокселей, которые не изменяются с любым из факторов модели, фактически ограничивая анализ вокселями, показывающими любые изменения с условиями теста или группы. Воксели внутри каждой функциональной изучаемой области сжимаются для дальнейшего анализа.

Когнитивные тесты в процессе fMRI сканирования во время визитов 1 и 2.

Активность срединной височной доли субъекта измеряют с помощью функциональной MRI в процессе участия субъекта в тесте принудительного точного выбора из трех альтернатив, где участники рассматривают новые, повторные и схожие ("приманки") стимулы. Для представления стимула и сбора поведенческой информации используют расширение Psychophysics Toolbox в Matlab 7.0 (The MathWorks, Natick, MA). Стимулы представляют собой цветные фотографии обычных объектов. В процессе процедуры получения функциональных изображений каждый участник проходит серию тестов-попыток, причем каждая попытка состоит из смеси трех типов пар изображений: сходные пары, идентичные пары и не связанные противоположности. Данные пары изображений полностью рандомизированы на протяжении всей попытки и представляются по отдельности в виде серии изображений (см. фиг. 6А). Участников инструктируют для принятия решения, являются ли увиденный объект новыми, старым или сходным. Особенно важными являются ответы участников при показе второго из пары сходных объектов ("приманки"; см. фиг. 6В). Правильное определение субъектом стимулов-приманок как "сходных" обеспечивает поведенческое доказательство разделения образов, т.е. разделение схожих впечатлений на отдельные непересекающиеся представления. Тем не менее, неправильная идентификация стимулов-приманок как "старых" или "новых" указывает на неспособность разделения образов. Идентификация стимулов-приманок как "старых" указывает на то, что пациент сфокусирован на сходствах между стимулом-приманкой и показанным ранее парным изображением. Идентификация стимулов-приманок как "новых" указывает на то, что пациент вообще не способен вспомнить показанное ранее парное изображение. Каждая попытка также содержит несколько испытаний исходного уровня, которые используют тест сложного перцептивного различения, который, как известно, обеспечивает нижнюю и более устойчивую оценку активности исходного уровня в срединной височной доле (Stark & Squire, 2001 PNAS; Law et al., 2005).

Исследование измеренного с помощью fMRI уровня активности различных подобластей в срединной височной доле в процессе когнитивного теста показывает, что в процессе выполнения тестов на память пациенты с аМСІ обладают гиперактивными областями DG/CA3 и гипоактивной энторинальной областью коры по сравнению с соответствующими по возрасту контрольными субъектами.

Заявители оценили уровень активности в DG/CA3 в процессе принятия памятью успешных решений в контроле и у пациентов с аМСІ. Среднюю активность рассчитывают из средней активности, изме-

ренной с помощью fMRI в процессе представления стимулов-приманок, правильно определенных субъектом как "сходных", которую калибруют относительно активности исходного уровня. С фиг. 4А показано, что субъекты с aMCI проявляют гиперактивность DG/CA3 при принятии таких решений ($p=0,013$). Вместе с тем на фиг. 4В показано, что лечение леветирацетамом снижает гиперактивность DG/CA3 у субъектов с aMCI ($p=0,037$). Уровень активности у субъекта с aMCI, проходившего лекарственное лечение, фактически нормализуется до такой степени, что он статистически неотличим от активности субъектов в контроле, получавших лечение плацебо (для средних значений активности, представленных на фиг. 4А и 4В, см. фиг. 4С).

Уровень активности ЕС в процессе принятия памятью успешных решений достоверно ниже у субъектов с aMCI, получавших лечение плацебо, по сравнению с контролем ($p=0,003$, см. фиг. 5А). Вместе с тем, лечение леветирацетамом также нормализует активность ЕС у субъектов с aMCI. Лечение леветирацетамом увеличивает активность ЕС в процессе принятия памятью решений у субъектов с aMCI до такой степени, что она статистически неотличима от активности субъектов в контроле, получавших лечение плацебо (для средних значений активности, представленных на фиг. 5А и 5В, см. фиг. 5С).

Нормализация активности DG/CA3 и ЕС в процессе принятия памятью решений с помощью лечения леветирацетамом отражена в изменении, наблюдаемом по результатам когнитивного теста у субъектов с aMCI. При лечении плацебо пациенты с aMCI выполняют задания хуже, чем субъекты в контроле, реже правильно определяя стимулы-приманки как "сходные" и чаще неправильно определяя их как "старые" ($p=0,009$, см. фиг. 7). Вместе с тем, выполнение заданий субъектами с aMCI достоверно улучшается при лечении леветирацетамом (см. фиг. 8). Сочетание большего количества правильных определений "сходных" с меньшим количеством неправильных определений "старых" при лечении лекарством приводит к достоверному улучшению результатов данного теста на память ($p=0,039$, см. фиг. 9 для таблицы данных, представленных на фиг. 7 и 8).

Результаты субъектов в контроле с плацебо и субъектов с aMCI с лечением лекарством или плацебо также сравнивали с другими общепринятыми когнитивными тестами, такими как тест Бушке на селективное запоминание - отсроченное припоминание (фиг. 10А и 10В), тест визуальной ретенции Бентона (фиг. 11А и 11В), вербальный тест парных ассоциаций - узнавание (фиг. 12А и 12В) и вербальный тест парных ассоциаций - отсроченное припоминание (фиг. 13А и 13В). Во всех указанных тестах субъекты с aMCI с лечением плацебо выполняли задания хуже субъектов в контроле с лечением плацебо, и лечение леветирацетамом оказалась неспособно улучшить результаты у субъектов с aMCI.

Существует целый ряд возможных причин, почему лечение леветирацетамом не помогло субъектам с aMCI при выполнении указанных когнитивных тестов. Тест принудительного точного выбора из трех альтернатив, проведенный при fMRI исследовании, представляет собой тест, который особенно чувствителен к функции DG/CA3. В указанном качестве выполнение субъектами данного теста может быть особенно созвучно с изменениями активности DG/CA3, возникающими в результате лечения леветирацетамом. Кроме того, субъекты с aMCI проходили лечение леветирацетамом лишь в течение двух недель до проведения когнитивных тестов. Предполагается, что длительность лечения более двух недель, например 16 недель или 8 месяцев, приведет к увеличению эффективности лекарственного лечения. В заключение, сравнительные исследования на животных (см. пример 1) указывают, что даже меньшая доза была бы более эффективной. Дозировка для людей, составляющая 125 мг дважды в сутки, эквивалентна дозировке для крыс, составляющей 22,3 мг/кг/день. Как представлено в примере 1 и на фиг. 1, доза 20 мг/кг леветирацетама является слишком высокой для крыс и неспособна улучшить результаты AI крыс в тесте с радиальным лабиринтом. Эффективные дозы леветирацетама, использованные в моделях на животных, составляют 5-10 мг/кг. Доза для человека (HED), эквивалентная оптимальной дозе для крысы, составляет 0,8-1,6 мг/кг/сутки. Такая доза привела бы к введению 28-56 мг дважды в сутки (что существенно ниже, чем 125 мг дважды в сутки, использованные в настоящем исследовании). Таким образом, предполагается, что у субъектов с aMCI будет наблюдаться дополнительная нормализация активности DG/CA3 и ЕС, а также дополнительное улучшение результатов когнитивных тестов в том случае, если они будут получать лечение более низкими дозами, эквивалентными эффективным дозам для крыс, например 25-60 мг леветирацетама дважды в сутки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения когнитивного расстройства, связанного с нарушением центральной нервной системы (ЦНС) у субъекта, включающий введение леветирацетама или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата и донепезила или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в дозах, которые являются субтерапевтическими по сравнению с дозами, в которых указанные соединения терапевтически эффективны при введении по отдельности.

2. Способ по п.1, при котором леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят каждые 12 или 24 ч в суточной дозе, составляющей от 0,001 до 5 мг/кг.

3. Способ по п.2, при котором леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят каждые 12 или 24 ч в суточной дозе, составляющей от 0,5 до 5 мг/кг.

4. Способ по п.2, при котором леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят каждые 12 или 24 ч в суточной дозе, составляющей от 0,05 до 0,5 мг/кг.

5. Способ по п.1, при котором донепезил или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят в суточной дозе, составляющей от 0,1 до 10 мг.

6. Способ по п.1, при котором леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват и донепезил вводят одновременно.

7. Способ по п.6, при котором леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват и донепезил вводят в одной лекарственной форме.

8. Способ по п.1, при котором леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват и донепезил вводят последовательно.

9. Способ по п.6 или 8, при котором леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват и донепезил или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят в раздельных лекарственных формах.

10. Способ по п.1, при котором донепезил или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят в суточной дозе, составляющей менее чем 10 мг, менее чем 5 мг, менее чем 2 мг, менее чем 1 мг, менее чем 0,5 мг или менее чем 0,1 мг.

11. Способ по п.1, при котором леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят каждые 12 или 24 ч в суточной дозе, составляющей менее чем 350 мг, менее чем 250 мг, менее чем 200 мг, менее чем 150 мг, менее чем 100 мг, менее чем 50 мг, менее чем 10 мг, менее чем 5 мг, менее чем 1 мг, менее чем 0,5 мг, менее чем 0,1 мг или менее чем 0,07 мг.

12. Способ увеличения терапевтического индекса донепезила или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в способе лечения когнитивного расстройства, связанного с нарушением центральной нервной системы (ЦНС), у субъекта, нуждающегося в этом или подверженного риску заболевания, включающий введение упомянутому субъекту леветирацетам или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в сочетании с донепезилом или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом,

при котором увеличение терапевтического индекса донепезила или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата по меньшей мере приблизительно в 1,5, или в 2,0, или в 2,5, или в 3,0, или в 3,5, или в 4,0, или в 4,5, или в 5,0, или в 5,5, или в 6,0, или в 6,5, или в 7,0, или в 7,5, или в 8,0, или в 8,5, или в 9,0, или в 9,5, или в 10, или более чем приблизительно в 10 раз превышает терапевтический индекс донепезила или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата при введении без леветирацетам или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата; и

при котором донепезил или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят в суточной дозе, составляющей менее чем 10 мг, менее чем 5 мг, менее чем 2 мг, менее чем 1 мг, менее чем 0,5 мг или менее чем 0,1 мг.

13. Способ увеличения терапевтического индекса леветирацетам или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в способе лечения когнитивного расстройства, связанного с нарушением центральной нервной системы (ЦНС), у субъекта, нуждающегося в этом или подверженного риску заболевания, включающий введение упомянутому субъекту леветирацетам или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в сочетании с донепезилом или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом,

при котором увеличение терапевтического индекса леветирацетам или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата по меньшей мере приблизительно в 1,5, или в 2,0, или в 2,5, или в 3,0, или в 3,5, или в 4,0, или в 4,5, или в 5,0, или в 5,5, или в 6,0, или в 6,5, или в 7,0, или в 7,5, или в 8,0, или в 8,5, или в 9,0, или в 9,5, или в 10, или более чем приблизительно в 10 раз превышает терапевтический индекс леветирацетам или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата при введении без донепезила или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата; и

при котором леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят каждые 12 или 24 ч в суточной дозе, составляющей менее чем 350 мг, менее чем 250 мг, менее чем 200 мг, менее чем 150 мг, менее чем 100 мг, менее чем 50 мг, менее чем 10 мг, менее чем 5 мг, менее чем 1 мг, менее чем 0,5 мг, менее чем 0,1 мг или менее чем 0,07 мг.

14. Способ по любому из пп.1, 12 и 13, при котором когнитивное расстройство представляет собой когнитивное расстройство, связанное с возрастом.

15. Способ по любому из пп.1, 12 и 13, при котором когнитивное расстройство связано с умеренным когнитивным расстройством.

16. Способ по любому из пп.1, 12 и 13, при котором когнитивное расстройство связано с амнестическим умеренным когнитивным расстройством.

17. Способ по любому из пп.1, 12 и 13, при котором когнитивное расстройство связано с деменцией.

18. Способ по п.17, при котором деменция представляет собой болезнь Альцгеймера.

19. Способ по любому из пп.1, 12 и 13, при котором когнитивное расстройство связано с шизофренией.

20. Способ по любому из пп.1, 12 и 13, при котором когнитивное расстройство связано с боковым амиотрофическим склерозом.

21. Способ по любому из пп.1, 12 и 13, при котором когнитивное расстройство связано с посттравматическим стрессовым расстройством.

22. Способ по любому из пп.1, 12 и 13, при котором когнитивное расстройство ассоциировано с когнитивным расстройством, связанным с терапией рака.

23. Фармацевтическая композиция, предназначенная для осуществления способа по любому из пп.1-11, содержащая леветирацетам и донепезил или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты.

24. Фармацевтическая композиция по п.23, где композиция находится в твердой форме, жидкой форме, в форме суспензии, в виде формы с замедленным высвобождением, в виде формы с отсроченным высвобождением или в виде формы с длительным высвобождением.

25. Фармацевтическая композиция по п.23, в которой леветирацетам или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват содержится в композиции в количестве, составляющем 0,07-350 мг.

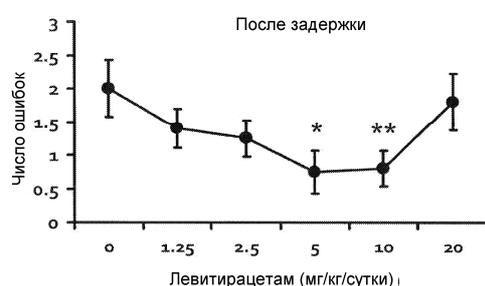
26. Фармацевтическая композиция по п.25, в которой леветирацетам или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват содержится в композиции в количестве, составляющем 50-250 мг.

27. Фармацевтическая композиция по п.25, в которой леветирацетам или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват содержится в композиции в количестве, составляющем 3-50 мг.

28. Фармацевтическая композиция по п.23, в которой леветирацетам или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват содержится в количестве менее чем 350 мг, менее чем 250 мг, менее чем 200 мг, менее чем 150 мг, менее чем 100 мг, менее чем 50 мг, менее чем 10 мг, менее чем 5 мг, менее чем 1 мг, менее чем 0,5 мг, менее чем 0,1 мг или менее чем 0,07 мг.

29. Фармацевтическая композиция по п.23, в которой донепезил или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват содержится в композиции в количестве, составляющем от 0,1 до 10 мг.

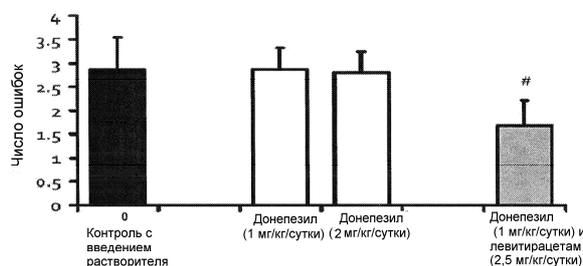
30. Фармацевтическая композиция по п.23, в которой донепезил или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват содержится в количестве менее чем 10 мг, менее чем 5 мг, менее чем 2 мг, менее чем 1 мг или менее чем 0,5 мг.



* $t(9) = 2.18, p = 0.057$

** $t(9) = 2.37, p = 0.042$

Фиг. 1



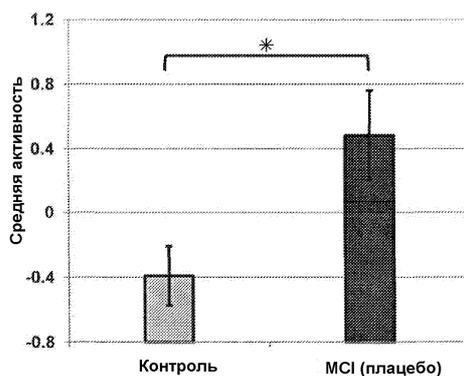
$t(7) = 2.16, p = 0.034$

Фиг. 2



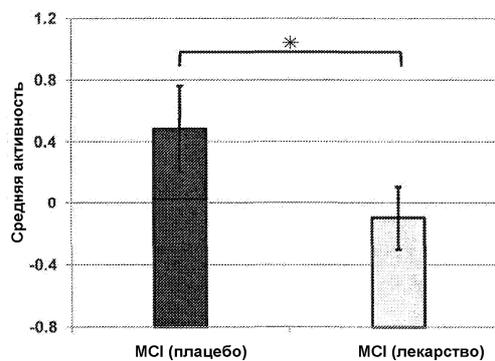
Фиг. 3

Левая СА3 область - Приманки

*t-тест с независимыми выборками: $t = -2.636$, $p = 0.013$

Фиг. 4А

Левая СА3 область - Приманки

*t-тест с парными выборками: $t = 2.276$, $p = 0.037$

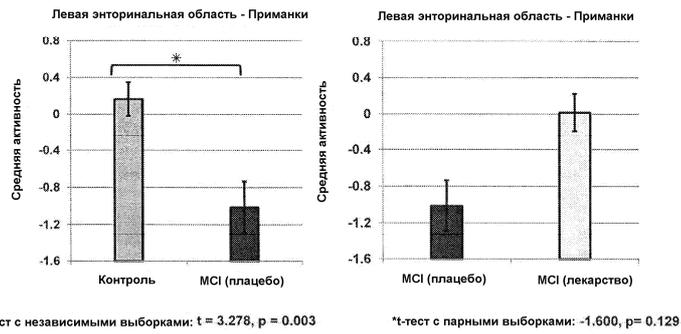
Фиг. 4В

Левая СА3 область - Приманки

Группа	Средняя активность	Стандартная ошибка
Контроль	-0.39129	0.182628
МСИ (плацебо)	0.48440	0.277487
МСИ (лекарство)	-0.09653	0.205892

Фиг. 4С

Активация энторинальной области согласно данным fMRI у субъектов с амнестическим МСІ нормализуется при лекарственном лечении



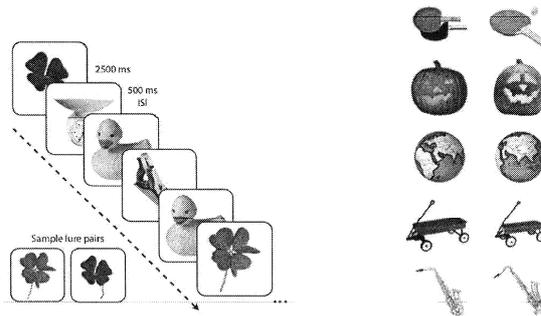
Фиг. 5А - Фиг. 5В

Левая энторинальная область - Приманки

Группа	Средняя активность	Стандартная ошибка
Контроль	0.16444	0.143864
МСІ (плацебо)	-1.01273	0.329062
МСІ (лекарство)	0.016291	0.411762

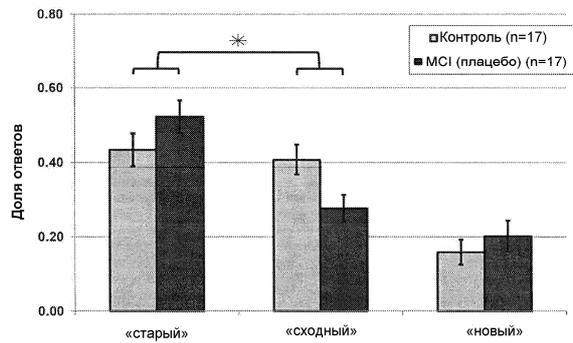
Фиг. 5С

Снижение памяти в тесте, в котором определяется различение образов



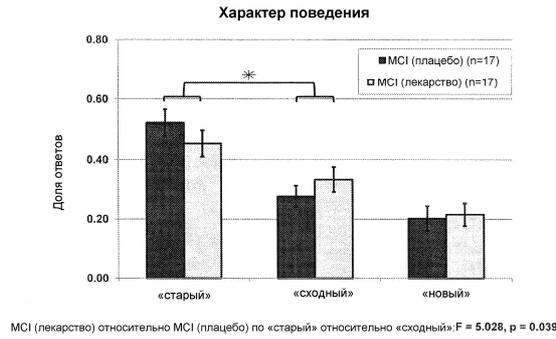
Фиг. 6А - Фиг. 6В

Характер поведения



Контроль относительно МСІ (плацебо) по «старый» относительно «сходный»: $F = 7.687, p = 0.009$

Фиг. 7

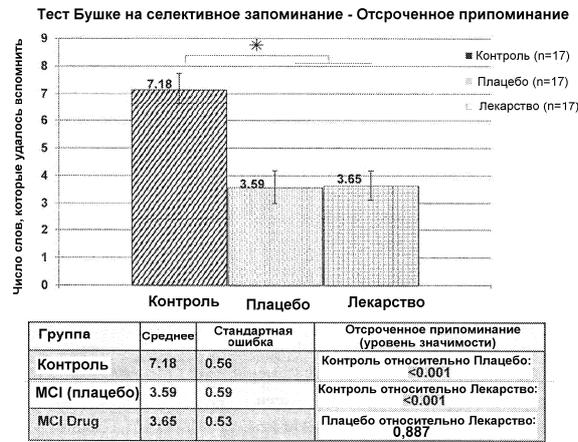


Фиг. 8

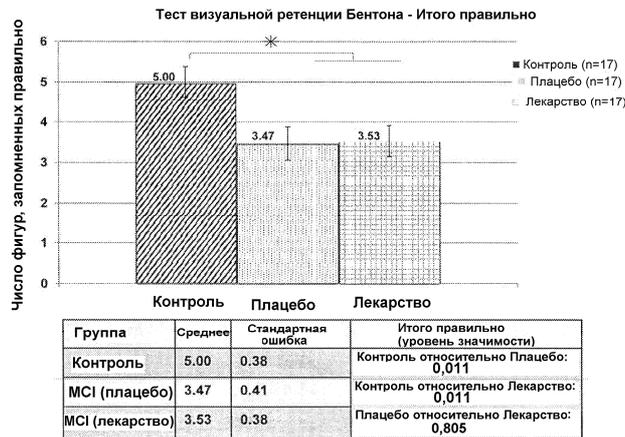
Характер поведения

Контрольные субъекты	Доля ответов	Стандартная ошибка
«Старый»	0.433676	0.04426
«Сходный»	0.406771	0.04135
«Новый»	0.159553	0.03312
Субъекты с MCI (плацебо)	Доля ответов	Стандартная ошибка
«Старый»	0.52262	0.04871
«Сходный»	0.27549	0.03956
«Новый»	0.20188	0.04528
Субъекты с MCI (лекарство)	Доля ответов	Стандартная ошибка
«Старый»	0.45361	0.04825
«Сходный»	0.33144	0.04592
«Новый»	0.21494	0.04202

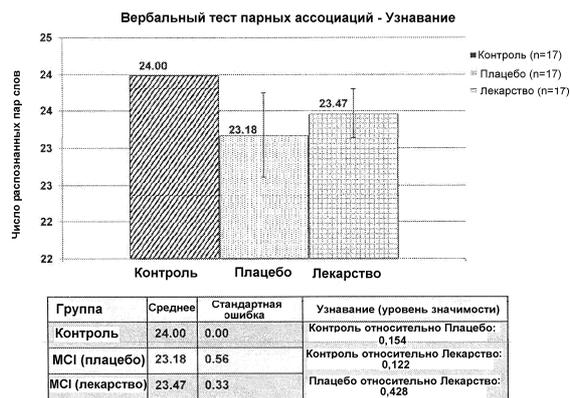
Фиг. 9



Фиг. 10А - Фиг. 10В



Фиг. 11А - Фиг. 11В



Фиг. 12А - Фиг. 12В



Фиг. 13А - Фиг. 13В

Статус исследования

	Контрольные субъекты	Субъекты с МСИ	Всего субъектов
Участвовало в скрининге	26	32	58
Ошибки при скрининге	4	9	13
Зачислено в исследование	22	23	45
Удалены или отказались от участия в исследовании	5	6	11
Всего субъектов, участвовавших в исследовании	17	17	34

Фиг. 14А

Характеристики участвующих в исследовании

	Контрольные субъекты	Субъекты с МСИ	p
Количество	17	17	
Пол (М/Ж)	9/8	6/11	0.307
Возраст (лет)	69.3 (7.0)	72.9 (8.9)	0.201
Образование (лет)	15.9 (2.6)	15.8 (2.9)	0.951
Раса (европеоидная/афроамериканцы)	17/0	14/3	0.074
Испаноговорящий или латиноамериканец (да/нет)	0/17	1/16	0.317

Фиг. 14В

