



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 123492

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2015 06218	(72) Винахідник(и):	Піттер Янош Дьйордь (HU), Сатмарі Балаж (HU), Дебелль Марк (FR), Немет Дьйордь Йожеф (HU), Ласловскі Іштван (HU)
(22) Дата подання заявки:	28.11.2013	(73) Володілець (володільці):	РІХТЕР ГЕДЕОН НІРТ., Gyömrői út 19-21, H-1103 Budapest, Hungary (HU)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	15.04.2021	(74) Представник:	Міхашина Людмила Михайлівна, реєстр. №14
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції:	P1200691	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2008/142462 A1, 27.11.2008 WO 2010/126527 A1, 04.11.2010
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції:	29.11.2012		
(33) Код держави-учасниці Парижської конвенції, до якої подано попередню заявку:	HU		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.09.2015, Бюл.№ 17		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	14.04.2021, Бюл.№ 15		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/В2013/060465, 28.11.2013		

(54) **ТРАНС-4-{2-[4-(2,3-ДИХЛОРФЕНІЛ)-ПІПЕРАЗИН-1-ІЛ]-ЕТИЛ}-N,N-ДИМЕТИЛКАРБАМОІЛЦИКЛОГЕКСИЛАМІН ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕГАТИВНИХ СИМПТОМІВ ШИЗОФРЕНІЇ**

(57) Реферат:

Даний винахід стосується транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїлциклогексиламіну (карипазину) та його фармацевтично прийнятних солей, гідратів, сольватів для використання при лікуванні первинних негативних симптомів шизофренії та/або переважно негативних симптомів шизофренії.

UA 123492 C2

Галузь техніки

Даний винахід стосується транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N, N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну (карипразину) і його фармацевтично прийнятних солей, гідратів, сольватів та їх поліморфних форм, які призначаються для лікування первинних негативних симптомів шизофренії та/або переважно негативних симптомів шизофренії.

Попередній рівень техніки

Шизофренія - це поширене довічне інвалідизуюче психіатричне захворювання. Основні симптоми шизофренії діляться на три групи: позитивні (продуктивні) симптоми (наприклад, галюцинація, марення), негативні симптоми (наприклад, апатія, соціальне відчуження) і когнітивна дисфункція.

Негативні симптоми шизофренії відображають відсутність або погіршення нормальної поведінки і функцій, включаючи проблеми з мотивацією, соціальною самоізоляцією, зменшеною афективною реактивністю, мовою і рухом, більшою мірою сприяють погіршенню функціонального наслідку хвороби і якості життя індивідуумів із шизофренією, ніж позитивні симптоми.

Може бути зроблена відмінність між первинними і вторинними негативними симптомами. Первинні негативні симптоми відносяться до симптомів, характерних для шизофренії, тоді як вторинні негативні симптоми можуть бути наслідком ряду чинників, включаючи побічні ефекти лікування (як-от екстрапірамідні побічні ефекти) або депресію. Вторинні негативні симптоми також можуть бути наслідком позитивних симптомів: соціальна самоізоляція може бути викликана манією переслідування на фоні тривожності і заглиблення психопатичним процесом або зниженням рівня соціальної стимуляції пацієнта з метою добитися мінімізації нав'язливих психопатичних переживань. (Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of Schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology, Journal of Psychopharmacology 0(0) 1-54).

Вважається, що вторинні негативні симптоми відповідають на лікування першопричини. Наприклад, якщо негативні симптоми є вторинними по відношенню до антипсихотичного лікування, симптоми можуть бути зменшені шляхом переходу на інші антипсихотичні засоби з менш значними екстрапірамідними побічними діями або шляхом зменшення дозування діючого в даний час антипсихотичного засобу до рівня, який не викликає екстрапірамідних побічних ефектів. Так само, якщо негативні симптоми є вторинними відносно депресивного ураження, мають бути взяті до уваги методи лікування депресії. Якщо негативні симптоми, як-от соціальна самоізоляція, є результатом "поглинання" в позитивну симптоматику, може бути обґрунтоване збільшення дозування антипсихотичного лікування або перехід на інший антипсихотичний засіб. У тому випадку, якщо використання додаткових можливостей для лікування вторинних причин негативних симптомів не увінчалось успіхом, варіанти фармакологічного лікування в даний час обмежені.

Останнім часом для лікування негативних симптомів рекомендуються атипові антипсихотики. Згідно з керівництвом NICE (Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Adults in Primary and Secondary Care, The National Institute for Health & Clinical Excellence, 2010) негативні симптоми можуть надавати значну дію на психосоціальне і суспільне функціонування пацієнтів з шизофренією.

Детальніше карипразин розкривається в WO2005/012266. WO2008/142462 розкриває карипразин для використання при лікуванні шизофренії, включаючи негативні симптоми шизофренії. WO2008/142462 умовчує про першопричину описуваних негативних симптомів. Як вже було згадано вище відносно ефективності лікування, важно розрізняти два типи негативних симптомів. Вторинні негативні симптоми можна лікувати шляхом лікування причини, проте первинні негативні симптоми при цьому зберігаються.

Суть винаходу

Даний винахід стосується транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N, N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну, його гідратів, сольватів та поліморфних форм та їх фармацевтично прийнятних солей, переважно транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N, N-диметилкарбамоїл-циклогексиламін гідрохлориду, призначеному для використання при лікуванні первинних негативних симптомів шизофренії та/або переважно негативних симптомів шизофренії.

Детальний опис винаходу

Ми несподівано виявили, що транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N, N-диметилкарбамоїл-циклогексиламін (карипразин) є дуже ефективним при лікуванні первинних негативних симптомів шизофренії.

Власне первинні негативні симптоми не можуть бути оцінені. Аби оцінити дію лікарського

засобу на первинні негативні симптоми, необхідно наскільки можливо виключити вторинні негативні симптоми.

Як було згадано вище, вторинні негативні симптоми є головним чином наслідком позитивних симптомів, екстрапірамідних побічних ефектів та депресії. Чим менше цих причин є в наявності, тим більше вірогідність того, що первинні негативні симптоми можуть бути оцінені.

Наприклад, у тому випадку, коли негативні симптоми є домінуючими, а позитивні симптоми представлені менш помітно (в разі пацієнтів з переважно негативними симптомами), можна передбачити, що негативні симптоми, вторинні відносно позитивних симптомів, є менш визначальними, ніж первинні негативні симптоми.

Згідно з клінічним дослідженням, описаним у прикладі, ми несподівано виявили, що первинні негативні симптоми шизофренії можна ефективно лікувати карипразином.

У клінічному дослідженні окрім ІТТ (вибірка пацієнтів, яким призначено лікування) вибірки, яка включала загальну кількість пацієнтів, була встановлена підгрупа, що включає пацієнтів переважно з негативними симптомами. Ця підгрупа була однаковою з підвибіркою пацієнтів, що демонструє тяжкі негативні симптоми, визначені Lenert et al. (Schizophrenia Research 71 (2004) 155-165). Пацієнтів з тяжкими негативними симптомами розділили на дві групи: стан 4 і стан 6 (визначення описуються в прикладі). Стан 4 і стан 6 разом представляють підвибірку пацієнтів переважно з негативними симптомами.

Як було згадано вище, якщо негативні симптоми є вторинними по відношенню до позитивних симптомів, негативні симптоми мають тенденцію покращуватися разом з позитивними симптомами. В разі пацієнтів з первинними негативними симптомами ефект ослаблення негативних симптомів може розглядатися як прямий ефект, а не як вторинний ефект в результаті поліпшення позитивних симптомів. Якщо поліпшення негативних симптомів є в основному вторинним відносно поліпшення позитивних симптомів, можна чекати, що поліпшення значення чинника PANSS для негативних симптомів зменшуватиметься або не змінюватиметься в підвибірці, що представляє пацієнтів з переважно негативними симптомами, в порівнянні з ІТТ вибіркою.

Порівнюючи поліпшення величини чинника PANSS для негативних симптомів в ІТТ вибірці і підвибірці, що представляє пацієнтів з переважно негативними симптомами (фігура 1-4), ми несподівано виявили, що тоді як не спостерігалось відмінності в ефективності рисперидону на негативні симптоми при порівнянні ІТТ вибірки з підвибіркою пацієнтів, що демонструє негативні симптоми, карипразин забезпечував в числовому вираженні вище поліпшення значення чинника PANSS для негативних симптомів у підвибірці з переважно негативними симптомами в порівнянні з його ефектом в ІТТ вибірці.

Як було вказано вище, екстрапірамідні симптоми (EPS) є частими побічними ефектами антипсихотичного лікування. EPS також можуть викликати вторинні негативні симптоми; отже, вони можуть впливати на спостережуваний ефект карипразину на негативні симптоми. Залежно від випробовуваних екстрапірамідних побічних ефектів була вибрана підгрупа пацієнтів без EPS з групи пацієнтів переважно з негативними симптомами, яких лікували карипразином. Порівняння ефективності карипразину в цих групах показало, що ефективність, мабуть, не залежить від EPS, що з'явилися під час лікування (фігура 5).

Як було згадано вище, депресія також може приводити до вторинних негативних симптомів. У даному дослідженні, описаному в Прикладі, підгрупа пацієнтів з переважно негативними симптомами при всіх режимах лікування карипразином мала тенденцію до прояву симптомів депресії від низької до помірної. Це означає, що вони мали максимальний рахунок з 4 з питання PANSS G6, який оцінює депресію за шкалою 1-7.

Результати цього дослідження явно показують, що карипразин надає пряму дію на негативні симптоми шизофренії. Таким чином, карипразин впливає на первинні негативні симптоми шизофренії.

У даний час виявлено, що транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N, N-диметилкарбамоїл-циклогексиламін та його фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати та поліморфні форми придатні для лікування первинних негативних симптомів шизофренії та/або переважно негативних симптомів шизофренії.

Фармацевтично прийнятні солі включають солі, отримані при взаємодії головної сполуки, що функціонує як основа, з неорганічною або органічною кислотою з утворенням солі, наприклад, солі хлористоводневої кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти, метансульфонової кислоти, камфорсульфонової кислоти, щавлевої кислоти, малеїнової кислоти, бурштинової кислоти, лимонної кислоти, мурашиної кислоти, бромистоводневої кислоти, бензойної кислоти, винної кислоти, фумарової кислоти, саліцилової кислоти, мигдалевої кислоти та вугільної кислоти. Фармацевтично прийнятні солі також включають солі, в яких головна сполука

функціонує як кислота і взаємодіє з відповідною основою з утворенням солей, наприклад, натрію, калію, кальцію, магнію, амонію і холінових солей. Фахівцям у даній галузі техніки зрозуміло, що солі приєднання кислоти заявлених сполук можуть бути отримані при взаємодії сполук з відповідною неорганічною або органічною кислотою за допомогою цілого ряду відомих методів. Альтернативно, солі лужних і лужноземельних металів можуть бути отримані при взаємодії сполук винаходу з відповідною основою за допомогою цілого ряду відомих методів.

Нижче наводяться додаткові приклади кислих солей, які можуть бути отримані шляхом взаємодії з неорганічними або органічними кислотами: ацетати, адипати, альгірати, цитрати, аспартати, бензоати, бензолсульфонати, бісульфати, бутирати, камфорати, диглюконати, циклопентанпропіонати, додецилсульфати, етансульфонати, глюкогептаноати, гліцерофосфати, гемисульфати, гептаноати, гексаноати, фумарати, гідроброміди, гідроїодиди, 2-гідрокси-етансульфонати, лактати, малеати, метансульфонати, нікотинати, 2-нафталінсульфонати, оксалати, пальмоати, пектинати, персульфати, 3-фенілпропіонати, пікрати, півалати, пропіонати, сукцинати, тартрати, тіоціанати, тозилати, мезилати та ундеканати.

У переважному варіанті здійснення фармацевтично прийнятна сіль є хлористоводневою сіллю.

Деякі із сполук, прийнятних для даного винаходу, можуть існувати в різних поліморфних формах. Як відомо в даній галузі техніки, поліморфізм – це здатність сполуки кристалізуватися в більш ніж одну кристалічну або "поліморфну" сполуку, що відрізняється. Поліморф – це тверда кристалічна фаза сполуки, щонайменше, з двома різними порядками розташування або поліморфними формами молекули цієї сполуки в твердому стані. Поліморфні форми будь-якої конкретної сполуки визначаються однаковою хімічною формулою або складом і розрізняються хімічною структурою як кристалічні структури двох різних хімічних сполук. Використання таких поліморфних форм включається в рамки даного винаходу.

Деякі із сполук, прийнятних у даному винаході, можуть існувати в різних сольватних формах. Сольвати сполук винаходу також можуть утворюватися, коли молекули розчинника вбудовуються в структуру кристалічної решітки молекули сполуки в ході процесу кристалізації. Наприклад, прийнятні сольвати включають гідрати, наприклад, моногідрати, дигідрати, сесквігідрати та гемігідрати. Застосування таких сольватів включається в рамки даного винаходу.

Крім того, даний винахід, зокрема, стосується застосування транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N, N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну та його фармацевтично прийнятних солей, конкретніше до застосування транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N, N-диметилкарбамоїл-циклогексиламін гідрохлориду для використання при лікуванні первинних негативних симптомів шизофренії.

Визначення

Термін "переважно негативні симптоми" означає, що переважають тяжкі негативні симптоми, при цьому значення чинника PANSS для негативних симптомів складає ≥ 24 .

Термін "зміна відносно вихідних значень" відноситься до зміни значення чинника PANSS для негативних симптомів у порівнянні із значенням, зареєстрованим до початку лікування (на момент початку дослідження). Значення були обчислені за допомогою методу найменших квадратів. Значення межі середнього (LSM) отримували з моделі коваріаційного аналізу (ANCOVA) з використанням лікувальної групи і дослідницького центру як чинники і вихідне значення чинника PANSS негативних симптомів як незалежна змінна.

Шкала оцінки позитивних і негативних синдромів (PANSS)

Шкала оцінки позитивних і негативних синдромів (PANSS) – це медична шкала, використовувана для виміру зменшення симптомів шизофренії у пацієнтів. Шкала має сім пунктів оцінки позитивних симптомів (позитивна підшкала), сім пунктів оцінки негативних симптомів (негативна підшкала) і 16 пунктів оцінки загальних психопатологічних симптомів (загальна психопатологічна підшкала). Кожен пункт визначається за шкалою від 1 балу (симптом відсутній) до 7 (вкрай тяжкі симптоми). Об'єктивність і стандартизація шкали забезпечується строго структурованим інтерв'ю. (Kay et al, Schizophr. Bull., 13, 261-76, 1987).

Значення чинника PANSS

Для оцінювання негативних, позитивних і когнітивних симптомів шизофренії в наших клінічних дослідженнях були використані значення чинника PANSS. Кожен з них є сумою підрахунку балів за певними пунктами PANSS шкали. (Lenert et al.: Schizophrenia Research 71 (2004) 155-165).

Значення чинника PANSS для негативних симптомів: Сума балів для пунктів 1, 2, 3, 4 і 6 за негативною підшкалою: афективна сплосненість, емоційне відчуження, малоконтактність,

пасивна соціальна самоізоляція, відсутність спонтанності; і пунктів 7 і 16 за загальною психопатологічною підшкалою: рухова загальмованість і активне соціальне уникнення. Більша кількість балів означає погіршення.

Значення чинника PANSS для позитивних симптомів: Сума балів для пунктів 1, 3, 5, 6 в позитивній підшкалі: марення, галюцинаторна поведінка, ідеї величі, недовірливість; і пункту 9 за загальною психопатологічною підшкалою: незвичайне за змістом мислення. Вища кількість балів означає погіршення.

Значення чинника PANSS для когнітивних симптомів: Сума балів для пунктів 5, 10, 11, 12, 13 і 15 за загальною психопатологічною підшкалою: манірність і застигання, дезорієнтування, погана увага, відсутність думок і розуміння, порушення волі, зосередженість; і пункту 2 за позитивною підшкалою: концептуальна дезорганізація; і пунктів 5, 7 за негативною підшкалою: утрудненість при абстрактному мисленні, стереотипне мислення. Більша кількість балів означає погіршення.

Короткий опис креслень

Фігура 1: Поліпшення значення чинника PANSS для негативних симптомів в ІТТ вибірці і підвибірці, що представляє пацієнтів з переважно негативними симптомами, в групі з лікуванням рисперидоном (4 мг/день).

Фігура 2: Поліпшення значення чинника PANSS для негативних симптомів в ІТТ вибірці і підвибірці, що представляє пацієнтів з переважно негативними симптомами, в групі з лікуванням карипразином (1,5 мг/день).

Фігура 3: Поліпшення значення чинника PANSS для негативних симптомів в ІТТ вибірці і підвибірці, що представляє пацієнтів з переважно негативними симптомами, в групі з лікуванням карипразином (3 мг/день).

Фігура 4: Поліпшення значення чинника PANSS для негативних симптомів в ІТТ вибірці і підвибірці, що представляє пацієнтів з переважно негативними симптомами, в групі з лікуванням карипразином (4,5 мг/день).

Фігура 5: Дія екстрапірамідних симптомів на зміну значення чинника PANSS для негативних симптомів на тижні 6. Порівняння двох груп: пацієнтів у групі, лікованою карипразином (1,5 мг/день, 3 мг/день, 4,5 мг/день), і пацієнтів у групі, лікованою карипразином, без EPS (1,5 мг/день, 3 мг/день, 4,5 мг/день).

Наступний приклад призначається лише для ілюстрації даного винаходу і не повинен розглядатися, як обмежувальний рамки винаходу яким-небудь чином, враховуючи той факт, що багато змін і еквіваленти, які охоплюються даним винаходом, стануть зрозумілі фахівцям в даній галузі техніки після прочитання даного розкриття.

Приклад

Репрезентативне клінічне дослідження було проведене як міжнародне, багатоцентрове, подвійне сліпе, плацебо- і рисперидон-контрольоване дослідження з фіксованою дозою. Метою дослідження була оцінювання безпеки і ефективності фіксованих доз карипразину у пацієнтів із шизофренією.

Всього було відібрано 732 пацієнти з використанням критеріїв, що включають пацієнтів, які (i) в даний час відповідають або відповідали у минулому Diagnostic і Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR) критеріям шизофренії (295.30 параноїдальний тип, 295.10 дезорганізований тип, 295.20 кататонічний тип або 295.90 недиференційований тип) на основі проведення структурованої бесіди з пацієнтом при розладах, діагностованих за DSM-IV (SCID), (ii) мають PANSS загальну кількість балів ≥ 80 та ≤ 120 , (iii) мають кількість балів ≥ 4 за шкалою загального клінічного враження про тяжкість захворювання (iv) мають кількість балів ≥ 4 , щонайменше, за 2 з наступних 4 PANSS позитивних симптомів: марення, галюцинаторна поведінка, концептуальна дезорганізація та недовірливість/переслідування.

Протягом 6-тижневого періоду 3 дози карипразину (1,5 мг/день, 3 мг/день, 4,5 мг/день) порівняли з плацебо і з ефективною дозою рисперидону (4,0 мг/день).

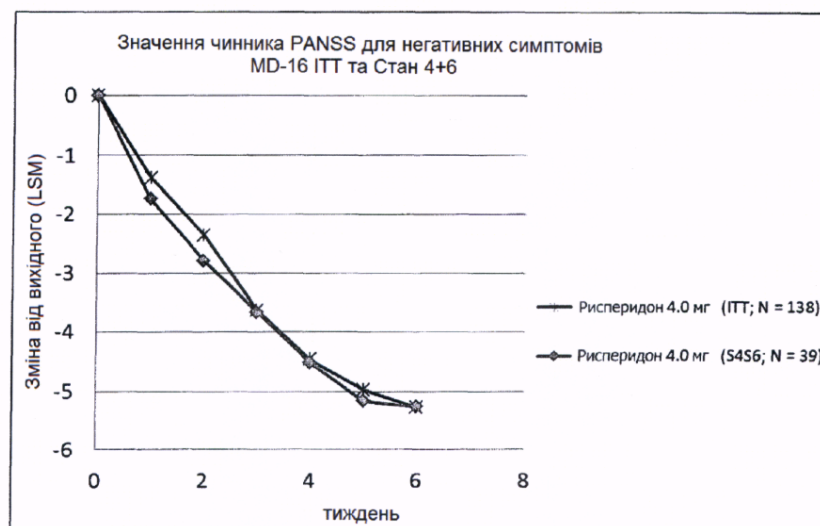
Окрім ІТТ (вибірка пацієнтів, яким призначено лікування) вибірки, яка включала загальну кількість пацієнтів, була визначена підгрупа, що включає пацієнтів з переважно негативними симптомами. Ця підгрупа була однаковою з підвибіркою пацієнтів, що демонструють тяжкі негативні симптоми, визначені Lenert et al. (2004). Lenert et al. підрозділили шизофренію на 8 станів, кожний ґрунтується на тривісній шкалі (позитивні, негативні і когнітивні значення чинника PANSS). Пацієнти, що демонструють тяжкі негативні симптоми були розділені на дві групи: стан 4 (тяжке з переважанням негативних симптомів) і стан 6 (тяжке з негативними і когнітивними симптомами). Визначення стану 4 є наступним:

- Значення чинника PANSS для негативних симптомів складає ≥ 24

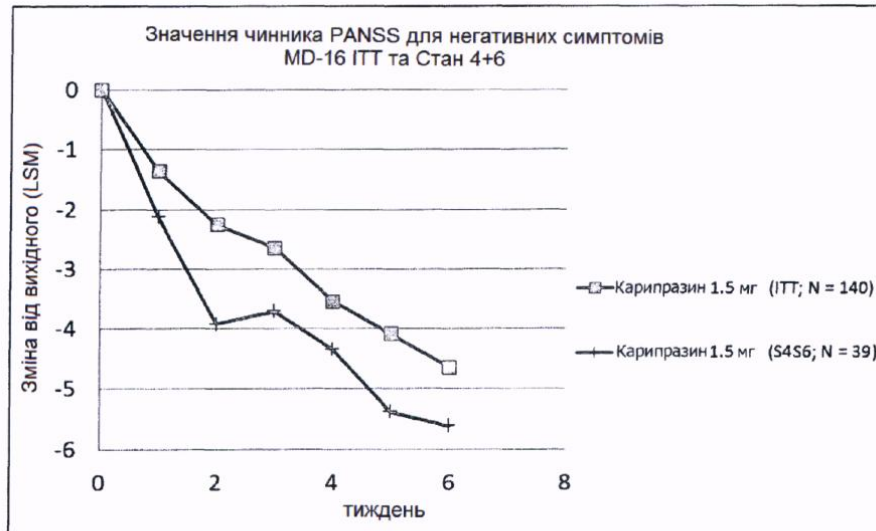
- Значення чинника PANSS для позитивних симптомів складає ≤ 19
- Значення чинника PANSS для когнітивних симптомів складає ≤ 26
- Визначення стану 6 є наступним:
- Значення чинника PANSS для негативних симптомів складає ≥ 24
- 5 - Значення чинника PANSS для позитивних симптомів складає ≤ 19
- Значення чинника PANSS для когнітивних симптомів складає ≥ 27

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

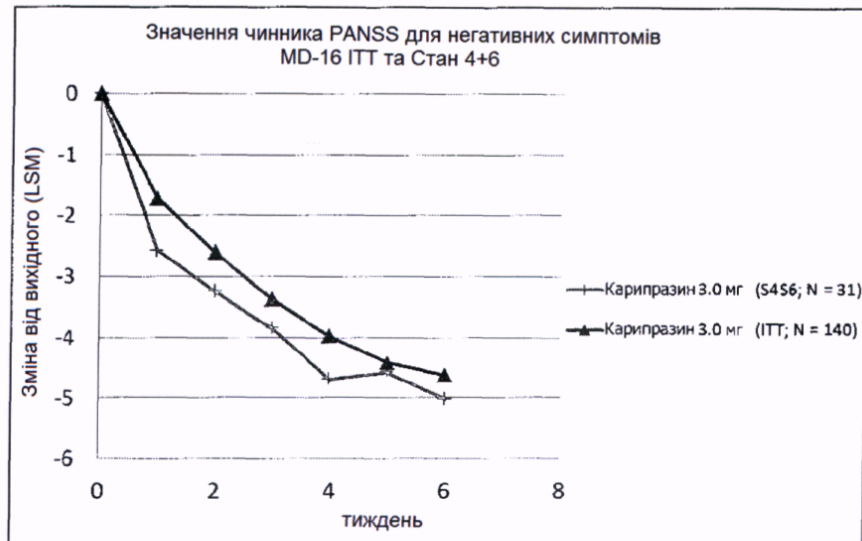
- 10 1. Застосування транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїлциклогексиламіну та його фармацевтично прийнятих солей, гідратів або сольватів при лікуванні первинних негативних симптомів шизофренії.
2. Застосування транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїлциклогексиламіну за п. 1, у вигляді транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїлциклогексиламіну гідрохлориду та/або його гідратів та/або сольватів.
- 15 3. Застосування транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїлциклогексиламіну та його фармацевтично прийнятих солей, гідратів або сольватів при лікуванні переважно негативних симптомів при шизофренії.
- 20 4. Застосування транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїлциклогексиламіну за п. 3, у вигляді транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїлциклогексиламіну гідрохлориду та/або його гідратів та/або сольватів.



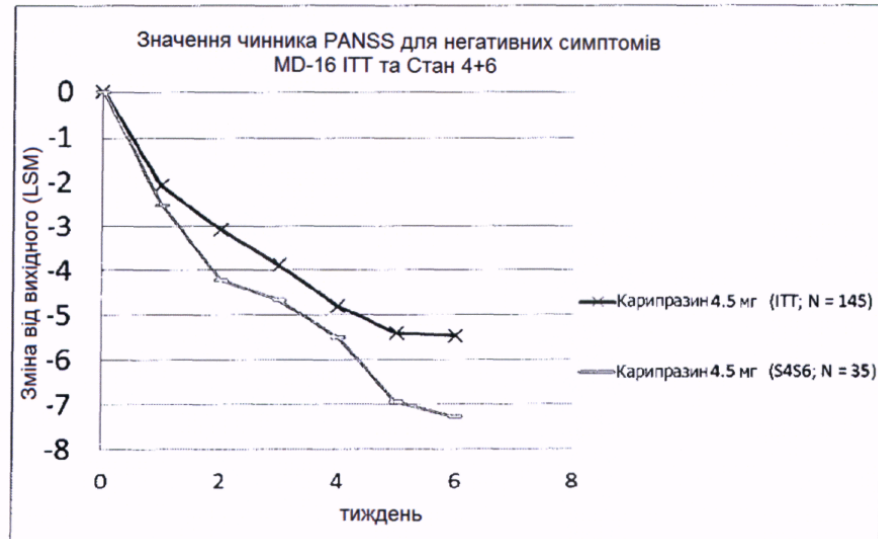
Фіг. 1



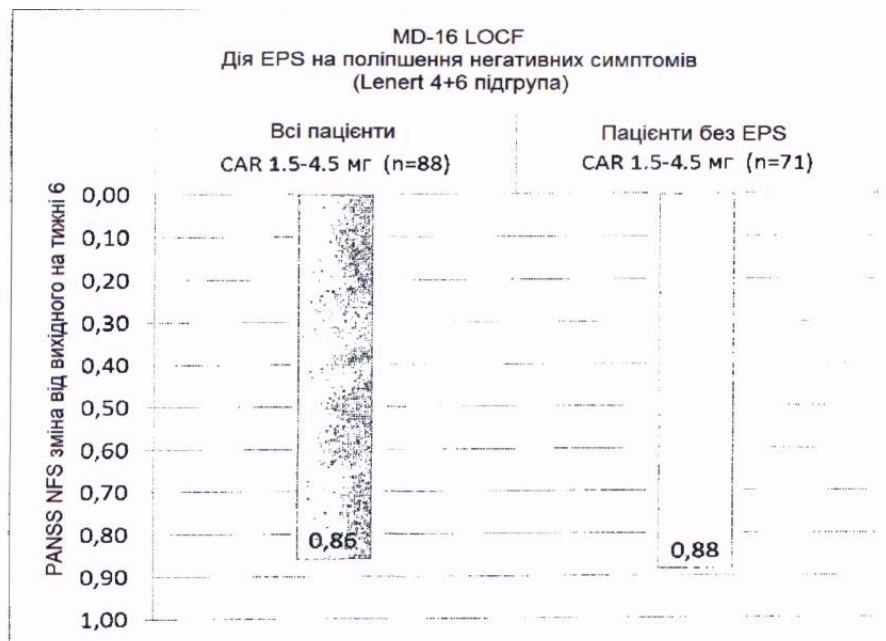
Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4



Фіг. 5