

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 039245

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.12.22

(51) Int. Cl. A61K 31/495 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(21) Номер заявки
201500575

(22) Дата подачи заявки
2013.11.28

(54) ТРАНС-4-{2-[4-(2,3-ДИХЛОРФЕНИЛ)ПИПЕРАЗИН-1-ИЛ]ЭТИЛ}-N,N-ДИМЕТИЛКАРБАМОИЛ-ЦИКЛОГЕКСИЛАМИН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕГАТИВНЫХ СИМПТОМОВ ШИЗОФРЕНИИ

(31) P1200691
(32) 2012.11.29

(56) WO-A1-2008142462
WO-A1-2010126527

(33) HU

(43) 2015.09.30

(86) PCT/IB2013/060465

(87) WO 2014/083522 2014.06.05

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
РИХТЕР ГЕДЕОН НИРТ. (HU)

(72) Изобретатель:
Питтер Янош Дьёрдь, Сатмари Балаж
(HU), Дебелль Марк (FR), Немец
Дьёрдь Йожеф, Ласловски Иштван
(HU)

(74) Представитель:
Агуреев А.П., Фелицына С.Б. (RU)

(57) Настоящее изобретение имеет отношение к транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил}-N,N-диметилкарбамоил-циклогексиламину (карипразину) и его фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам и полиморфным формам для использования при лечении первичных негативных симптомов шизофрении и/или преимущественно негативных симптомов шизофрении.

039245

B1

039245

B1

Область техники

Настоящее изобретение имеет отношение к транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил}-N,N-диметилкарбамоил-циклогексиламину (карипразину) и его фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам и их полиморфным формам, которые предназначены для лечения первичных негативных симптомов шизофрении и/или преимущественно негативных симптомов шизофрении.

Предшествующий уровень техники

Шизофрения - это распространенное пожизненное инвалидирующее психиатрическое заболевание. Основные симптомы шизофрении делятся на три группы: позитивные (продуктивные) симптомы (например, галлюцинация, бред), негативные симптомы (например, апатия, социальное отчуждение) и когнитивная дисфункция.

Негативные симптомы шизофрении отражают отсутствие или ухудшение нормального поведения и функций, включая проблемы с мотивацией, социальной самоизоляцией, уменьшенной аффективной реактивностью, речью и движением, в большей степени способствуют ухудшению функционального исхода болезни и качества жизни индивидуумов с шизофренией, чем позитивные симптомы.

Может быть сделано различие между первичными и вторичными негативными симптомами. Первичные негативные симптомы относятся к симптомам, характерным для шизофрении, тогда как вторичные негативные симптомы могут быть следствием ряда факторов, включая побочные эффекты лекарственного лечения (такие как экстрапирамидные побочные эффекты) или депрессию. Вторичные негативные симптомы также могут быть следствием позитивных симптомов: социальная самоизоляция может быть вызвана манией преследования на фоне тревожности и поглощенности психопатическим процессом или снижением уровня социальной стимуляции пациента с целью добиться минимизации навязчивых психопатических переживаний. (Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of Schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology, Journal of Psychopharmacology 0(0) 1-54).

Считается, что вторичные негативные симптомы отвечают на лечение первопричины. Например, если негативные симптомы являются вторичными по отношению к антипсихотическому лечению, симптомы могут быть уменьшены путем перехода на другие антипсихотические средства с менее значительными экстрапирамидными побочными действиями или путем уменьшения дозировки действующего в настоящее время антипсихотического средства до уровня, который не вызывает экстрапирамидных побочных эффектов. Подобным образом, если негативные симптомы являются вторичными относительно депрессивного поражения, должны быть приняты во внимание методы лечения депрессии. Если негативные симптомы, такие как социальная самоизоляция, являются результатом "погружения" в позитивную симптоматику, может быть обосновано увеличение дозировки антипсихотического лекарственного лечения или переход на другое антипсихотическое средство. В том случае, если использование дополнительных возможностей для лечения вторичных причин негативных симптомов не увенчалось успехом, варианты фармакологического лечения в настоящее время ограничены.

В последнее время для лечения негативных симптомов рекомендуются атипичные антипсихотики. Согласно руководству 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) негативные симптомы могут оказывать значительное воздействие на психосоциальное и общественное функционирование пациентов с шизофренией.

Более подробно карипразин раскрывается в WO 2005/012266. WO 2008/142462 раскрывает карипразин для использования при лечении шизофрении, включая негативные симптомы шизофрении. WO 2008/142462 умалчивает о первопрочине описываемых негативных симптомов. Как уже было упомянуто выше относительно эффективности лечения, важно различать два типа негативных симптомов. Вторичные негативные симптомы можно лечить путем лечения причины, однако первичные негативные симптомы при этом сохраняются.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение имеет отношение к транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил}-N,N-диметилкарбамоил-циклогексиламину, его гидратам, сольватам и полиморфным формам и их фармацевтически приемлемым солям, предпочтительно транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил}-N,N-диметилкарбамоил-циклогексиламин гидрохлориду, предназначенному для использования при лечении первичных негативных симптомов шизофрении и/или преимущественно негативных симптомов шизофрении.

Подробное описание изобретения

Мы неожиданно обнаружили, что транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил}-N,N-диметилкарбамоил-циклогексиламин (карипразин) является очень эффективным при лечении первичных негативных симптомов шизофрении.

Собственно первичные негативные симптомы не могут быть оценены. Чтобы оценить действие лекарственного средства на первичные негативные симптомы, необходимо насколько возможно исключить вторичные негативные симптомы.

Как было упомянуто выше, вторичные негативные симптомы являются главным образом следстви-

ем позитивных симптомов, экстрапирамидных побочных эффектов и депрессии. Чем меньше этих причин имеется в наличии, тем больше вероятность того, что первичные негативные симптомы могут быть оценены.

Например, в том случае, когда негативные симптомы являются доминирующими, а позитивные симптомы представлены менее заметно (в случае пациентов с преимущественно негативными симптомами), можно предположить, что негативные симптомы, вторичные относительно позитивных симптомов, являются менее определяющими, чем первичные негативные симптомы.

Согласно клиническому исследованию, описанному в примере, мы неожиданно обнаружили, что первичные негативные симптомы шизофрении можно эффективно лечить карипразином.

В клиническом исследовании помимо ИТТ (выборка пациентов, которым назначено лечение) выборки, которая включала общее количество пациентов, была установлена подгруппа, включающая пациентов преимущественно с негативными симптомами. Эта подгруппа была одинаковой с подвыборкой пациентов, демонстрирующей тяжелые негативные симптомы, определенные Lenert et al. (Schizophrenia Research 71 (2004) 155-165). Пациентов с тяжелыми негативными симптомами разделили на две группы: состояние 4 и состояние 6 (определения описываются в примере). Состояние 4 и состояние 6 вместе представляют подвыборку пациентов преимущественно с негативными симптомами.

Как было упомянуто выше, если негативные симптомы являются вторичными по отношению к позитивным симптомам, негативные симптомы имеют тенденцию улучшаться вместе с позитивными симптомами. В случае пациентов с первичными негативными симптомами эффект ослабления негативных симптомов может рассматриваться как прямой эффект, а не как вторичный эффект в результате улучшения позитивных симптомов. Если улучшение негативных симптомов является в основном вторичным относительно улучшения позитивных симптомов, можно ожидать, что улучшение значения фактора PANSS для негативных симптомов будет уменьшаться или не будет изменяться в подвыборке, представляющей пациентов с преимущественно негативными симптомами, по сравнению с ИТТ выборкой.

Сравнивая улучшения величины фактора PANSS для негативных симптомов в ИТТ выборке и подвыборке, представляющей пациентов с преимущественно негативными симптомами (фиг. 1-4), мы неожиданно обнаружили, что в то время как не наблюдалось различия в эффективности рисперидона на негативные симптомы при сравнении ИТТ выборки с подвыборкой пациентов, демонстрирующей негативные симптомы, карипразин обеспечивал в числовом выражении более высокое улучшение значения фактора PANSS для негативных симптомов в подвыборке с преимущественно негативными симптомами по сравнению с его эффектом в ИТТ выборке.

Как было указано выше, экстрапирамидные симптомы (EPS) являются частыми побочными эффектами антипсихотического лекарственного лечения. EPS также могут вызывать вторичные негативные симптомы; следовательно, они могут оказывать влияние на наблюдаемый эффект карипразина на негативные симптомы. В зависимости от испытываемых экстрапирамидных побочных эффектов была выбрана подгруппа пациентов без EPS из группы пациентов преимущественно с негативными симптомами, которых лечили карипразином. Сравнение эффективности карипразина в этих группах показало, что эффективность, по-видимому, не зависит от появившихся во время лечения EPS (фиг. 5).

Как было упомянуто выше, депрессия также может приводить к вторичным негативным симптомам. В данном исследовании, описанном в примере, подгруппа пациентов с преимущественно негативными симптомами при всех режимах лечения карипразином имела тенденцию к проявлению симптомов депрессии от низкой до умеренной. Это значит, что они имели максимальный счет из 4 по вопросу PANSS G6, который оценивает депрессию по шкале 1-7.

Результаты этого исследования явно показывают, что карипразин оказывает прямое действие на негативные симптомы шизофрении. Таким образом, карипразин воздействует на первичные негативные симптомы шизофрении.

В настоящее время обнаружено, что транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил}-N,N-диметилкарбамоил-циклогексилламин и его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты и полиморфные формы пригодны для лечения первичных негативных симптомов шизофрении и/или преимущественно негативных симптомов шизофрении.

Фармацевтически приемлемые соли включают соли, полученные при взаимодействии главного соединения, функционирующего как основание, с неорганической или органической кислотой с образованием соли, например, соли хлористоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, щавелевой кислоты, малеиновой кислоты, янтарной кислоты, лимонной кислоты, муравьиной кислоты, бромистоводородной кислоты, бензойной кислоты, винной кислоты, фумаровой кислоты, салициловой кислоты, миндальной кислоты и угольной кислоты. Фармацевтически приемлемые соли также включают соли, в которых главное соединение функционирует как кислота и взаимодействует с подходящим основанием с образованием солей, например, натрия, калия, кальция, магния, аммония и холиновых солей. Специалистам в данной области техники понятно, что соли присоединения кислоты заявленных соединений могут быть получены при взаимодействии соединений с подходящей неорганической или органической кислотой с помощью целого ряда известных методов. Альтернативно соли щелочных и щелочноземельных металлов могут быть получены при взаимодействии

соединений изобретения с подходящим основанием с помощью целого ряда известных методов.

Ниже приводятся дополнительные примеры кислых солей, которые могут быть получены путем взаимодействия с неорганическими или органическими кислотами: ацетаты, адипаты, альгинаты, цитраты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бутираты, камфораты, диглюконаты, циклопентанпропионаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, фумараты, гидробромиды, гидроиодиды, 2-гидрокси-этансульфонаты, лактаты, малеаты, метансульфонаты, никотинаты, 2-нафталинсульфонаты, оксалаты, пальмоаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, сукцинаты, тартраты, тиоцианаты, тозилаты, мезилаты и ундеканаты.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль является хлористоводородной солью.

Некоторые из соединений, подходящих для настоящего изобретения, могут существовать в различных полиморфных формах. Как известно в данной области техники, полиморфизм - это способность соединения кристаллизоваться в более чем одно отличающееся кристаллическое или "полиморфное" соединение. Полиморф - это твердая кристаллическая фаза соединения по меньшей мере с двумя разными порядками расположения или полиморфными формами молекулы этого соединения в твердом состоянии. Полиморфные формы какого-либо конкретного соединения определяются одинаковой химической формулой или составом и различаются химической структурой как кристаллические структуры двух разных химических соединений. Использование таких полиморфных форм включается в рамки настоящего изобретения.

Некоторые из соединений, пригодных в настоящем изобретении, могут существовать в различных сольватных формах. Сольваты соединений изобретения также могут образовываться, когда молекулы растворителя встраиваются в структуру кристаллической решетки молекулы соединения в ходе процесса кристаллизации. Например, подходящие сольваты включают гидраты, например моногидраты, дигидраты, сесквигидраты и гемигидраты. Применение таких сольватов включается в рамки настоящего изобретения.

Кроме того, настоящее изобретение, в частности, имеет отношение к применению транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил}-N,N-диметилкарбамоил-циклогексиламина и его фармацевтически приемлемых солей, конкретнее к применению транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил}-N,N-диметилкарбамоил-циклогексиламин гидрохлорида для использования при лечении первичных негативных симптомов шизофрении.

Определения

Термин "преимущественно негативные симптомы" означает, что преобладают тяжелые негативные симптомы, при этом значение фактора PANSS для негативных симптомов составляет ≥ 24 .

Термин "изменение относительно исходных значений" относится к изменению значения фактора PANSS для негативных симптомов по сравнению со значением, зарегистрированным до начала лечения (на момент начала исследования). Значения были вычислены с помощью метода наименьших квадратов. Значения предела среднего (LSM) получали из модели ковариационного анализа (ANCOVA) с использованием лечебной группы и исследовательского центра в качестве факторов и исходного значения фактора PANSS негативных симптомов в качестве независимой переменной.

Шкала оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS)

Шкала оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS) - это медицинская шкала, используемая для измерения уменьшения симптомов шизофрении у пациентов. Шкала имеет 7 пунктов оценки позитивных симптомов (позитивная подшкала), 7 пунктов оценки негативных симптомов (негативная подшкала) и 16 пунктов оценки общих психопатологических симптомов (общая психопатологическая подшкала). Каждый пункт определяется по шкале от 1 балла (симптом отсутствует) до 7 (крайне тяжелые симптомы). Объективность и стандартизация шкалы обеспечивается строго структурированным интервью. (Kay et al, Schizophr. Bull., 13, 261-76, 1987).

Значение фактора PANSS

Для оценки негативных, позитивных и когнитивных симптомов шизофрении в наших клинических исследованиях были использованы значения фактора PANSS. Каждый из них является суммой подсчета баллов по определенным пунктам PANSS шкалы. (Lenert et al.: Schizophrenia Research 71 (2004) 155-165).

Значения фактора PANSS для негативных симптомов: сумма баллов для п.1, 2, 3, 4 и 6 по негативной подшкале: аффективная уплощенность, эмоциональное отчуждение, малоконтактность, пассивная социальная самоизоляция, отсутствие спонтанности; и пунктов 7 и 16 по общей психопатологической подшкале: двигательная заторможенность и активное социальное избегание. Большее количество баллов означает ухудшение.

Значения фактора PANSS для позитивных симптомов: сумма баллов для пунктов 1, 3, 5, 6 в позитивной подшкале: бред, галлюцинаторное поведение, идеи величия, мнительность; и пункта 9 по общей психопатологической подшкале: необычное по содержанию мышление. Более высокое количество баллов означает ухудшение.

Значения фактора PANSS для когнитивных симптомов: сумма баллов для пунктов 5, 10, 11, 12, 13 и 15 по общей психопатологической подшкале: манерность и застывание, дезориентировка, плохое внима-

ние, отсутствие суждений и понимания, нарушение воли, сосредоточенность; и пункта 2 по позитивной подшкале: концептуальная дезорганизация; и пунктов 5, 7 по негативной подшкале: затрудненность при абстрактном мышлении, стереотипное мышление. Большее количество баллов означает ухудшение.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1: улучшение значения фактора PANSS для негативных симптомов в ИТТ выборке и подвыборке, представляющей пациентов с преимущественно негативными симптомами, в группе с лечением рисперидоном (4 мг/день).

Фиг. 2: улучшение значения фактора PANSS для негативных симптомов в ИТТ выборке и подвыборке, представляющей пациентов с преимущественно негативными симптомами, в группе с лечением карипразином (1,5 мг/день).

Фиг. 3: улучшение значения фактора PANSS для негативных симптомов в ИТТ выборке и подвыборке, представляющей пациентов с преимущественно негативными симптомами, в группе с лечением карипразином (3 мг/день).

Фиг. 4: улучшение значения фактора PANSS для негативных симптомов в ИТТ выборке и подвыборке, представляющей пациентов с преимущественно негативными симптомами, в группе с лечением карипразином (4,5 мг/день).

Фиг. 5: воздействие экстрапирамидных симптомов на изменение значения фактора PANSS для негативных симптомов на неделе 6. Сравнение двух групп: пациентов в группе, леченой карипразином (1,5 мг/день, 3 мг/день, 4,5 мг/день), и пациентов в группе, леченой карипразином, без EPS (1,5 мг/день, 3 мг/день, 4,5 мг/день).

Следующий пример предназначается только для иллюстрации настоящего изобретения и не должен рассматриваться, как ограничивающий рамки изобретения каким-либо образом, учитывая тот факт, что многие изменения и эквиваленты, которые охватываются настоящим изобретением, станут понятны специалистам в данной области техники после прочтения настоящего раскрытия.

Пример

Репрезентативное клиническое исследование было проведено как международное, многоцентровое, двойное слепое, плацебо- и рисперидон-контролируемое исследование с фиксированной дозой. Целью исследования была оценка безопасности и эффективности фиксированных доз карипразина у пациентов с шизофренией.

Всего было отобрано 732 пациента с использованием критериев, включающих пациентов, которые (i) в настоящее время соответствуют или соответствовали в прошлом Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR) критериям шизофрении (295.30 параноидальный тип, 295.10 дезорганизованный тип, 295.20 кататонический тип или 295.90 недифференцированный тип) на основе проведения структурированной беседы с пациентом при расстройстве, диагностированных по DSM-IV (SCID), (ii) имеют PANSS общее количество баллов ≥ 80 и ≤ 120 , (iii) имеют количество баллов ≥ 4 по шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания, (iv) имеют количество баллов ≥ 4 , по меньшей мере по 2 из следующих 4 PANSS позитивных симптомов: бред, галлюцинаторное поведение, концептуальная дезорганизация и мнительность/преследование.

В течение 6-недельного периода 3 дозы карипразина (1,5 мг/день, 3 мг/день, 4,5 мг/день) сравнили с плацебо и с эффективной дозой рисперидона (4,0 мг/день).

Помимо ИТТ (выборка пациентов, которым назначено лечение) выборки, которая включала общее количество пациентов, была определена подгруппа, включающая пациентов с преимущественно негативными симптомами. Эта подгруппа была одинаковой с подвыборкой пациентов, демонстрирующих тяжелые негативные симптомы, определенные Lenert et al. (2004). Lenert et al. подразделили шизофрению на 8 состояний, каждое основывается на трехосной шкале (позитивные, негативные и когнитивные значения фактора PANSS). Пациенты, демонстрирующие тяжелые негативные симптомы, были разделены на две группы: состояние 4 (тяжелое с преобладанием негативных симптомов) и состояние 6 (тяжелое с негативными и когнитивными симптомами).

Определение состояния 4 является следующим:

значение фактора PANSS для негативных симптомов составляет ≥ 24 ;
значение фактора PANSS для позитивных симптомов составляет ≤ 19 ;
значение фактора PANSS для когнитивных симптомов составляет ≤ 26 .

Определение состояния 6 является следующим:

значение фактора PANSS для негативных симптомов составляет ≥ 24 ;
значение фактора PANSS для позитивных симптомов составляет ≤ 19 ;
значение фактора PANSS для когнитивных симптомов составляет > 27 .

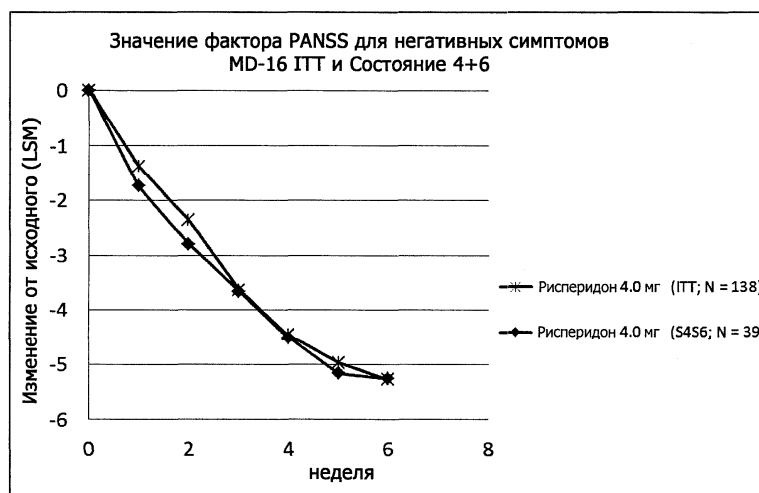
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил}-N,N-диметилкарбамоил-циклогексиламина, и/или его фармацевтически приемлемой соли, и/или гидрата, и/или сольвата, и/или полиморфной формы для лечения первичных негативных симптомов шизофрении.

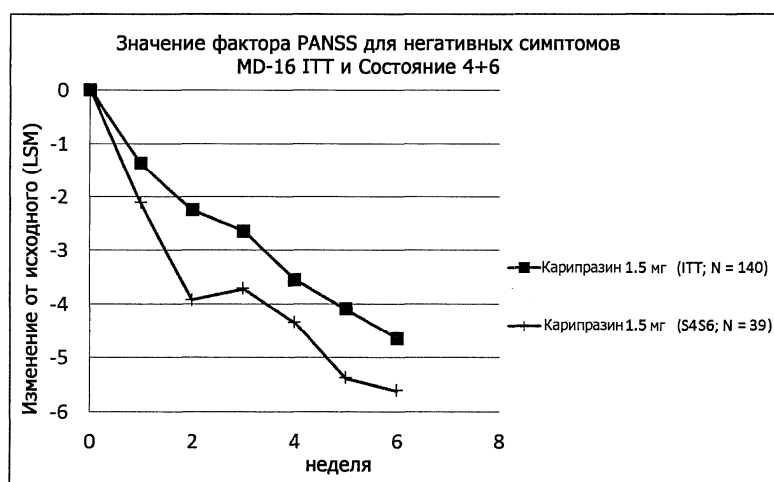
2. Применение по п.1, при котором транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил}-N,N-диметилкарбамоил-циклогексиламин находится в виде транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил}-N,N-диметилкарбамоил-циклогексиламин гидрохлорида, и/или его гидрата, и/или сольвата, и/или полиморфной формы.

3. Применение транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил}-N,N-диметилкарбамоил-циклогексиламина, и/или его фармацевтически приемлемой соли, и/или гидрата, и/или сольвата, и/или полиморфной формы для лечения преимущественно негативных симптомов при шизофрении.

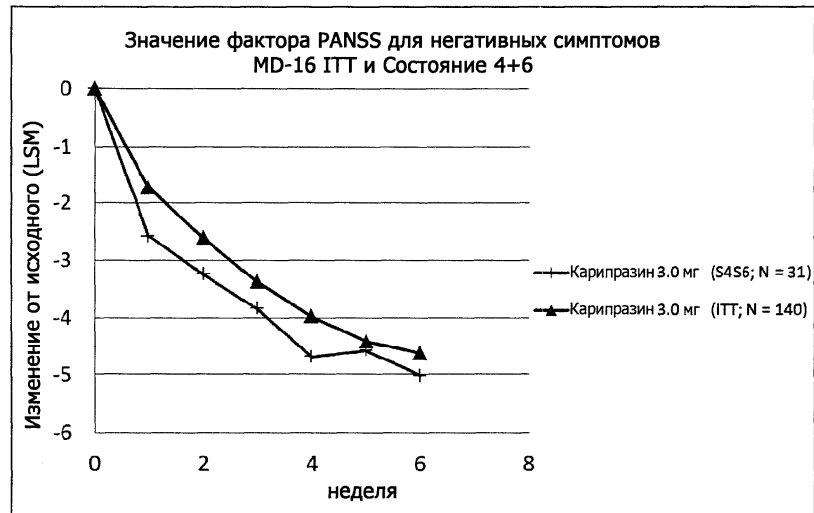
4. Применение по п.3, при котором транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил}-N,N-диметилкарбамоил-циклогексиламин находится в виде транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил}-N,N-диметилкарбамоил-циклогексиламин гидрохлорида, и/или его гидрата, и/или сольвата, и/или полиморфной формы.



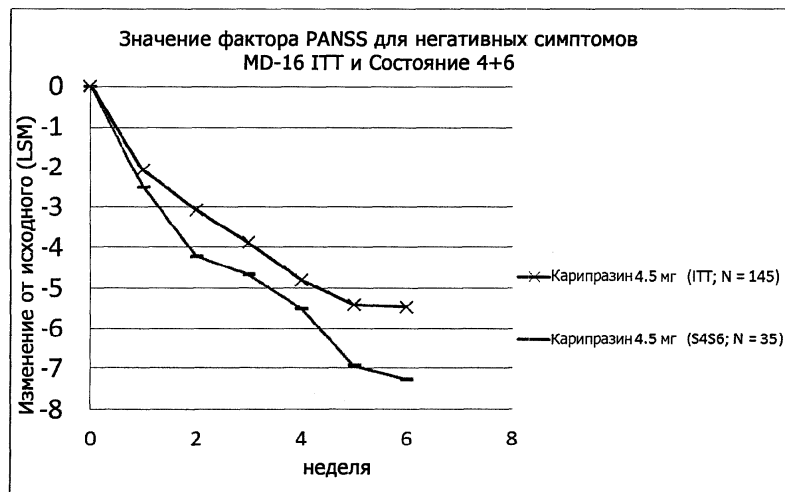
Фиг. 1



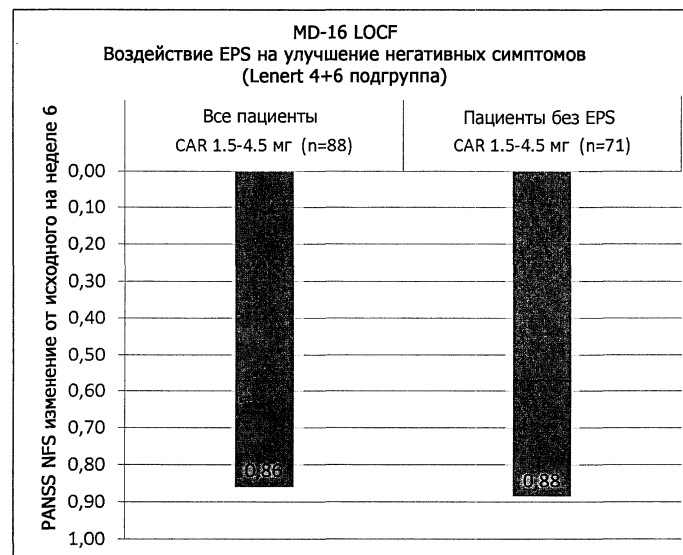
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2