

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202193278 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.02.07

(51) Int. Cl. A61K 31/496 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2013.10.24

(54) СРЕДСТВО ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ И ПСИХОТИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ, СВЯЗАННЫХ С НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ, ИЛИ СИМПТОМОВ ИМПУЛЬСИВНОСТИ, СВЯЗАННЫХ С ПСИХИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ, СОДЕРЖАЩЕЕ БРЕКСПИПРАЗОЛ ИЛИ ЕГО СОЛЬ

(31) 61/718,305; 61/782,467

(32) 2012.10.25; 2013.03.14

(33) US

(62) 201590808; 2013.10.24

(71) Заявитель:
ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (JP)

(72) Изобретатель:
Сато Синдзи, Маеда Кендзи, Исигава
Дан, Накамура Май (JP)

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

(57) Настоящее изобретение относится к средству для профилактики и/или лечения поведенческих и психотических симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием, или симптомов импульсивности, связанных с психическим заболеванием, которое содержит 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)бутокси]-1Н-хинолин-2-он или его соль в качестве активного ингредиента.

A1

202193278

202193278

A1

**СРЕДСТВО ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ И
ПСИХОТИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ, СВЯЗАННЫХ С НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫМ
ЗАБОЛЕВАНИЕМ, ИЛИ СИМПТОМОВ ИМПУЛЬСИВНОСТИ, СВЯЗАННЫХ С
ПСИХИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ, СОДЕРЖАЩЕЕ БРЕКСПИПРАЗОЛ ИЛИ ЕГО СОЛЬ**

Область техники

[0001] Настоящее изобретение относится к средству для профилактики и/или лечения поведенческих и психотических симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием, или симптомов импульсивности, связанных с психическим заболеванием, которое содержит брекспипразол или его соль.

Уровень техники

[0002] Брекспипразол (ОРС-34712), т.е. 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)бутокси]-1Н-хинолин-2-он или его соль, и способ его получения описан в патентном документе 1 (JP-A-2006-316052 (US 2010/0179322 A1)), и, согласно описанию, обладает активностью частичного агониста D₂-дофаминового рецептора (активностью частичного агониста рецептора D₂), активностью антагониста рецептора серотонина 5-HT_{2A} (активностью антагониста рецептора 5-HT_{2A}) и активностью антагониста адренергического рецептора α_1 (активностью антагониста рецептор α_1) и, кроме того, одновременно оказывает действие ингибитора поглощения серотонина (или действие ингибитора обратного захвата серотонина), и имеет широкий спектр при лечении центральных неврологических заболеваний. Несмотря на то, что в этом патентном документе описана применимость брекспипразола или его соли при когнитивном расстройстве, связанном с нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера и т.п., в нем полностью отсутствует информация о его пригодности для лечения поведенческих и психотических симптомов нейродегенеративных заболеваний или симптомов импульсивности, связанных с психическими заболеваниями.

[0003] Кроме того, в нем не описано то, что брекспипразол или его соль существенно увеличили активацию префронтальной коры головного мозга (АСА: передняя поясная область, PL:

прелимбическая область, IL: инфралимбическая область).

[0004] Отмечено, что сниженная активность префронтальной коры головного мозга связана с поведенческими и психотическими симптомами нейродегенеративных заболеваний и симптомами импульсивности психических заболеваний (Bipolar Disord 2009; 11:628-36, J Abnorm Psychol 2013; 122:558-65, Mov Disord 2011; 26:225-33, Pharmacol Biochem Behav 2009; 93:237-47).

[0005] Симптомы импульсивности являются одними из многомерных характеристик личностных особенностей, характеризующих разное поведение человека, и зачастую их развитие вызвано центральными неврологическими заболеваниями, а именно, психическими заболеваниями, нейродегенеративными заболеваниями и т.п., и они в большой степени связаны с насилием, агрессивным поведением, суицидом и т.п. Согласно биопсихологическому определению импульсивности, импульсивностью является предрасположенность к резким, спонтанным реакциям на внутренние или внешние раздражители, не взвешивая на негативные последствия этих реакций в отношении импульсивного индивидуума или других людей (Am J Psychiatry 2001; 158:1783-93). Кроме того, по шкале импульсивности Баррата можно оценить отличительные особенности импульсивности человека, на основании трех дополнительных шкал импульсивности, вызванной способностью ко вниманию, поведенческой импульсивностью, импульсивностью в связи с незапланированностью и т.п. (J Clin Psychol 1995; 51:768-74).

[0006] Примеры психических заболеваний с симптомами импульсивности включают шизофрению, глубокую депрессию, биполярное расстройство, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (AD/HD), аутизм, антисоциальное расстройство личности, пограничное расстройство личности, злоупотребление психоактивными веществами/наркологическую зависимость и т.п.

[0007] Несмотря на то, что у многих пациентов с шизофренией не проявляется буйное поведение, у части пациентов проявляется постоянная агрессия в поведении, что иногда препятствует лекарственной терапии или налагает бремя на лиц, осуществляющих уход. По результатам многолетнего

эпидемиологического исследования, проведенного в Швеции в 1973–2006 гг., 5,3% населения участвовало в преступлении, сопровождающемся насилием; однако 13,2% пациентов с шизофренией участвовало в преступлении, сопровождающемся насилием (JAMA 2009; 301:2016–23). Причина буйного поведения пациентов с шизофренией неравномерна, что, как считается, является следствием i) положительного симптома, такого как галлюцинации-бред и т.п., ii) импульсивности, iii) сопутствующего душевного заболевания (Int J Clin Pract 2008; 62:1237–45).

[0008] Citrome et al. изучали эффект подавления агрессии существующих антипсихотических средств на пациентов с шизофренией посредством проспективного клинического, двойного слепого исследования с использованием клозапина, оланзапина, рисперидона и галоперидола (Psychiatric Services 2001; 52:1510–14). Для оценки использовали враждебность, которая является одним из положительных испытаний шкалы оценки PANSS (шкала оценки позитивных и негативных синдромов). Клозапин лишь ослабил статистически значимую враждебность, и, с другой стороны, рисперидон и галоперидол усугубили агрессивность. Только оланзапин продемонстрировал минимальное повышение эффекта. Ввиду того, что клозапин демонстрирует определенный уровень воздействия на враждебность пациентов с шизофренией, рекомендуется его введение пациентам с шизофренией, отличающихся буйным поведением. Однако клозапин является антипсихотическим средством с необычайно высокой степенью эффективности, и его эффект может проявляться в подавлении буйного поведения посредством ослабления указанного выше положительного симптома i). Не подтверждена информация о том, что возможно подавление буйного поведения, являющегося следствием импульсивности ii). Кроме того, в связи с тем, что клозапин вызывает тяжелые побочные эффекты, такие как агранулоцитоз и т.п., количество медицинских учреждений и пациентов, способных использовать это лекарственное средство, ограничено.

[0009] Существует более 100 сообщений о генах, связанных с началом развития шизофрении, которые основаны на

генеалогическом анализе, анализе генетического полиморфизма и т.п. В их числе ген «нарушенный при шизофрении-1» (Disc1) с реципрокной транслокацией хромосомы 1 и хромосомы 11, которая была обнаружена в мультиплексной семье с шизофренией в Шотландии, привлек внимание как фактор слабости, вызывающий шизофрению. Мышь с точечной мутацией Disc1 L100P проявила шизофреноподобное аномальное поведение, и антипсихотические средства, такие как клозапин и галоперидол, ослабили проявления шизофреноподобного поведения. Кроме того, анализы уменьшения объема головного мозга и биохимические анализы показали ее применимость в качестве шизофреноподобной модели (Neuron 54(3): 387-402, 2007).

[0010] Глубокая депрессия тесно связана со склонностью к суициду, и считается, что симптомы импульсивности являются важными факторами его прогнозирования (Am J Psychiatry 1999; 156:181-89). Пациенты с глубокой депрессией являются более импульсивными, чем здоровые люди (Am J Psychiatry 2005; 162:1680-7), и более предрасположены к попыткам суицида и суицидальному действию (Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003; 27:829-33, Epidemiol Psichiatr Soc 2009; 18:172-8). Отмечена взаимосвязь селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI), используемых в качестве антидепрессантов, с повышением риска суицида, и в 2004 году Управление США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) предупредило о том, что введение антидепрессанта может вызвать синдром активации (AS), который может спровоцировать суицид. Harada et al. провели ретроспективный поиск возникновения AS у амбулаторных пациентов, которым был прописан прием антидепрессантов в течение 3 месяцев, и обнаружили, что у 4,3% из них проявился AS (Depress Anxiety 2008; 25:1014-9). Таким образом, при возникновении AS после введения антидепрессанта при клинических ситуациях сложно составить суждение о том, является ли он побочным эффектом антидепрессанта или же является усугублением течения болезни, и зачастую врачи сталкиваются с трудностью при заключении в отношении целесообразности продолжения введения

антидепрессанта. Таким образом, необходимо определение соответствующей терапии для пациентов с глубокой депрессией с симптомами повышенной импульсивности.

[0011] В отношении буйного поведения при биполярном расстройстве был представлен документально подтвержденный отчет Barlow et al. (Aust N Z J Psychiatry 2000; 34:967-74). В ходе исследования, проводимого с участием 1269 пациентов, госпитализированных с психическим заболеванием, на протяжении 18 месяцев, было выявлено самое высокое отношение шансов проявления буйного поведения у пациентов с биполярным расстройством в маниакальном состоянии. Кроме того, считается, что большинство случаев проявления буйного поведения однозначно являются следствием импульсивности, и многие проявления буйного поведения были вызваны маниакальными эпизодами.

[0012] С клинической точки зрения, для лечения маниакальных эпизодов прописывают прием нормотимиков и антипсихотических средств. Несмотря на присутствие отчета об эффективности этих прописанных препаратов с помощью мета-анализов (Arch Gen Psychiatry 2007; 64:442-55, Acta Psychiatr Scand 2007; 115:12-20), в настоящее время не существует теста для изучения буйного поведения.

[0013] Алкогольная зависимость и наркотическая зависимость являются психическими заболеваниями, соответствующими нескольким диагностическим показателям, таким как устойчивость, пристрастие, абстинентный синдром и т.п. в отношении алкоголя или наркотического средства. Хорошо известно, что у пациентов с зависимостью проявляется импульсивное поведение. Они не только не могут подавлять воздействие употребления алкоголя и наркотических средств, они действуют быстро для удовлетворения сиюминутного желания, даже несмотря на то, что это может привести к нежелательным последствиям в будущем. В сущности, зачастую пациенты совершают преступление, такое как агрессивное поведение и т.п. Указано, что такое импульсивное поведение связано с нарушением в префронтальной коре головного мозга (Pharmacol Biochem Behav 2009; 93:237-47). Для лечения алкогольной зависимости, прописывают прием опиоидных

антагонистов, таких как налтрексон и налмефен, для подавления импульсивного употребления алкоголя и способности контроля над употреблением алкоголя. Однако они оказывают недостаточный эффект лечения, и необходимо определение лекарственного средства и способа лечения, обеспечивающего более выраженный эффект лечения.

[0014] Примеры нейродегенеративного заболевания включают деменцию [деменцию альцгеймеровского типа (AD), деменцию с тельцами Леви, деменцию по паркинсоновскому типу, лобно-височную деменцию, церебрально-сосудистую деменцию, болезнь Хантингтона], рассеянный склероз и т.п.

[0015] Примеры поведенческих и психотических симптомов при нейродегенеративных заболеваниях включают поведенческие и психотические симптомы деменции и т.п.

[0016] Деменция подразделяется на «основные симптомы», как правило, проявляющиеся в расстройстве когнитивных функций, таких как память, ориентировка, распознавание и т.п., и «поведенческие и психотические симптомы», являющиеся психотическими симптомами и симптомами импульсивности, которые появляются в связи с «основными симптомами». Психотические симптомы включают депрессию, тревожность, галлюцинации, бред, расстройство сна и т.п., и симптомы импульсивности включают насилие, несдержанность в выражениях, бесцельное хождение, неприятие, непристойное поведение и т.п. На Международной психогериатрической ассоциации, проведенной в США в 1995 году, эти поведенческие нарушения определяли как «симптомы нарушенного восприятия, мысленного содержания, настроения или поведения, которые часто встречаются у пациентов с деменцией», и их, соответственно, обозначают как BPSD (психотические и поведенческие симптомы деменции).

[0017] Согласно эпидемиологическим исследованиям у 80% пациентов с деменцией, находящихся дома, проявляется аномальное поведение, т.е., BPSD, и зачастую BPSD возникает по мере прогрессирования деменции от легкой стадии до умеренной стадии. Ввиду того, что уход на дому постепенно усложняется, заметно снижается QOL (качество жизни) пациентов и лиц, осуществляющих

уход. Иногда возможно справиться со сравнительно легкими BPSD с помощью «нелекарственной терапии», которая включает улучшение соответствующим образом среды проживания и ухода. Однако, при умеренной или более тяжелой стадии и возникновении различных проблем, таких как повышение стресса не только пациентов, но также лиц, осуществляющих уход, и т.п., во многих случаях необходимо лечение лекарственными средствами.

[0018] В отношении болезни Альцгеймера, которая является примером нейродегенеративного заболевания, имеется отчет об исследовании эффекта лечения с помощью донепезила на протяжении 12 недель применительно к тревожному возбуждению, которое является одним из поведенческих и психотических симптомов (N Engl J Med 2007, 357:1382-1392). Пациентов с болезнью Альцгеймера в крайне тяжелой степени, за которыми осуществляли уход в лечебно-реабилитационном центре, разделили на группу плацебо и группу введения донепезила, и проводили испытание. Их оценивали посредством CMAI (опросника Коген-Мансфилд для возбуждения) и NPI (нейропсихиатрического опросника). В результате, по каждому количественному показателю отсутствовало статистически значимого отличие между группой плацебо и группой введения донепезила, и сам количественный показатель почти не выявил изменений (значение p : CMAI 0,98, NPI 0,95). Можно истолковывать результаты в том смысле, что донепезил не повысил или не активизировал тревожное возбуждение. Таким образом, донепезил является лекарственным средством, которое, как предполагается, улучшает когнитивную функцию при болезни Альцгеймера, но не оказывает воздействия на поведенческие и психотические симптомы, в частности, тревожное возбуждение, которое часто является тяжелым бременем для лиц, осуществляющих уход.

[0019] У Alexander et al. отмечается агрессия модели с BPSD при использовании мыши Tg2576, являющейся одной из моделей мышей с AD, используемых во всем мире (Behavioural Brain Research 2011; 216:77-83). Tg2576 является моделью мыши с AD с «шведской» и «лондонской» мутацией белка-предшественника амилоида (APP). В этой модели с применением теста «чужак-

резидент» мышь A/J («чужак») линии без агрессивности вторгается в клетку с обособленно разведенной Tg2576 («резидентом»). Изучали агрессивность Tg2576 в возрасте 7 месяцев. Время, необходимое для первого нападения, значительно снизилось по сравнению с контрольной мышью, и значительно повысилась степень агрессии в течение 10 минут.

[0020] Кроме того, у Vloeberghs et al. приводятся сведения об изменении степени произвольной локомоторной активности, исходя из циркадного ритма в ночное время мыши APP23 (Eur J Neurosci 2004; 10:2757-66). Мышь APP23 является моделью мыши с AD со «шведской» мутацией APP. Мышей APP23 в возрасте 12 месяцев и мышью дикого типа сравнивали в течение 3 суток. В результате произвольная локомоторная активность мыши дикого типа была выше в ночное время только на первые сутки, и существенно снизилась на сутки 2 и сутки 3. С другой стороны, у мыши APP23 проявлялось заметное повышение произвольной локомоторной активности в течение 3 ночей. Произвольная локомоторная активность мыши APP23 на сутки 2 и 3 в ночное время существенно повысилась по сравнению с мышью дикого типа на сутки 2 и 3.

[0021] Исходя из приведенных вышеуказанных сведений, существует ряд отчетов об исследованиях моделей мышей с AD, у которых частично проявляются симптомы BPSD, и становится возможным исследование и разработка лекарственного средства для лечения BPSD с использованием агрессии и активизированной произвольной локомоторной активности этих моделей мышей в качестве показателей.

[0022] Деменция с тельцами Леви (DLB) характеризуется зрительными и слуховыми галлюцинациями, и в качестве симптомов возникает как прогрессирующее когнитивное расстройство, так и нарушение движения подобно болезни Паркинсона. Из числа сенильных дегенеративных деменциальных расстройств она является второй по частоте встречаемости после деменции альцгеймеровского типа. DLB является деменцией, которой наиболее часто сопутствует BPSD на ранней стадии, и таким образом, QoL пациентов и лиц, осуществляющих уход, значительно

снижается. У Fujita et al. отмечено обнаружение генетической мутации в семье с DLB, и успешное создание модели новой трансгенной мыши, экспрессирующей мутантный P123H β -синуклеин (Nat Commun 2010; 1:110). У этой мыши проявляются когнитивные симптомы в дополнение к различным обнаруженным патологиям, и также проявляется BPSD-подобное аномальное поведение. Таким образом, также является возможным исследование и разработка лекарственного средства для лечения BPSD с использованием этой модели мыши.

[0023] Как указано выше, развитие поведенческих и психотических симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием, или симптомов импульсивности, связанных с психическим заболеванием, ложится очень тяжелым бременем на лиц, осуществляющих уход, и может причинить вред окружающим людям. Таким образом, необходимо лекарственное средство, подавляющее такие симптомы.

Сущность изобретения

[0024] Задача настоящего изобретения заключалась в обеспечении средства для профилактики и/или лечения, которое является наиболее безопасным в терапии поведенческих и психотических симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием, или симптомов импульсивности, связанных с психическим заболеванием.

[0025] В попытках решения вышеуказанных задач авторы настоящего изобретения провели глубокое изучение с использованием агрессии и активизированной произвольной локомоторной активности и т.п. модели мыши с AD с APP генетической мутацией в качестве показателей и обнаружили, что брекспипразол или его соль являются эффективными в терапии поведенческих и психотических симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием, или симптомов импульсивности, связанных с психическим заболеванием. Кроме того, они обнаружили, что брекспипразол или его соль активирует нервные клетки префронтальной коры головного мозга, глубоко связанные с поведенческими и психотическими симптомами, связанными с

нейродегенеративным заболеванием, и симптомами импульсивности психического заболевания.

[0026] Настоящее изобретение относится к средству для профилактики и/или лечения поведенческих и психотических симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием, или симптомов импульсивности, связанных с психическим заболеванием, которое содержит брекспипразол или его соль в качестве активного ингредиента.

[0027] Настоящее изобретение относится к композиции (фармацевтической композиции) для профилактики и/или лечения поведенческих и психотических симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием, или симптомов импульсивности, связанных с психическим заболеванием, которая содержит брекспипразол или его соль в качестве активного ингредиента.

[0028] Настоящее изобретение относится к применению брекспипразола или его соли для получения средства для профилактики и/или лечения поведенческих и психотических симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием, или симптомов импульсивности, связанных с психическим заболеванием.

[0029] Настоящее изобретение относится к способу профилактики и/или лечения поведенческих и психотических симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием, или симптомов импульсивности, связанных с психическим заболеванием, который содержит введение профилактически или терапевтически эффективного количества брекспипразола или его соли пациенту, нуждающемуся в профилактике и/или лечении поведенческих и психотических симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием, или симптомов импульсивности, связанных с психическим заболеванием.

[0030] Настоящее изобретение относится к способу профилактики и/или лечения поведенческих и психотических симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием, или симптомов импульсивности, связанных с психическим заболеванием, который содержит введение профилактически или терапевтически эффективного количества брекспипразола или его соли пациенту, на которого общедоступные антипсихотические средства или

лекарственные средства для лечения нейродегенеративного заболевания не оказывают достаточного эффекта, из числа пациентов, нуждающихся в профилактике и/или лечении поведенческих и психотических симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием, или симптомов импульсивности, связанных с психическим заболеванием.

[0031] Таким образом, настоящее изобретение относится к средствам для профилактики и/или лечения поведенческих и психотических симптомов, связанных с центральным неврологическим заболеванием, представленным в следующих пунктах 1-59.

Пункт 1.

Способ профилактики и/или лечения поведенческих и психотических симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием, или симптомов импульсивности связанных с психическим заболеванием, который включает введение профилактически или терапевтически эффективного количества 7-[4-(4-бензо [b] тиюфен-4-ил-пиперазин-1-ил) бутокси]-1Н-хинолин-2-она или его соли пациенту, нуждающемуся в профилактике и/или лечении поведенческих и психотических симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием, или симптомов импульсивности, связанных с психическим заболеванием.

[0032] Пункт 2.

Способ профилактики и/или лечения по пункту 1, предназначенный для профилактики и/или лечения поведенческих и психотических симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием.

[0033] Пункт 3.

Способ профилактики и/или лечения по пункту 1, предназначенный для профилактики и/или лечения симптомов импульсивности, связанных с психическим заболеванием.

[0034] Пункт 4.

Способ профилактики и/или лечения по пункту 2, где нейродегенеративное заболевание выбрано из группы, состоящей из деменции, рассеянного склероза, синдрома Паркинсона, юношеского паркинсонизма, стриатонигральной дегенерации,

прогрессирующего супрануклеарного паралича, чистой акинезии, прионной болезни, кортикобазальной дегенерации, хорей-акантоцитоза, доброкачественной наследственной хорей, пароксизмального хореоатетоза, эссенциального дрожания, эссенциального миоклонуса, синдрома Жилль де ла Туретта, синдрома Ретта, дегенеративного дрожательного паралича, деформирующей мышечной дистонии, атетоза, спастической кривошеи, синдрома Мейжа, церебрального паралича, болезни Вильсона, болезни Сегавы, синдрома Галлервордена-Шпатца, нейроаксональной дистрофии, паллидарного синдрома, спиноцеребеллярной дегенерации, кортикальной церебральной атрофии, мозжечковой атрофии Холмса, оливопонтocereбеллярной атрофии, наследственной оливопонтocereбеллярной атрофии, болезни Джозефа, дентаторubro-паллидо-люкисовой атрофии, синдрома Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, наследственной атаксии Фридрейха, синдрома Русси-Леви, синдрома Мея-Уайта, врожденной мозжечковой атаксии, наследственной периодической атаксии, атаксии-телеангиэктазии, бокового амиотрофического склероза, прогрессирующего бульбарного паралича, спинальной прогрессивной мышечной атрофии, спинобульбарной мышечной атрофии, болезни Верднига-Гоффманна, болезни Кугельберга-Веландера, наследственной параплегии, синингомиелии, синингобульбии, мальформации Арнольда-Киари, синдрома мышечной скованности, синдрома Клиппеля-Фейля, болезни Фацио-Лонде, миелопатии низкой степени, синдрома Денди-Уокера, расщепления позвоночных дуг, синдрома Шегрена-Ларссона, лучевой миелопатии, возрастной дегенерации желтого пятна и церебрального инсульта вследствие церебрального кровотечения и/или нарушения или неврологических расстройств, связанных с ними.

[0035] Пункт 5.

Способ профилактики и/или лечения по пункту 4, где нейродегенеративным заболеванием является деменция.

[0036] Пункт 6.

Способ профилактики и/или лечения по пункту 5, где деменцией является деменция альцгеймеровского типа.

[0037] Пункт 7.

Способ профилактики и/или лечения по пункту 5, где деменцией является деменция с тельцами Леви.

[0038] Пункт 8.

Способ профилактики и/или лечения по пункту 5, где деменцией является лобно-височная деменция.

[0039] Пункт 9.

Способ профилактики и/или лечения по пункту 5, где деменцией является церебрально-сосудистая деменция.

[0040] Пункт 10.

Способ профилактики и/или лечения по пункту 5, где деменцией является деменция по паркинсоновскому типу.

[0041] Пункт 11.

Способ профилактики и/или лечения по пункту 5, где деменцией является болезнь Хантингтона.

[0042] Пункт 12.

Способ профилактики и/или лечения по пункту 4, где нейродегенеративным заболеванием является рассеянный склероз.

[0043] Пункт 13.

Способ профилактики и/или лечения по пункту 3, где психическое заболевание выбрано из группы, состоящей из шизофрении, резистентной к лечению шизофрении, рефрактерной шизофрении, хронической шизофрении, эмоционального расстройства, психотического расстройства, расстройства настроения, биполярного расстройства, мании, депрессии, эндогенной депрессии, глубокой депрессии, меланхолической и резистентной к лечению депрессии, дистимического расстройства, циклотимического расстройства, тревожного расстройства, соматоформного расстройства, истерического сумеречного помрачения сознания, диссоциативного расстройства, сексуального расстройства, расстройства пищевого поведения, расстройства сна, расстройства адаптации, расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, ангедонии, делириозного синдрома, рвоты, укачивания, ожирения, мигрени, боли, задержки умственного развития, аутизма, болезни Туретта, тикового расстройства, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, кондуктивного расстройства, синдрома эпизодического нарушения

контроля, клептомании, пиромании, патологического пристрастия к азартным играм, трихотилломании, синдрома Дауна и расстройства личности.

[0044] Пункт 14.

Способ профилактики и/или лечения по пункту 13, где психическое заболевание выбрано из группы, состоящей из шизофрении, резистентной к лечению шизофрении, рефрактерной шизофрении и хронической шизофрении.

[0045] Пункт 15.

Способ профилактики и/или лечения по пункту 13, где психическое заболевание выбрано из группы, состоящей из депрессии, эндогенной депрессии, глубокой депрессии, меланхолической и резистентной к лечению депрессии.

[0046] Пункт 16.

Способ профилактики и/или лечения по пункту 13, где психическим заболеванием является биполярное расстройство.

[0047] Пункт 17.

Способ профилактики и/или лечения по пункту 13, где психическим заболеванием является расстройство пищевого поведения.

[0048] Пункт 18.

Способ профилактики и/или лечения по пункту 13, где психическим заболеванием является синдром дефицита внимания с гиперактивностью.

[0049] Пункт 19.

Способ профилактики и/или лечения по пункту 13, где психическим заболеванием является тревожное расстройство.

[0050] Пункт 20.

Способ профилактики и/или лечения по пункту 19, где тревожным расстройством является синдром навязчивых состояний.

[0051] Пункт 21.

Способ профилактики и/или лечения по пункту 19, где тревожным расстройством является посттравматическое стрессовое расстройство.

[0052] Пункт 22.

Способ профилактики и/или лечения по любому из пунктов 1-

21, где общедоступное антипсихотическое средство или лекарственное средство для лечения нейродегенеративного заболевания не может оказать достаточного эффекта на поведенческие и психотические симптомы, связанные с нейродегенеративным заболеванием, или симптомы импульсивности, связанные с психическим заболеванием, пациента.

[0053] Пункт 23.

Способ профилактики и/или лечения по пункту 22, где общедоступным антипсихотическим средством является хлорпромазин, флуфеназин, левомепромазин, перфеназин, проперициазин, бромперидол, галоперидол, пипамперон, тимиперон, немонаприд, сульпирид, сультоприд, карпипрамин, клокапрамин, мозапрамин, пимозид, оксипертин, зотепин, амисульприд, рисперидон, илоперидон, пероспирон, палиперидон, луразидон, zipрасидон, азенапин, клозапин, оланзапин, кветиапин, блонанзерин, арипипразол, карипразин или сертиндол или соль перечисленного.

[0054] Пункт 24.

Способ профилактики и/или лечения по пункту 22, где общедоступным лекарственным средством для лечения нейродегенеративного заболевания является донепезил, галантамин, ривастигмин, мемантин, финголимод, метилпреднизолон, азатиоприн, митоксантрон, циклофосфамид, препарат β -интерферона, глатирамер, терифлуномид или натализумаб, или соль перечисленного.

[0055] Пункт 25.

Средство для профилактики и/или лечения поведенческих и психотических симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием, или симптомов импульсивности, связанных с психическим заболеванием, содержащее 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)бутокси]-1Н-хинолин-2-один или его соль в качестве активного ингредиента.

[0056] Пункт 26.

Средство по пункту 25 для профилактики и/или лечения поведенческих и психотических симптомов, связанных с

нейродегенеративным заболеванием.

[0057] Пункт 27.

Средство по пункту 25 для профилактики и/или лечения симптомов импульсивности, связанных с психическим заболеванием.

[0058] Пункт 28.

Средство для профилактики и/или лечения по пункту 26, где нейродегенеративное заболевание выбрано из группы, состоящей из деменции, рассеянного склероза, синдрома Паркинсона, юношеского паркинсонизма, стриатонигральной дегенерации, прогрессирующего супрануклеарного паралича, чистой акинезии, прионной болезни, кортикобазальной дегенерации, хорея-акантоцитоза, доброкачественной наследственной хорей, пароксизмального хореоатетоза, эссенциального дрожания, эссенциального миоклонуса, синдрома Жилль де ла Туретта, синдрома Ретта, дегенеративного дрожательного паралича, деформирующей мышечной дистонии, атетоза, спастической кривошеи, синдрома Мейжа, церебрального паралича, болезни Вильсона, болезни Сегавы, синдрома Галлервордена-Шпатца, нейроаксональной дистрофии, паллидарного синдрома, спиноцеребеллярной дегенерации, кортикальной церебральной атрофии, мозжечковой атрофии Холмса, оливопонтocereбеллярной атрофии, наследственной оливопонтocereбеллярной атрофии, болезни Джозефа, дентаторубро-паллидо-люкисовой атрофии, синдрома Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, наследственной атаксии Фридрейха, синдрома Русси-Леви, синдрома Мея-Уайта, врожденной мозжечковой атаксии, наследственной периодической атаксии, атаксии-телеангиэктазии, бокового амиотрофического склероза, прогрессирующего бульбарного паралича, спинальной прогрессирующей мышечной атрофии, спинобульбарной мышечной атрофии, болезни Верднига-Гоффманна, болезни Кугельберга-Веландера, наследственной параплегии, синрингомиелии, синрингобульбии, мальформации Арнольда-Киари, синдрома мышечной скованности, синдрома Клиппеля-Фейля, болезни Фацио-Лонде, миелопатии низкой степени, синдрома Денди - Уокера, расщепления позвоночных дуг, синдрома Шегрена-Ларссона, лучевой миелопатии, возрастной дегенерации желтого пятна и церебрального инсульта

вследствие церебрального кровотечения и/или нарушения или неврологических расстройств, связанных с ними.

[0059] Пункт 29.

Средство для профилактики и/или лечения по пункту 28, где нейродегенеративным заболеванием является деменция.

[0060] Пункт 30.

Средство для профилактики и/или лечения по пункту 29, где деменцией является деменция альцгеймеровского типа.

[0061] Пункт 31.

Средство для профилактики и/или лечения по пункту 29, где деменцией является деменция с тельцами Леви.

[0062] Пункт 32.

Средство для профилактики и/или лечения по пункту 29, где деменцией является лобно-височная деменция.

[0063] Пункт 33.

Средство для профилактики и/или лечения по пункту 29, где деменцией является церебрально-сосудистая деменция.

[0064] Пункт 34.

Средство для профилактики и/или лечения по пункту 29, где деменцией является деменция по паркинсоновскому типу.

[0065] Пункт 35.

Средство для профилактики и/или лечения по пункту 29, где деменцией является болезнь Хантингтона.

[0066] Пункт 36.

Средство для профилактики и/или лечения по пункту 28, где нейродегенеративным заболеванием является рассеянный склероз.

[0067] Пункт 37.

Средство для профилактики и/или лечения по пункту 27, где психическое заболевание выбрано из группы, состоящей из шизофрении, резистентной к лечению шизофрении, рефрактерной шизофрении, хронической шизофрении, эмоционального расстройства, психотического расстройства, расстройства настроения, биполярного расстройства, мании, депрессии, эндогенной депрессии, глубокой депрессии, меланхолической и резистентной к лечению депрессии, дистимического расстройства, циклотимического расстройства, тревожного расстройства,

соматоформного расстройства, истерического сумеречного помрачения сознания, диссоциативного расстройства, сексуального расстройства, расстройства пищевого поведения, расстройства сна, расстройства адаптации, расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, ангедонии, делириозного синдрома, рвоты, укачивания, ожирения, мигрени, боли, задержки умственного развития, аутизма, болезни Туретта, тикового расстройства, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, кондуктивного расстройства, синдрома эпизодического нарушения контроля, клептомании, пиромании, патологического пристрастия к азартным играм, трихотилломании, синдрома Дауна и расстройства личности.

[0068] Пункт 38.

Средство для профилактики и/или лечения по пункту 37, где психическое заболевание выбрано из группы, состоящей из шизофрении, резистентной к лечению шизофрении, рефрактерной шизофрении и хронической шизофрении.

[0069] Пункт 39

Средство для профилактики и/или лечения по пункту 37, где психическое заболевание выбрано из группы, состоящей из депрессии, эндогенной депрессии, глубокой депрессии, меланхолической и резистентной к лечению депрессии.

[0070] Пункт 40.

Средство для профилактики и/или лечения по пункту 37, где психическим заболеванием является биполярное расстройство.

[0071] Пункт 41.

Средство для профилактики и/или лечения по пункту 37, где психическим заболеванием является расстройство пищевого поведения.

[0072] Пункт 42.

Средство для профилактики и/или лечения по пункту 37, где психическим заболеванием является синдром дефицита внимания с гиперактивностью.

[0073] Пункт 43.

Средство для профилактики и/или лечения по пункту 37, где психическим заболеванием является тревожное расстройство.

[0074] Пункт 44.

Средство для профилактики и/или лечения по пункту 43, где тревожным расстройством является синдром навязчивых состояний.

[0075] Пункт 45.

Средство для профилактики и/или лечения по пункту 43, где тревожным расстройством является посттравматическое стрессовое расстройство.

[0076] Пункт 46.

Средство для профилактики и/или лечения по любому из пунктов 25-45, предназначенное для лечения пациента, где общедоступное антипсихотическое средство или лекарственное средство для лечения нейродегенеративного заболевания не может оказать достаточного эффекта на поведенческие и психотические симптомы, связанные с нейродегенеративным заболеванием, или симптомы импульсивности, связанные с психическим заболеванием, этого пациента.

[0077] Пункт 47.

Средство для профилактики и/или лечения по пункту 46, где общедоступным антипсихотическим средством является хлорпромазин, флуфеназин, левомепромазин, перфеназин, проперициазин, бромперидол, галоперидол, пипамперон, тимиперон, немонаприд, сульпирид, сультоприд, карпипрамин, клокапрамин, мозапрамин, пимозид, оксипертин, зотепин, амисульприд, рисперидон, илоперидон, пероспирон, палиперидон, луразидон, zipрасидон, аzenапин, клозапин, оланзапин, кветиапин, блонанзерин, арипипразол, карипразин или сертиндол или соль перечисленного.

[0078] Пункт 48.

Средство для профилактики и/или лечения по пункту 46, где общедоступным лекарственным средством для лечения нейродегенеративного заболевания является донепезил, галантамин, ривастигмин, мемантин, финголимод, метилпреднизолон, азатиоприн, митоксантрон, циклофосфамид, препарат β -интерферона, глатирамер, терифлуномид или натализумаб или соль перечисленного.

[0079] Пункт 49.

Применение 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)бутокс]-1Н-хинолин-2-она или его соль для получения средства для профилактики и/или лечения поведенческих и психотических симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием, или симптомов импульсивности, связанных с психическим заболеванием.

[0080] Пункт 50.

Применение 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)бутокс]-1Н-хинолин-2-она или его соли для профилактики и/или лечения поведенческих и психотических симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием, или симптомов импульсивности, связанных с психическим заболеванием.

[0081] Пункт 51.

Фармацевтическая композиция для профилактики и/или лечения поведенческих и психотических симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием, или симптомов импульсивности, связанных с психическим заболеванием, которая содержит 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)бутокс]-1Н-хинолин-2-он или его соль в качестве активного ингредиента.

[0082] Пункт 52.

Способ профилактики и/или лечения по пункту 13, где психическим заболеванием является расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ.

[0083] Пункт 53.

Способ профилактики и/или лечения по пункту 52, где расстройством, связанным с употреблением психоактивных веществ, является расстройство, связанное с употреблением алкоголя.

[0084] Пункт 54.

Средство для профилактики и/или лечения по пункту 37, где психическим заболеванием является расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ.

[0085] Пункт 55.

Средство для профилактики и/или лечения по пункту 54, где расстройством, связанным с употреблением психоактивных веществ, является расстройство, связанное с употреблением алкоголя.

[0086] Пункт 56.

Способ профилактики и/или лечения по пункту 6, где поведенческими и психотическими симптомами являются симптомы импульсивности.

[0087] Пункт 57.

Способ профилактики и/или лечения по пункту 56, где the симптомом импульсивности является тревожное возбуждение.

[0088] Пункт 58.

Средство для профилактики и/или лечения по пункту 30, где поведенческими и психотическими симптомами являются симптомы импульсивности.

[0089] Пункт 59.

Средство для профилактики и/или лечения по пункту 58, где симптомом импульсивности является тревожное возбуждение.

Эффект изобретения

[0090] Брекспипразол или его соль оказывает превосходный лечебный эффект на поведенческие и психотические симптомы, связанные с нейродегенеративным заболеванием, или симптомы импульсивности, связанные с психическим заболеванием. Брекспипразол или его соль оказывает превосходный лечебный эффект, в частности, на поведенческие и психотические симптомы, связанные с деменцией (BPSD) (предпочтительно болезнь Альцгеймера). Также возможно ослабление этих симптомов посредством дополнительного введения брекспипразола или его соли с существующим антипсихотическим средством или лекарственным средством для лечения нейродегенеративного заболевания у пациента, на которого существующие лекарственные средства не могут оказать достаточного эффекта. Кроме того, брекспипразол или его соль активирует нервные клетки в префронтальной коре головного мозга. Кроме того, брекспипразол или его соль является наиболее безопасных и хорошо переносимых из существующих антипсихотических средств, и его можно безопасно вводить пожилым пациентам с болезнью Альцгеймера.

Краткое описание чертежей

[0091] На фиг.1 представлены результаты предварительного испытания, подтверждающего возбуждение агрессии мыши Tg2576.

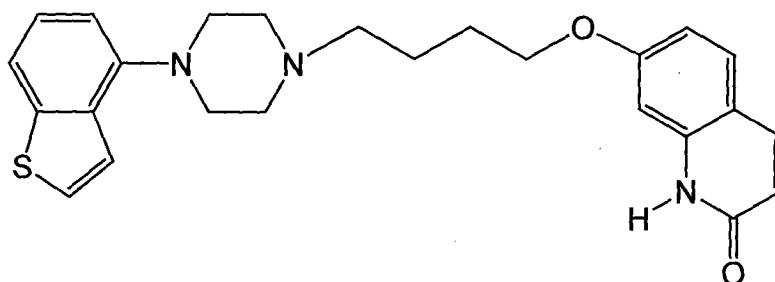
На фиг.2 представлены результаты испытания с подавляющим действием брекспипразола на агрессию мыши Tg2576.

На фиг.3 представлено воздействие введения брекспипразола на индивидуальное среднее употребление этанола при методе ограниченного доступа.

На фиг.4 представлено воздействие брекспипразола на модель активации нерва префронтальной коры головного мозга мыши с *c-fos*-GFP, где область со значительным увеличением сигнала GFP по отношению к группе носителя представлена белым цветом.

Описание вариантов осуществления

[0092] Активным ингредиентом в настоящем изобретении является брекспипразол или его соль. Брекспипразол является известным соединением, представленным следующей формулой, и проходит клинические испытания применительно к шизофрении и т.п.



[0093] Соль брекспипразола конкретно не ограничена при условии, что она является фармакологически приемлемой солью, и, например, можно упомянуть соли металлов, такие как соли щелочных металлов (например, натриевая соль, калиевая соль и т.д.), соли щелочноземельных металлов (например, кальциевая соль, магниевая соль и т.д.) и т.п., аммонийная соль, соли с неорганическим основанием, такие как карбонаты щелочных металлов (например, карбонат лития, карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия и т.д.), гидрокарбонаты щелочных металлов (например, гидрокарбонат лития, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия и т.д.), гидроксиды щелочных металлов (например, гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид цезия и т.д.) и т.п.; соли с органическим основанием, такие как три(низшие) алкиламины (например, триметиламин,

триэтиламин, N-этилдиизопропиламин и т.д.), пиридин, хинолин, пиперидин, имидазол, пиколин, диметиламинопиридин, диметиланилин, N- (низшие) алкилморфолины (например, N-метилморфолин и т.д.), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нонен-5 (DBN), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундецен-7 (DBU), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO) и т.п.; соли с неорганической кислотой, такие как гидрохлорид, гидробромид, йодогидрат, сульфат, нитрат, фосфат и т.п.; соли с органической кислотой, такие как формиат, ацетат, пропионат, оксалат, малонат, сукцинат, фумарат, малеат, лактат, малат, цитрат, тартрат, карбонат, пикрат, метансульфонат, этансульфонат, п-толуолсульфонат, глутамат и т.п.; и т.п. Как используется в настоящем описании, «(низший) алкил» означает «алкил, имеющий от 1 до 6 атомов углерода».

«Брекспипразол или его соль» включает ангидрид и сольваты (например, гидрат, предпочтительно дигидрат) брекспипразола или его соли, различные кристаллические формы этих ангидридов и сольватов, и смеси перечисленного.

Можно использовать один вид в отдельности такого брекспипразола или его соли, или можно использовать смесь двух или более их видов. Ангидрид брекспипразола или его соль можно получать посредством способов, описанных в, например, примере 1 и примерах 42-47 патентного документа 1 (JP-A-2006-316052 (US 2010/0179322 A1)).

[0094] Брекспипразол или его соль можно использовать или нерасфасованным, или предпочтительно в форме фармацевтического препарата с общепринятым фармацевтическим носителем (фармацевтически приемлемым носителем) или разбавителем. Лекарственная форма не ограничена конкретной формой. В частности, это может быть любая общепринятая форма введения, например, пероральная твердая лекарственная форма, такая как таблетка, капсула и частицы; различные жидкие препараты, подходящие для перорального введения; или парентеральный препарат, такой как инъекция и суппозиторий. Доза не ограничена конкретным диапазоном. Как правило, активный ингредиент можно использовать в количестве приблизительно от 0,01 до 10

мг/сутки/1 кг массы тела. Активный ингредиент можно включать при приблизительно 0,1-400 мг на единицу дозирования препарата.

[0095] Препарат для инъектирования, как правило, получают в форме жидкого препарата, эмульсии или суспензии, которых стерилизуют и также предпочтительно получают изотоничными крови. Препараты в форме жидкого препарата, эмульсии или суспензии, как правило, получают посредством использования общепринятых фармацевтических разбавителей, такие как вода, этиловый спирт, пропиленгликоль, этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксилированный изостеариловый спирт и жирнокислотные сложные эфиры полиоксиэтилен-сорбитана. Эти препараты могут быть получены посредством смешивания со средством придания изотоничности, таким как хлорид натрия, глюкоза, глицерин, в количестве, достаточном для того, чтобы сделать его изотоничным, и его можно также получать посредством смешивания с общепринятыми растворителями, буферами, анестезирующими средствами и необязательно красителями, консервантами, ароматизирующими веществами, вкусоароматическими добавками или подсластителями.

[0096] Препараты, такие как таблетки, капсулы, жидкие препараты для перорального введения можно получать посредством общепринятого способа. Таблетки можно получать посредством смешивания брекспипразола или его соли с общепринятыми фармацевтическими носителями, такими как желатин, крахмалы, лактоза, стеарат магния, тальк, гуммиарабик и т.п. Капсулы можно получать посредством смешивания брекспипразола или его соли с инертными фармацевтическими наполнителями или разбавителями и наполнения твердых желатиновых капсул или мягких капсул смесью. Пероральные жидкие препараты, такие как сиропы или эликсиры, получают посредством смешивания брекспипразола или его соли с подсластителями (например, сахарозой), консервантами (например, метилпарабеном, пропилпарабеном), красителями, вкусоароматическими добавками и т.п. Препараты для парентерального введения дополнительно можно получать посредством общепринятого способа, например, посредством растворения брекспипразола или его соли в

стерилизованном водном носителе, предпочтительно воде или физиологическом растворе. Предпочтительный жидкий препарат, подходящий для парентерального введения, получают посредством растворения приблизительно 0,1-400 мг брекспипразола или его соли в воде и органическом растворителе и дополнительно в полиэтиленгликоле с молекулярной массой от 300 до 5000, в который может быть включено предпочтительно смазывающее средство, такое как карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон и поливиниловый спирт. Предпочтительно, вышеуказанные жидкие препараты могут дополнительно содержать дезинфекционное средство (например, бензиловый спирт, фенол, тимеросал), противомикробное средство, и дополнительно необязательно средство придания изотоничности (например, сахароза, хлорид натрия), местный анестетик, стабилизатор, буфер и т.п. С учетом поддержания стабильности, препарат для парентерального введения можно поместить в небольшой контейнер, с последующим удалением водной среды посредством общепринятого метода лиофилизации. Препарат можно восстановить в жидкий препарат посредством растворения его в водной среде при применении.

[0097] Настоящее изобретение может служить для профилактики и/или лечения поведенческих и психотических симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием, или симптомов импульсивности, связанных с психическим заболеванием, посредством введения брекспипразола или его соли.

[0098] Примеры психического заболевания в настоящем изобретении включают шизофрению, резистентную к лечению шизофрению, рефрактерную шизофрению, хроническую шизофрению, эмоциональное расстройство, психотическое расстройство, расстройство настроения, биполярное расстройство (например, биполярное расстройство I и биполярное расстройство II и т.п.), манию, депрессию, эндогенную депрессию, глубокую депрессию, меланхолическую и резистентную к лечению депрессию, дистимическое расстройство, циклотимическое расстройство, тревожные расстройства (например, паническую атаку, паническое расстройство, агорафобию, социофобию, синдром навязчивых

состояний, посттравматическое стрессовое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, острое стрессовое расстройство и т.п.), соматоформные расстройства (например, истерию, соматизированное расстройство, конверсионное расстройство, болевое расстройство, ипохондрию и т.п.), истерическое сумеречное помрачение сознания, диссоциативное расстройство, сексуальные расстройства (например, сексуальную дисфункцию, расстройство сексуального желания, расстройство сексуального возбуждения, эректильную дисфункцию, парафилию и т.п.), расстройства пищевого поведения (например, нервную анорексию, нервную булимию и т.п.), расстройство сна, расстройство адаптации, расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ (например, расстройства, связанные с употреблением алкоголя (расстройство при употреблении алкоголя, расстройство, вызванное алкоголем, злоупотребление алкоголем, алкогольная зависимость, алкогольная интоксикация, алкогольная абстиненция и т.п.), расстройства, связанные с амфетамином (расстройство при употреблении амфетамина и т.п.), расстройства, связанные с марихуаной (расстройство при употреблении марихуаны и т.п.), расстройства, связанные с кокаином (расстройство при употреблении кокаина и т.п.), расстройства, связанные с галлюциногеном (расстройство при употреблении галлюциногена и т.п.) и т.п.), ангедонию (например, ятрогенную ангедонию, ангедонию, вызванную психогенной или ментальной причиной, ангедонию, связанную с депрессией, ангедонию, связанную с шизофренией и т.п.), делириозный синдром, рвоту, укачивание, ожирение, мигрень, боль, задержку умственного развития, аутизм, болезнь Туретта, тиковое расстройство, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, кондуктивное расстройство, синдром Дауна, расстройство личности, синдром эпизодического нарушения контроля, клептоманию, пироманию, патологическое пристрастие к азартным играм, трихотилломанию и т.п.

[0099] Примеры нейродегенеративного заболевания в настоящем изобретении включают деменцию (например, деменцию альцгеймеровского типа, деменцию с тельцами Леви, лобно-

височную деменцию, церебрально-сосудистую деменцию, деменцию по паркинсоновскому типу, болезнь Хантингтона, сенильную деменцию, легкое когнитивное расстройство, ВИЧ-энцефалопатию, кортикобазальную дегенерацию, болезнь Пика, смешанную деменцию и т.п.), рассеянный склероз, синдром Паркинсона, юношеский паркинсонизм, стриатонигральную дегенерацию, прогрессирующий супрануклеарный паралич, чистую акинезию, прионную болезнь, кортикобазальную дегенерацию, хорея-акантоцитоз, доброкачественную наследственную хорею, пароксизмальный хореоатетоз, эссенциальное дрожание, эссенциальный миоклонус, синдром Жилье де ла Туретта, синдром Ретта, дегенеративный дрожательный паралич, деформирующую мышечную дистонию, атетозу, спастическую кривошею, синдром Мейжа, церебральный паралич, болезнь Вильсона, болезнь Сегавы, синдром Галлервордена-Шпатца, нейроаксональную дистрофию, паллидарный синдром, спиноцеребеллярную дегенерацию, кортикальную церебральную атрофию, мозжечковую атрофию Холмса, оливопонтocereбеллярную атрофию, наследственную оливопонтocereбеллярную атрофию, болезнь Джозефа, дентаторубро-паллидо-люкисовую атрофию, синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, наследственную атаксию Фридрейха, синдром Руси-Леви, синдром Мея-Уайта, врожденную мозжечковую атаксию, наследственную периодическую атаксию, атаксию-телеангиэктазию, боковой амиотрофический склероз, прогрессирующий бульбарный паралич, спинальную прогрессивную мышечную атрофию, спинобульбарную мышечную атрофию, болезнь Верднига-Гоффмана, болезнь Кугельберга-Веландера, наследственную параплегию, сирингомиелию, сирингобульбию, мальформацию Арнольда-Киари, синдром мышечной скованности, синдром Клиппеля-Фейля, болезнь Фацио-Лонде, миелопатию низкой степени, синдром Денди-Уокера, расщепление позвоночных дуг, синдром Шегрена-Ларссона, лучевую миелопатию, возрастную дегенерацию желтого пятна и церебральный инсульт вследствие церебрального кровотечения и/или нарушения или неврологических расстройств, связанных с ними и т.п.

[0100] Поведенческие и психотические симптомы в настоящем изобретении являются симптомами импульсивности и психотическими

симптомами.

[0101] Симптомом импульсивности является симптом проявления импульсивного поведения. Конкретные примеры импульсивного поведения включают физическое нападение, бесцельное хождение, возбужденное состояние, тревожное возбуждение, бессмысленное поведение и девиантное поведение (например, девиантное сексуальное поведение), блуждание, резкий голос, крик, несдержанность в выражениях, потеря мотивации, постоянное расспрашивание, преследование, попытку суицида и суицид, самотравмирующее поведение, угрозу, кражу, переедание, угрожающий акт, реакцию короткого замыкания, паническую реакцию, нанесение вреда имуществу, неадекватное одевание/раздевание, заниженную самооценку и т.п. В предпочтительном варианте осуществления симптомом импульсивности является тревожное возбуждение.

[0102] Примеры психотического симптома включают галлюцинации, бред, депрессивное состояние, бессонницу, тревожность, неправильное распознавание, расстройство сна и т.п.

[0103] Способ профилактики и/или лечения поведенческих и психотических симптомов в настоящем изобретении означает способ профилактики и/или лечения состояния с проявлением одного или нескольких признаков вышеуказанных поведенческих и психотических симптомов.

[0104] Способ профилактики и/или лечения симптомов импульсивности в настоящем изобретении означает способ предотвращения и/или лечение профилактики и/или лечения состояния с проявлением одного или нескольких признаков вышеуказанных симптомов импульсивности.

[0105] Брекспипразол или его соль в настоящем изобретении являются особенно пригодными для профилактики и/или лечения 1) поведенческих и психотических симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием, где нейродегенеративным заболеванием является деменция (BPSD) (также пригодными для профилактики и/или лечения из числа 1) поведенческих и психотических симптомов, связанных с нейродегенеративным

заболеванием, где нейродегенеративным заболеванием является деменция (BPSD), в частности, поведенческих и психотических симптомов, связанных с деменцией альцгеймеровского типа, поведенческих и психотических симптомов, связанных с деменцией с тельцами Леви, поведенческих и психотических симптомов, связанных с лобно-височной деменцией, поведенческих и психотических симптомов, связанных с церебрально-сосудистой деменцией, поведенческих и психотических симптомов, связанных с деменцией по паркинсоновскому типу, поведенческих и психотических симптомов, связанных с болезнью Хантингтона), или 2) поведенческих и психотических симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием, где нейродегенеративным заболеванием является рассеянный склероз.

[0106] Кроме того, брекспипразол или его соль в настоящем изобретении являются особенно пригодными для профилактики и/или лечения 1) симптомов импульсивности, связанных с психическим заболеванием, где психическое заболевание выбрано из группы, состоящей из шизофрении, резистентной к лечению шизофрении, рефрактерной шизофрении и хронической шизофрении, 2) симптомов импульсивности, связанных с психическим заболеванием, где психическое заболевание выбрано из группы, состоящей из депрессии, эндогенной депрессии, глубокой депрессии, меланхолической депрессии и резистентной к лечению депрессии, 3) симптомов импульсивности, связанных с психическим заболеванием, где психическим заболеванием является биполярное расстройство, 4) симптомов импульсивности, связанных с психическим заболеванием, где психическим заболеванием является расстройство пищевого поведения, 5) симптомов импульсивности, связанных с психическим заболеванием, где психическим заболеванием является синдром дефицита внимания с гиперактивностью, или 6) симптомов импульсивности, связанных с психическим заболеванием, где психическим заболеванием является тревожное расстройство (также пригодными для профилактики и/или лечения из числа 6) симптомов импульсивности, связанных с психическим заболеванием, где психическим заболеванием является тревожное расстройство, симптомов импульсивности, связанных с

синдромом навязчивых состояний или посттравматическим стрессовым расстройством).

[0107] Ослабление вышеуказанного симптома иногда происходит у пациентов, получающих лекарственную терапию с помощью одного или нескольких видов антипсихотических средств и лекарственных средств для лечения нейродегенеративного заболевания. Ослабление симптома может наступить при введении брекспипразола или его соли таким пациентам.

[0108] Примеры существующего (общедоступного) антипсихотического средства включают хлорпромазин, флуфеназин, левомепромазин, перфеназин, проперициазин, бромперидол, галоперидол, пипамперон, тимиперон, немонаприд, сульпирид, сультоприд, карпипрамин, клокапрамин, мозапрамин, пимозид, оксипертин, зотепин, амисульприд, рисперидон, илоперидон, пероспирон, палиперидон, луразидон, зипрасидон, азенапин, клозапин, оланзапин, кветиапин, блонанзерин, арипипразол, карипразин, сертиндол или соль перечисленного и т.п.

[0109] Примеры существующего (общедоступного) лекарственного средства для лечения нейродегенеративного заболевания включают Aricept (зарегистрированный товарный знак) (гидрохлорид донепезила), Reminyl (зарегистрированный товарный знак) (гидробромид галантамина), пластырь Exelon (зарегистрированный товарный знак) (препарат по типу трансдермальной абсорбции ривастигмина), пластырь Rivastach (зарегистрированный товарный знак) (препарат по типу трансдермальной абсорбции ривастигмина), Memary (зарегистрированный товарный знак) (мемантина гидрохлорид), гидрохлорид финголимода (Gilenya (зарегистрированный товарный знак) капсула, капсула Imusera (зарегистрированный товарный знак)), метилпреднизолон, азатиоприн, митоксантрон, циклофосфамид, препарат β -интерферона, Сорахоне (зарегистрированный товарный знак) (ацетат глатирамера), терифлуномид, Tysabri (зарегистрированный товарный знак) (натализумаб) и т.п.

Примеры[0110] Пример 11) Измерение циркадного ритма локомоторной активности мыши

Животное: получали мышь APPSL-Tg (самца) с «шведской» и «лондонской» мутациями APP, и мышь не-Tg (самца) с отсутствием генетической мутации в качестве контроля (Neuroscience Letters 2010; 469:273-277), разводили в клетке для размножения, и использовали после достижения ими возраста 6 месяцев. Во время размножения использовали изолированное помещение.

Способ измерения: Для измерения циркадного ритма локомоторной активности использовали SUPERMEX производства Muromachi Kikai Co., Ltd. Мышь помещали в отдельную клетку, и произвольную локомоторную активность мыши измеряли в течение 3 суток (в целом 62,5 часа) в условиях свободного доступа к корму и воде для питья. В таком устройстве пассивный инфракрасный датчик детектирует инфракрасные лучи, исходящие от мыши, и подсчитывают количество перемещений. Измеренные значения суммировали каждые 30 минут и автоматически суммировали с использованием специализированного программного обеспечения ComrACT AMS. Тест проводили в звуконепроницаемой камере для предотвращения воздействия на локомоторную активность мыши. Устанавливали время включения освещения в звуконепроницаемой камере - 7:00-19:00, как и в клетке для размножения.

[0111] 2) Группирование с помощью предварительного теста

Предварительно измеряли степень произвольной локомоторной активности мышей не-Tg и мышей APPSL-Tg в темновой период 19:00-7:00. Мышей разделяли на группы таким образом, чтобы среднее и дисперсия были равны, с использованием массы тела и произвольной локомоторной активности в темновой период в качестве показателей.

[0112] 3) Получение лекарственного средства и способ введения

Брексипразол растворяли в дистиллированной воде, содержащей 5% гуммиарабика, для группы носителя использовали дистиллированную воду с 5% гуммиарабиком, и перорально вводили каждой мыши.

[0113] 4) Количество мышей и установление дозы

группа 1: 5 мышей не-Tg/носитель

группа 2: 5 мышей APPSL-Tg/носитель

группа 3: 6 мышей APPSL-Tg/0,01 мг/кг брекспипразола

группа 4: 5 мышей APPSL-Tg/0,03 мг/кг брекспипразола

[0114] 5) Время введения

В течение 3 суток брекспипразол и носитель вводили на протяжении периода 17:30-18:30. После введения быстро начинали и продолжали измерение степени локомоторной активности.

[0115] 6) Статистический анализ

Статистический тест представлял собой двусторонний тест, и при испытании установили 5% уровень значимости. В качестве статистического программного обеспечения использовали SAS (R9.1, SAS Institute Japan Ltd.).

i) Сравнение группы мыши не-Tg/носитель и группы мыши APPSL-Tg/носитель

Повторные измерения ANOVA проводили с использованием смешанной модели в течение ночного периода 1 по ночной период 3 каждой фазы I, II или III темнового периода. Кроме того, для каждого темнового периода и ночного периода применяли непарный t-критерий.

ii) Сравнение группы мыши APPSL-Tg/носитель и группы мыши APPSL-Tg/введение брекспипразола

Применяли критерий Даннета на основании повторных изменений ANOVA с использованием смешанной модели в течение ночного периода 1 по ночной период 3 каждой фазы I, II или III темнового периода. Кроме того, критерий Даннета применяли для каждого темнового периода и ночного периода.

[0116] 7) Результаты

Результаты испытания приведены в таблице 1 и таблице 2.

[0117]

Таблица 1

Сравнение группы мыши не-Tg/носитель и группы мыши APPSL-Tg/носитель

	Группа не-Tg/носитель (n=5)			Группа APPSL-Tg/носитель (n=5)			
Темновой период	Ночной период 1	Ночной период 2	Ночной период 3	Ночной период 1	Ночной период 2	Ночной период 3	Значение P
I (19:00-23:00)	6204 ± 2596	6489 ± 2309	7260 ± 1524	9377 ± 2395	11459 ± 3053	12839 ± 1960	0,1804
II (23:00-3:00)	5155 ± 1561	4678 ± 1199	3398 ± 518	8162 ± 1277	9438 ± 2146	13249 ± 3102*	0,0250
III (3:00-7:00)	2534 ± 597	2513 ± 765	3146 ± 616	9186 ± 955**	7469 ± 572**	10694 ± 1329**	0,0001

Среднее значение ± среднеквадратическая погрешность

P значения показывают результаты повторных измерений ANOVA с использованием смешанной модели. Также проведен анализ с помощью непарного t-критерия для каждого ночного периода в каждый темновой период (*P<0,05; **P<0,01 в сравнении с группой не-Tg/носитель).

[0118]

Таблица 2

Сравнение группы мыши APPSL-Tg/носитель и группы мыши APPSL-Tg/введение брекспипразола

	Группа APPSL-Tg/носитель (n=5)			Группа APPSL-Tg/0,01 мг/кг брекспипразола (n=6)			
Темновой период	Ночной период 1	Ночной период 2	Ночной период 3	Ночной период 1	Ночной период 2	Ночной период 3	Значение P
III (3:00-7:00)	9186 ± 955	7469 ± 572	10694 ± 1329	7256 ± 774	6466 ± 707	4928 ± 483**	0,049

Группа APPSL-Tg/0,03 мг/кг брекспипразола (n=5)				
Темновой период	Ночной период 1	Ночной период 2	Ночной период 3	Значение P
III(3:00–7:00)	6014±1468	5443±1126	6845±1554#	0,050
Среднее значение ± среднеквадратическая погрешность				

P значения показывают результаты критерия Даннета на основании повторных измерений ANOVA с использованием смешанной модели. Также проведен анализ с помощью критерия Даннета для каждого ночного периода (**P<0,01, #P=0,068 в сравнении с группой APPSL-Tg/носитель).

[0119] До настоящего момента в отношении произвольной локомоторной активности модели APP-Tg мыши за цикл чередования света и темноты 12 часов/12 часов у Vloeberghs et al. отмечалось, что произвольная локомоторная активность в темновой период активируется по мере старения (Eur J Neurosci. 2004; 10:2757–66). У мышей APPSL-Tg, использованных в настоящем изобретении, также проявилось значительное повышение произвольной локомоторной активности в фазе II и фазе III по сравнению с группой не-Tg (фаза II: P<0,05; фаза III: P<0,01). Кроме того, для каждой ночи в каждый темновой период произвольная локомоторная активность значительно повысилась в ночной период 3, фазу II темнового периода (P<0,05) или в фазу III ночных периодов 1–3 (P<0,01) (таблица 1).

[0120] Брекспипразол вводили мыши APPSL-Tg непосредственно перед темновым периодом (17:30–18:30) при дозе 0,01 и 0,03 мг/кг, и начинали проводить измерение произвольной локомоторной активности. Брекспипразол вводили при равном количестве времени на сутки 2 и сутки 3, и продолжали измерять произвольную локомоторную активность. В результате, в группе с 0,01 мг/кг и группе с 0,03 мг/кг произвольная локомоторная активность была значительно подавлена в фазу III темнового периода по сравнению с группой носителя (группа с 0,01 мг/кг: P<0,05; группа 0,03 мг/кг: P=0,050). Кроме того, для каждого ночного периода в фазу III темнового периода при 0,01 мг/кг брекспипразола

произвольная локомоторная активность была значительно подавлена в ночной период 3 ($P < 0,01$, таблица 2). Кроме того, при 0,03 мг/кг брекспипразола также была продемонстрирована тенденция к подавлению в ночной период 3 ($P = 0,068$, таблица 2). С другой стороны, у мыши не-Tg брекспипразол не снижал произвольную локомоторную активность в темновой период.

[0121] На основании вышеуказанных результатов выяснили, что брекспипразол может подавлять даже при низкой дозе аномальное поведение в ночное время модели мыши с AD с генетической мутацией APP.

[0122] Пример 2

1) Тест «чужак-резидент» (исследование симптомов импульсивности)

Животное: мышей Tg2576 (самцов) со «шведской» APP мутацией (K670N, M671L), и мышей не-Tg (самцов) с отсутствием такой же генетической мутации в качестве контроля приобретали у Taconic, и разводили до достижения возраста 5-6-месяцев. Во время размножения применяли изолированное помещение.

Способ измерения: Для эксперимента использовали мышь Tg2576 или не-Tg [«резидент»] и A/J мышь [«чужак»], у которой почти отсутствовала агрессия. Резидент осваивал достаточную территорию в изолированном помещении в течение 14 суток. После этого чужака помещали в клетку резидента и наблюдали агрессивное поведение в течение 10 минут. В качестве агрессивного поведения отмечали кусание, и измеряли время, необходимое для первого укуса, и общее количество укусов в течение 10 минут. Измерение проводили в пределах фазы 1 темнового периода (4 часа), когда степень локомоторной активности мыши является наиболее высокой.

[0123] 2) Подтверждение агрессии с помощью предварительного теста

Tg2576 (48 мышей) и не-Tg мыши (10 мышей) предварительно подвергали тесту «чужак-резидент», и подтверждали агрессию мыши Tg2576. Пять мышей Tg2576, у которых отсутствовала агрессия, исключали, и для теста использовали 43 мышей.

[0124] 3) Группирование мышей Tg2576 и установление дозы

Мышей разделяли на 3 группы таким образом, чтобы среднее и дисперсия были равны, с использованием времени, необходимого для первого нападения и общего количества укусов в течение 10 минут, которое получали в предварительном тесте, в качестве показателей (в целом 43 мышей).

Группа 1: 15 мышей Tg2576/носитель

Группа 2: 14 мышей Tg2576/0,01 мг/кг брекспипразола (ОРС-34712)

Группа 3: 14 мышей Tg2576/0,03 мг/кг брекспипразола (ОРС-34712)

[0125] 4) Получение лекарственного средства и способ введения

Брекспипразол растворяли в дистиллированной воде, содержащей 5% гуммиарабика, для группы носителя использовали дистиллированную воду с 5% гуммиарабиком и перорально вводили каждой мыши.

[0126] 5) Время введения

Брекспипразол и носитель вводили за 1 час до начала испытания.

[0127] 6) Статистический анализ

При испытании установили 5% уровень значимости. В качестве статистического программного обеспечения использовали SAS (R9.1, SAS Institute Japan Ltd.). Для подтверждения активизированной агрессии мыши Tg2576, проводили анализ с помощью критерия суммы рангов Уилкоксона по сравнению с мышью не-Tg. В отношении эффекта подавления агрессии посредством введения брекспипразола, для анализа применяли критерий множественных сравнений Ширли-Уильямса с использованием следующих комбинаций.

i) Группа мыши Tg2576/носитель и группа мыши Tg2576/0,01 мг/кг введение брекспипразола

ii) Группа мыши Tg2576/носитель и группа мыши Tg2576/0,03 мг/кг введение брекспипразола

[0128] 7) Результаты

Результаты испытания показаны на фиг.1 и фиг.2.

[0129] До настоящего момента у Alexander et al. был

представлен отчет в отношении агрессии мыши Tg2576, активизации агрессии посредством использования теста «чужак-резидент» (Behavioural Brain Research 2011; 216:77-83). Мышь Tg2576, использованную в настоящем изобретении, также оценивали с помощью теста «чужак-резидент». В результате, время, необходимое для первого укуса, значительно сократилось по сравнению с группой не-Tg (фиг.1a, $P < 0,05$, согласно критерию суммы рангов Уилкоксона). Кроме того, анализировали общее количество укусов в течение 10 минут. В результате, мышь Tg2576 показала значительное увеличение количества укусов (фиг.1b, $P < 0,01$, согласно критерию суммы рангов Уилкоксона). Таким образом, эффект подавления агрессии с помощью брекспипразола непрерывно исследовали с использованием Tg2576 мыши, демонстрирующей однозначную активизацию агрессивного поведения.

[0130] Брекспипразол вводили мыши Tg2576 в дозах 0,01 и 0,03 мг/кг за 1 час до начала проведения теста «чужак-резидент», и исследовали эффект подавления агрессии брекспипразола. На основании результатов измерений анализировали время, необходимое для первого укуса. В результате, время, необходимое для первого укуса, значительно увеличилось в группе с 0,03 мг/кг по сравнению с группой носителя (фиг. 2a, группа носителя в сравнении с группой с 0,03 мг/кг: $*P < 0,05$, согласно критерию множественных сравнений Ширли-Уильямса). С помощью такого же теста анализировали количество укусов. В результате, мышь Tg2576, которой вводили 0,03 мг/кг брекспипразола, демонстрировала тенденцию к уменьшению количества укусов по сравнению с группой носителя (фиг. 2b, группа носителя по сравнению с группой с 0,03 мг/кг: $P = 0,0709$).

[0131] На основании вышеуказанных результатов выяснили, что брекспипразол может подавлять агрессию при агрессивном поведении модели мыши с AD с генетической мутацией APP.

[0132] Пример 3

Подавление поведенческих и психотических симптомов с помощью брекспипразола можно оценивать посредством измерения циркадного ритма локомоторной активности, проведенного в

примере 1, и теста «чужак-резидент», проведенного в примере 2, и оценочных исследований общего поведения (теста приподнятого крестообразного лабиринта, теста принудительного плавания, теста подвешивания за хвост, теста темно-светлой камеры, теста поведения на закапывание стеклянных шариков, теста на реакцию избегания обрыва), посредством использования новой модели трансгенной мыши, экспрессирующей мутантный P123H β -синуклеин.

[0133] Пример 4

Принимая во внимание симптомы импульсивности мыши с точечной мутацией Disc1 L100P, подавление симптомов импульсивности с помощью брекспипразола можно оценивать посредством проведения измерения циркадного ритма локомоторной активности в примере 1 и теста «чужак-резидент» в примере 2 и оценочных исследований общего поведения (теста приподнятого крестообразного лабиринта, теста принудительного плавания, теста подвешивания за хвост, теста темно-светлой камеры, теста поведения на закапывание стеклянных шариков, теста на реакцию избегания обрыва).

[0134] Пример 5

Многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое двойное слепое исследование для проверки эффекта лечения, безопасности и переносимости брекспипразола (OPC-34712) в лечении индивидуумов с тревожным возбуждением, связанным с деменцией альцгеймеровского типа.

[0135] Метод испытания

Были зарегистрированы пациенты в возрасте от 55 до 90 лет с поставленным диагнозом болезни Альцгеймера согласно критериям болезни Альцгеймера Национального института неврологических неинфекционных расстройств и инсульта и Ассоциации болезни Альцгеймера и относящихся к ней расстройств (NINCDS-ADRDA), с показателем по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) от 5 до 22, и с показателем ≥ 4 по пункту тревожного возбуждения/агрессии версии опросника для оценки нейропсихиатрического состояния в лечебно-реабилитационном центре (NPI-NH). Испытание состоит из непрерывного 12-

недельного периода лечения двойным слепым методом. Индивидуумов относили к одной из следующих групп.

- Плацебо
- Брекспипразол 0,5 мг (титрованный до уровня от 0,25 мг/сутки до 0,5 мг/сутки)
- Брекспипразол 1 мг (титрованный до уровня от 0,25 мг/сутки до 1 мг/сутки)
- Брекспипразол 2 мг (титрованный до уровня от 0,25 мг/сутки до 2 мг/сутки)

[0136] Способ оценки

Конечным критерием являлась оценка эффективности, безопасности и переносимости брекспипразола посредством сравнения тревожного возбуждения, связанного с деменцией альцгеймеровского типа, в группах с брекспипразолом и группе плацебо с момента отбора пациентов до конечных суток периода проведения испытания (неделя 12).

[0137] Для оценки эффективности использовали изменение в опроснике Коген-Мансфилд для возбуждения (CMAI), шкалу общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S), дополнительную шкалу CMAI, оценку NPI-NH (общую, дополнительную шкалу психотического расстройства или индивидуальный пункт), шкалу общего клинического впечатления об улучшении (CGI-I) и шкалу общего клинического впечатления (CGI-E).

[0138] Посредством вышеизложенного можно оценивать подавление поведенческих и психотических симптомов, связанных с болезнью Альцгеймера, с помощью брекспипразола, и безопасность и переносимость брекспипразола.

[0139] Пример 6

1) Измерение употребления алкоголя посредством метода ограниченного доступа

Способ оценки: Импульсивное поведение с тягой к алкоголю оценивали следующим образом в соответствии со способом, описанным у Sinclair et al. (Alcohol 1992; 9:441-44 и Alcohol & Alcoholism 2001; 36:2-10). Сначала крысе разновидности Вистар (самцу) позволяли свободно употреблять 10% водный раствор этанола и водопроводную воду в течение нескольких недель в

изолированном помещении. После стабилизации употребления этанола каждым животным, начинали проводить метод ограниченного доступа, позволяющий употребление этанола исключительно в течение 1 часа в сутки, и употребление этанола в течение 1 часа измеряли каждые сутки. Употребление этанола рассчитывали на основании результатов измерения массы бутылки для водообеспечения, наполненной 10% водным раствором этанола, непосредственно перед началом метода ограниченного доступа и непосредственно после его завершения. Использовали животное, которое показывало более 0,4 г/кг/час в отношении 100% этанола в качестве среднего употребления этанола при методе ограниченного доступа в течение 4 суток непосредственно перед оценкой лекарственного средства. Метод ограниченного доступа проводили в период 9:00 до полудня – 12:00 после полудня.

[0140] 2) Получение лекарственного средства и способ введения

Брексипразол суспендировали в дистиллированной воде, содержащей 5% гуммиарабика. Лекарственное средство перорально вводили каждой крысе один раз в сутки 1 час перед началом метода ограниченного доступа в течение 4 суток.

[0141] 3) Количество животных и установление дозы

Использовали пять крыс. Выбранная доза брексипразола составляла 0,1 мг/кг, она не оказывает влияния на произвольную локомоторную активность крысы разновидности Вистар (неуказанные данные) в новой окружающей среде.

[0142] 4) Статистический анализ

При испытании устанавливали 5% уровень значимости. В качестве статистического программного обеспечения использовали SAS (R9.3, SAS Institute Japan Ltd.). С помощью двухстороннего парного t-критерия анализировали среднее употребление этанола при методе ограниченного доступа в течение 4 суток непосредственно перед проведением оценки лекарственного средства и среднее употребление этанола при методе ограниченного доступа в течение 4 суток после введения лекарственного средства.

[0143] 5) Результаты

Результаты испытания показаны на фиг.3.

[0144] Крысе со средним употреблением этанола, составляющим 0,4 г/кг/час, при методе ограниченного доступа в течение 4 суток непосредственно перед проведением оценки лекарственного средства вводили дозу 0,1 мг/кг брекспипразола за один час до этого в течение 4 суток, и рассчитывали среднее употребление этанола при методе ограниченного доступа. В результате, подтвердилось, что брекспипразол показывает статистически значимое подавление употребления этанола. При индивидуальном наблюдении все крысы показали снижение употребления этанола.

[0145] На основании вышеуказанных результатов выяснили, что брекспипразол может подавлять импульсивное употребление этанола крысой разновидности Вистар при низкой дозе при методе ограниченного доступа до 10% водного раствора этанола. Ввиду того, что есть отчеты о клиническом подтверждении подавления импульсивного проявления употребления алкоголя у алкоголезависимых пациентов и способствования контролю употребления алкоголя налмефеном, то его эффект замечен в системе оценки (Alcohol & Alcoholism 2001;36:2-10), брекспипразол также подавляет проявления импульсивного употребления алкоголя алкоголезависимых пациентов.

[0146] Пример 7

1) Оценка модели активации нерва мышцы с c-fos-GFP (клеточным онкогеном зеленого флуоресцентного белка вируса остеосаркомы FBJ)

Способ измерения: c-fos является косвенным маркером активности нейрона, который экспрессируется при активации нервной клетки. С использованием трансгенной мыши, в которую вводили ген зеленого флуоресцентного белка (GFP) после промотора гена c-fos (мышь с c-fos-GFP), измеряли модель активации нерва в головном мозге. Вводили брекспипразол или носитель, и спустя 3 часа выделяли головной мозг. Сигналы GFP из серийных срезов всего головного мозга сохраняли в компьютере с использованием двупротоновой микроскопии и, после трехмерной

реконструкции, проводили количественный анализ моделей активации нерва группы с брекспипразолом (ОРС-34712) и группы носителя с использованием информации карты головного мозга.

[0147] 2) Получение лекарственного средства и способ введения

Брекспипразол суспендировали в дистиллированной воде, содержащей 5% гуммиарабика, и перорально вводили мышам с c-fos-GFP.

3) Количество мышей и установление дозы

Использовали от пяти до семи крыс. Доза брекспипразола составляла 0,3 и 1 мг/кг.

[0148] 4) Статистический анализ

При испытании установили 5% уровень значимости. При сравнении между группами в каждой области головного мозга проводили критерий множественных сравнений Тьюки.

[0149] 5) Результаты

Результаты испытания показаны на фиг.4. Область со значительным повышением сигнала GFP по отношению к группе носителя представлена белым цветом.

[0150] Брекспипразол значительно повышает сигнал GFP белка в префронтальной коре головного мозга (АСА: передняя поясная область, PL: прелимбическая область, IL: инфраламбическая область) при 0,3 и 1 мг/кг.

[0151] С помощью вышеуказанных результатов подтвердили, что брекспипразол активирует нервные клетки в префронтальной коре головного мозга.

Промышленная применимость

[0152] Брекспипразол или его соль пригодны в качестве средства для профилактики и/или лечения психотических симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием, или симптомов импульсивности, связанных с психическим заболеванием.

[0153] Эта заявка основана на предварительной патентной заявке США № 61/718305 и 61/782467, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Средство для профилактики и/или лечения симптомов импульсивности, связанных с деменцией, содержащее 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)бутокси]-1Н-хинолин-2-он или его соль в качестве активного ингредиента.

2. Средство для профилактики и/или лечения по п.1, где деменция выбрана из группы, состоящей из деменции альцгеймеровского типа, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции, цереброваскулярной деменции, деменции по паркинсоновскому типу и болезни Хантингтона.

3. Средство для профилактики и/или лечения по п.2, где деменция представляет собой деменцию альцгеймеровского типа.

4. Средство для профилактики и/или лечения по любому из пп.1-3, где симптомом импульсивности является тревожное возбуждение.

5. Средство для профилактики и/или лечения по любому из пп.1-4, предназначенное для лечения пациента, когда общедоступное терапевтическое средство для лечения деменции не может оказать достаточного эффекта на симптомы импульсивности, связанные с деменцией.

6. Средство для профилактики и/или лечения по п.5, в котором общедоступным терапевтическим средством для лечения деменции является донепезил, галантамин, ривастигмин или мемантин или их соль.

7. Применение 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)бутокси]-1Н-хинолин-2-он или его соли для получения средства для профилактики и/или лечения симптомов импульсивности, связанных с деменцией.

8. Применение по п.7, где деменция выбрана из группы, состоящей из деменции альцгеймеровского типа, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции, цереброваскулярной деменции, деменции по паркинсоновскому типу и болезни Хантингтона.

9. Применение по п.8, где деменция представляет собой деменцию альцгеймеровского типа.

10. Применение по любому из пп.7-9, где симптомом импульсивности является тревожное возбуждение.

11. Применение по любому из пп.7-10, где средство для профилактики и/или лечения симптомов импульсивности, связанных с деменцией, применяется для лечения пациента, когда общедоступное терапевтическое средство для лечения деменции не может оказать достаточного эффекта на симптомы импульсивности, связанные с деменцией.

12. Применение по п.11, где общедоступным терапевтическим средством для лечения деменции является донепезил, галантамин, ривастигмин или мемантин или их соль.

13. Фармацевтическая композиция, предназначенная для профилактики и/или лечения симптомов импульсивности, связанных с деменцией, которая содержит 7-[4-(4-бензо [b] тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил) бутокси]-1Н-хинолин-2-он или его соль в качестве активного ингредиента.

14. Фармацевтическая композиция по п.13, где деменция выбрана из группы, состоящей из деменции альцгеймеровского типа, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции, цереброваскулярной деменции, деменции по паркинсоновскому типу и болезни Хантингтона.

15. Фармацевтическая композиция по п.14, где деменция представляет собой деменцию альцгеймеровского типа.

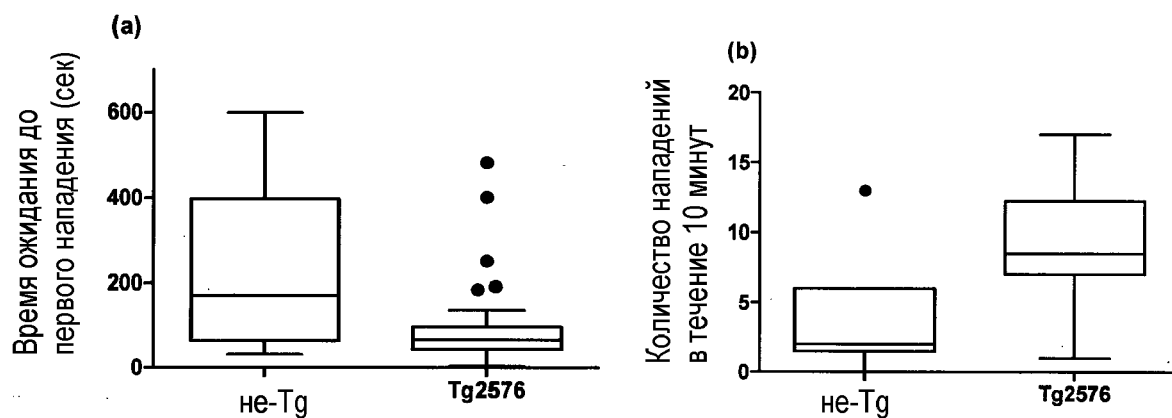
16. Фармацевтическая композиция по любому из пп.13-15, где симптомом импульсивности является тревожное возбуждение.

17. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 13-16, предназначенная для лечения пациента, когда общедоступное терапевтическое средство для лечения деменции не может оказать достаточного эффекта на симптомы импульсивности, связанные с деменцией.

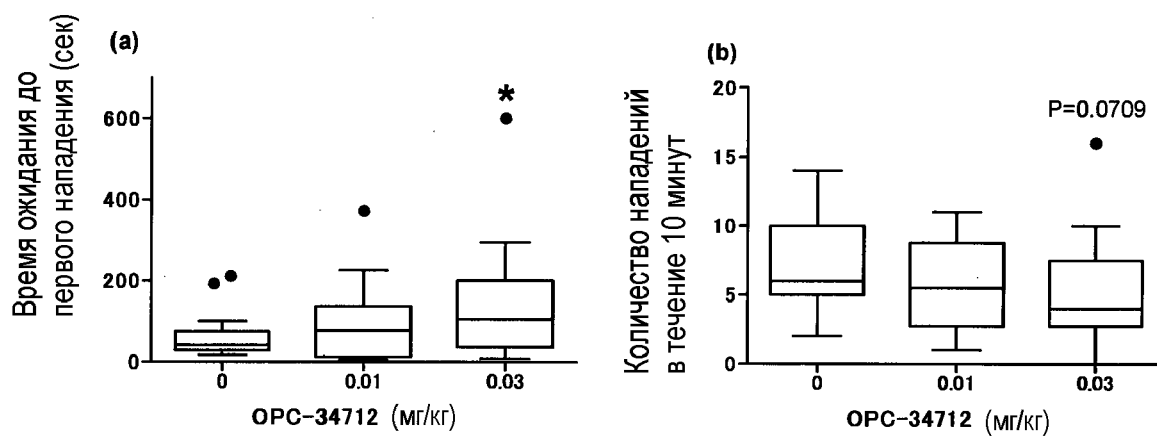
18. Фармацевтическая композиция по п.17, где общедоступным терапевтическим средством для лечения деменции является донепезил, галантамин, ривастигмин или мемантин или их соль.

По доверенности

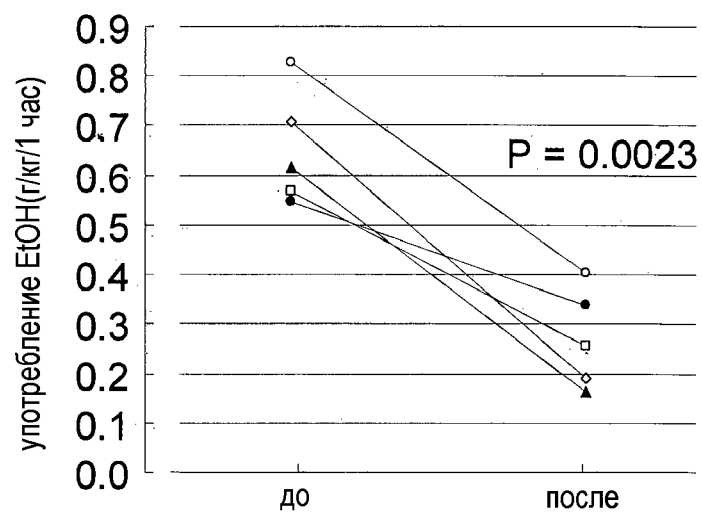
Фиг. 1



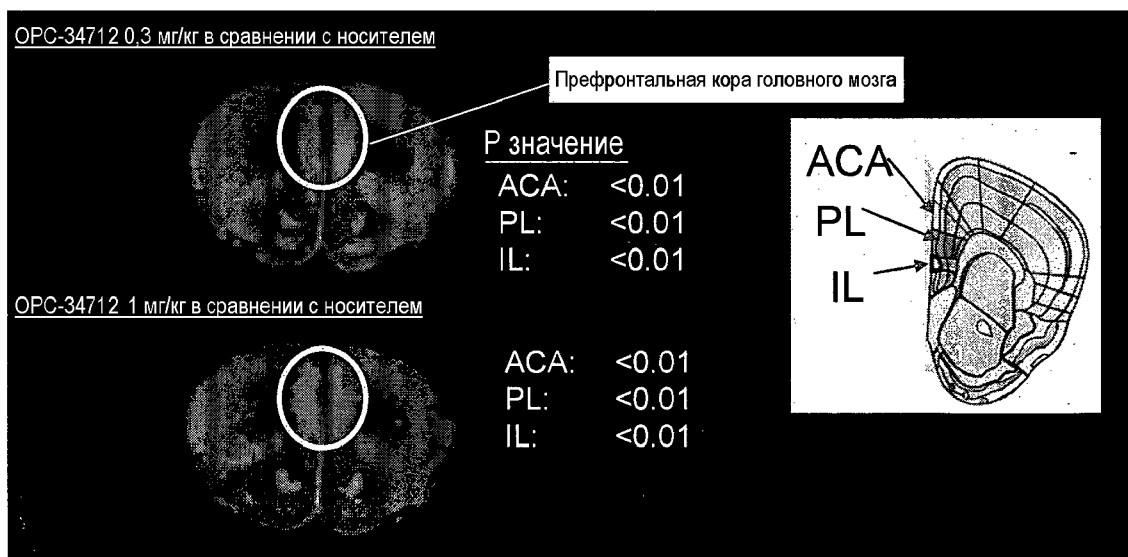
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 092075	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/JP2013/079480	International filing date (<i>day/month/year</i>) 24 October 2013 (24-10-2013)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 25 October 2012 (25-10-2012)
Applicant OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒

the international application in the language in which it was filed

☐

a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐

This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐

With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐

Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐

Unity of invention is lacking (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

☒

the text is approved as submitted by the applicant

☐

the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒

the text is approved as submitted by the applicant

☐

the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 2

☐

as suggested by the applicant

☒

as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

☐

as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐

none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/JP2013/079480

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/496

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/112464 A1 (OTSUKA PHARM CO LTD) 26 October 2006 (2006-10-26) claims 7,9-11; example 1 page 43, line 22 - page 45, line 9 -----	1-51
X	WO 2012/137971 A1 (OTSUKA PHARMA CO LTD [JP]; HIROSE TSUYOSHI [JP]; MAEDA KENJI [JP]; KIK) 11 October 2012 (2012-10-11) abstract; claims 1,19-22,25-30 -----	1-51



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 January 2014

Date of mailing of the international search report

31/01/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Madalinska, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/JP2013/079480

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006112464	A1	26-10-2006	AR 053577 A1 09-05-2007
		AU 2006237905 A1 26-10-2006	
		BR PI0609785 A2 27-04-2010	
		CA 2602247 A1 26-10-2006	
		CN 101155804 A 02-04-2008	
		DK 1869025 T3 04-04-2011	
		EP 1869025 A1 26-12-2007	
		ES 2358631 T3 12-05-2011	
		HK 1112236 A1 09-08-2013	
		KR 20080002817 A 04-01-2008	
		MY 142746 A 31-12-2010	
		PT 1869025 E 04-02-2011	
		SI 1869025 T1 29-04-2011	
		TW I320783 B 21-02-2010	
		US 2011152286 A1 23-06-2011	
		US 2013158044 A1 20-06-2013	
		WO 2006112464 A1 26-10-2006	
		ZA 200708686 A 28-01-2009	

WO 2012137971	A1	11-10-2012	AR 085840 A1 30-10-2013
		AU 2012240864 A1 07-11-2013	
		CA 2832157 A1 11-10-2012	
		EP 2694043 A1 12-02-2014	
		SG 193468 A1 30-10-2013	
		TW 201311242 A 16-03-2013	
		WO 2012137971 A1 11-10-2012	
