



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 101322

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2009 13519	(72) Винахідник(и): Ласловскі Іштван (HU), Немет Дьйордь (HU), Андор Дьйордь (HU)
(22) Дата подання заявки:	19.05.2008	(73) Власник(и): РІХТЕР ГЕДЕОН НІРТ., Gyomroi ut 19-21, H-1103 Budapest, Hungary (HU)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.03.2013	(74) Представник: Міхашина Людмила Михайлівна, реєстр. №14
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	P0700369	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2005/012266 A, 10.02.2005 WO 03/029233 A, 10.04.2003
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	24.05.2007	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	HU	
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.02.2010, Бюл.№ 3	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.03.2013, Бюл.№ 6	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/HU2008/000051, 19.05.2008	

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

(57) Реферат:

Даний винахід належить до застосування транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїлциклогексиламіну та/або його солей, та/або гідратів, та/або сольватів, та/або поліморфів для приготування лікарського засобу для лікування шизофренії.

UA 101322 C2

Галузь техніки, до якої належить винахід

Дійсний винахід відноситься до похідних (тіо)-карбамоїл-циклогексану, зокрема, транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну, і їх фармацевтично прийнятних солей у виготовленні лікарського засобу для лікування шизофренії.

Крім того, дійсний винахід відноситься до лікування шизофренії за допомогою застосування похідних (тіо)-карбамоїл-циклогексану, зокрема, транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну, і їх фармацевтично прийнятних солей.

Рівень техніки

Шизофренія являє собою інвалідизуючий психічний розлад, який триває все життя, з поширеністю по всьому світі приблизно 1 %, включаючи 3,2 мільйони американців (див., наприклад, National Institute of Mental Health, Schizophrenia, <http://www.nimh.nih.gov/healthinformation/schizophreniamenu.cfm> 2006; Mueser and McGurk, Lancet 2004; 363:2063-72, 2004). Захворювання звичайно виявляється в пубертатному або в ранньому зрілому віці; основні симптоми підрозділяють на три групи - позитивні симптоми, такі як манії і галюцинації, негативні симптоми, такі як втрата потягу і соціальна самоізоляція, і когнітивні симптоми, такі як проблеми з увагою і пам'яттю. Це приводить до соціальної і професійної дисфункції, яка неминуче впливає на родину і місце неадекватного індивідуума в суспільстві. На додаток до психіатричних симптомів, пацієнти із шизофренією в більшому ступені ризикують мати супутні захворювання, ніж населення в цілому.

Лікарська терапія антагоністами дофаміну є наріжним каменем у тактиці лікування шизофренії, як під час гострої, так і під час залишкової фази. Традиційні посібники рекомендують атипів нейрорептиків, включаючи ризперидон, оланзапін, кветіапін, зипразидон і арипіпразол, як першу лінію терапії шизофренії. Ці лікарські засоби можуть одноманітно характеризуватися їхнім подвійним механізмом дії: на додаток до антагонізму до дофамінового D₂ рецептора, вони також є ефективними інгібіторами серотонінового 5-HT_{2A} рецептора.

Поліпшені порівняно з класичними нейрорептиками, атипів нейрорептиків усе ще мають недоліки, які стосуються ефективності лікування захворювання. Зокрема, ці лікарські засоби асоціюються з частими випадками розвитку побічних ефектів (наприклад, екстрапірамідальних симптомів [EPSs] при введенні високих доз, седативного ефекту, серцевосудинних порушень, таких як подовження комплексу QT, гематологічних змін, впливів на сексуальну функцію, збільшення маси тіла, метаболічних порушень). Крім того, залишається високою стійкість до лікування у 10 %-30 % пацієнтів, що мають невелику або відсутність відповіді на традиційну терапію загальнодоступними нейрорептиками, і на додаток у 30 % пацієнтів має місце тільки часткова відповідь на лікування (див., наприклад, Lehman et al., Am. J. Psychiatry, 161(2 Suppl), 1-56, 2004). Це приводить до експериментального застосування в загальній клінічній практиці одночасного призначення декількох атипів нейрорептиків у високих дозах і до сполучення з іншими психотропними лікарськими засобами (див., наприклад, Zink et al., Eur. Psychiatry, 19:56-58, 2004; Stahl and Grady, Curr. Med. Chem., 11, 313-27, 2004).

Відповідно до посібника American Psychiatric Association по лікуванню шизофренії, 60 %-70 % пацієнтів переносять рецидив протягом 1 року при відсутності підтримуючої терапії і майже у 90 % трапляється рецидив протягом 2 років (див., наприклад, Lehman et al., Am. J. Psychiatry, 161(2 Suppl), 1-56, 2004).

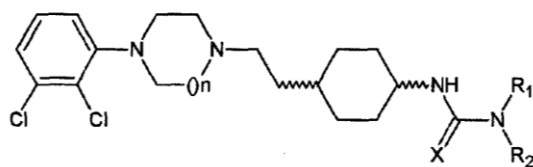
У підсумку, дотепер існує велика незадоволена потреба в лікарських засобах для лікування шизофренії і потрібно багато зусиль для ідентифікації і розробки удосконалених нейрорептичних агентів.

Для цього, дофаміновий D₃-рецептор виступає як можлива мішень для нейрорептичного засобу. Ця стратегія заснована на розподілі в головному мозку і передбачуваній ролі D₃-рецепторів, які мають найбільше скупчення в нижній частині смугастого тіла (див., наприклад, Gurevich and Joyce, Neuropsychopharmacology, 20, 60-80, 1999), одному з головних вогнищ порушень у патології захворювання. Дофамінові D₃-рецептори беруть участь у регуляції рухової активності (див., наприклад, Shafer and Levant, Psychopharmacology (Berl), 135, 1-1, 1998) і когнітивної функції (див., наприклад, Ukai et al., Eur. J. Pharmacol., 324, 147-51, 1997; Smith et al., Pharmacol. Biochem. Behav., 63, 201-11, 1999). Селективні антагоністи рецептора модулювали або навіть припиняли рухові порушення (катаlepsію), викликані D₂-антагоністами (див., наприклад, Millan et al., Eur. J. Pharmacol., 321, R7-9, 1997; Gyertyan et al., [реферат]. Int. J. Neuropsychopharmacol., 5 Suppl. 1, 174, 2002), у моделях на гризунах і не викликали побічні ефекти на рухову активність або підвищували рівні пролактину при прийомі як самостійної терапії (див., наприклад, Reavill et al., A. J. Pharmacol. Exp. Ther., 294, 1154-65, 2000; Millan et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 293, 1063-73, 2000). Це припускає значно знижену схильність до розвитку екстрапірамідальних побічних ефектів. Антагоністи D₃-рецепторів показали виражені

когнітивні недостатності, викликані різними агентами у гризунів (див., наприклад, Sigala et al., Eur. J. Pharmacol., 336, 107-12, 1997; Laszy et al., Psychopharmacology (Berl), 179, 567-75, 2005) і приматів, що наводить на думку про можливість перспективного підходу до лікування когнітивних порушень при шизофренії. Антагоністи дофамінових D₃-рецепторів підвищують рухову активність тварин у звичних середовищах (див., наприклад, Waters et al., J. Neural. Transm. Gen. Sect, 98, 39-55, 1994; Sautel et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 275, 1239-46, 1995; Gyertyan and Saghy, Behav. Pharmacol., 15, 253-62, 2004). Цей ефект активації може бути доказом ефективності проти негативних симптомів захворювання.

Однак, недолік ефективності селективних D₃-антагоністів у різних експериментальних моделях, що використовуються дотепер для оцінки (human) нейролептичної дії щодо людини, наводить на думку, що "чисті" D₃-антагоністи самі по собі можуть не володіти досить сильною антипсихотичною дією для виправдання клінічного прояву. Було показано, що для досягнення клінічної антипсихотичної дії необхідна приблизно 60 %-80 % зайнятість дофамінових D₂-рецепторів (див., наприклад, Nyberg et al., Br. J. Psychiatry. Suppl., (29), 40-4, May 1996; Seeman, Clin. Neurosci. Res., 1, 53-60, 2001). Цей останній феномен забезпечує підставу для переконання, що D₂-антагонізм є головним для антипсихотичної дії. Таким чином, припускаємо, що додавання D₃-антагонізму до D₂-антагонізму може бути явною перевагою перед існуючими нейролептиками при лікуванні шизофренії, а саме, через відсутність екстрапірамідальних симптомів (EPSs), підвищеного когнітивного потенціалу і посиленої дії на негативні симптоми.

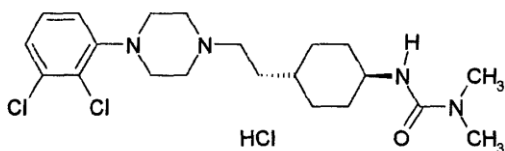
Патент США № 2006/0229297 описує похідні (тіо)-карбамоїл-циклогексану, що являють собою переважні ліганди дофамінових D₃ і D₂-рецепторів, які мають формулу (I):



(I)

де R₁, R₂, X і n - як у ньому описано.

Угорська патентна заявка № P0700339 описує солі транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну. Одна конкретна сполука, описана в ній, являє собою гідрохлорид транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну, який також відомий як гідрохлорид транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметил-сечовини, структурна формула якого представлена нижче:



Ці похідні (тіо)-карбамоїл-циклогексану є активними при пероральному застосуванні і дуже сильними антагоністами дофамінових D₃/D₂-рецепторів, причому вони зв'язуються в значно більшому ступені з D₃, ніж D₂-рецепторами. Антагонізм до D₃-рецепторів на порядок вище, ніж до D₂-рецепторів, що перешкоджає розвитку деяких екстрапірамідальних побічних ефектів, викликаних дією антагоністів D₂-рецепторів. На додаток до підвищеної відносної спорідненості дофамінових D₃- до D₂-рецепторів, наприклад, гідрохлорид транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну має низьку активність на інших рецепторних сайтах, таких як 5-HT_{2C}, гістаміновому H₁ і адренергічному рецепторних сайтах, що мають більш низький потенціал для побічних ефектів, таких як EPSs і збільшення маси тіла.

Отже, спостерігається існуюча і постійна потреба в ефективному лікуванні симптомів шизофренії і когнітивних ефектів, пов'язаних із шизофренією, яке не супроводжується побічними ефектами, пов'язаними з традиційними способами лікування.

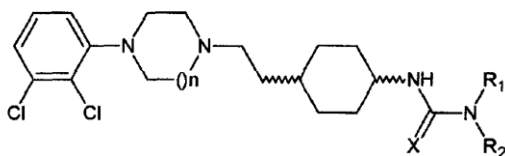
Розкриття винаходу

Дійсний винахід відноситься до застосування похідних (тіо)-карбамоїл-циклогексану формули (I), особливо, транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну, і їх фармацевтично прийнятних солей у виробництві лікарського засобу для лікування шизофренії. Крім того, дійсний винахід відноситься до лікування шизофренії за допомогою застосування похідних (тіо)-карбамоїл-циклогексану

формули (I), зокрема, транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну, і їх фармацевтично прийнятних солей.

Здійснення винаходу

Дійсний винахід відноситься до застосування похідних (тіо)-карбамоїл-циклогексану формули (I):



(I)

де

R_1 і R_2 кожний, незалежно являє собою водень, алкіл, алкеніл, арил, циклоалкіл, ароїл, або R_1 і R_2 утворюють гетероциклічне кільце із сусіднім атомом азоту;

X являє собою O або S;

$n = 1$ або 2 ;

та/або їх геометричних ізомерів та/або стереоізомерів та/або діастереоізомерів та/або солей та/або гідратів та/або сольватів та/або поліморфів у виробництві лікарського засобу для лікування шизофренії.

У деяких втіленнях, якщо R_1 та/або R_2 являють собою алкіл, то цей алкіл являє собою заміщений або незаміщений насичений вуглеводневий радикал, що може бути нерозгалуженим або розгалуженим і містить 1-6 атомів вуглецю (зокрема, 1-4 атоми вуглецю), і необов'язково заміщений однією або більше C_{1-6} алкоксикарбонільною, арильною (наприклад, фенільною) або (C_{1-6} алкоксикарбоніл)- C_{1-6} алкільною групами або їх комбінації.

У додаткових втіленнях, R_1 і R_2 утворюють гетероциклічне кільце із сусіднім атомом азоту, яке може бути насиченим або ненасиченим, необов'язково заміщеним, моноциклічним або біциклічним кільцем, яке може містити додаткові гетероатоми, обрані з O, N або S. Наприклад, гетероциклічне кільце може бути піролідиновим, піперазиновим, піперидином або морфоліновим.

У додаткових втіленнях, якщо R_1 та/або R_2 являє собою алкеніл, то цей алкеніл може мати 2-7 атомів вуглецю і 1-3 подвійних зв'язків.

У додаткових втіленнях, якщо R_1 та/або R_2 являє собою арил, то цей арил може бути обраний з необов'язково заміщеного моно-, бі- або трициклічного арилу, такого як, але не обмежуючись, феніл, нафтил, фторноніл або антрахіноніл (наприклад, феніл або нафтил). Арильна функціональна група може бути заміщена одним або більше C_{1-6} алкокси, трифтор- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкоксикарбонілом, C_{1-6} алканойлом, арилом, C_{1-6} алкілтію, галогеном, ціано групами або їх комбінаціями.

У додаткових втіленнях, якщо R_1 та/або R_2 являє собою циклоалкіл, то цей циклоалкіл може вибиратися з необов'язково заміщеної моно-, бі- або трициклічної циклоалкільної групи, такої як циклогексил або адамантил.

У додаткових втіленнях, якщо R_1 та/або R_2 являє собою ароїл, то ця арильна функціональна група є тією ж, що описана вище, наприклад, фенільною.

Фармацевтично прийнятні солі включають такі солі, які отримані за участю в реакції основної сполуки, що функціонує як основа разом з неорганічною або органічною кислотою до утворення солі, наприклад, солі соляної кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти, метансульфонової кислоти, камфорсульфокислоти, щавлевої кислоти, малеїнової кислоти, бурштинової кислоти, лимонної кислоти, мурашиної кислоти, бромистоводневої кислоти, бензойної кислоти, винної кислоти, фумарової кислоти, саліцилової кислоти, мигдальної кислоти і карбонової кислоти. Фармацевтично прийнятні солі також включають такі солі, у яких основна сполука функціонує як кислота і взаємодіє з відповідною основою з утворенням, наприклад, солей натрію, калію, кальцію, магнію, амонію і холіну. Для фахівця в даній галузі буде зрозуміло, що солі приєднання кислот заявлених сполук можуть бути отримані при взаємодії сполук з підходящою неорганічною або органічною кислотою за допомогою будь-яких відомих методів. Альтернативно, солі лужних і лужноземельних металів можуть бути отримані при взаємодії сполук з підходящою основою за допомогою ряду відомих методів.

Далі представлені додаткові приклади кислих солей, що можуть бути отримані при взаємодії з неорганічними або органічними кислотами: ацетати, адипінати, альгіанти, цитрати, аспартати, бензоати, бензолсульфонати, бісульфати, бутирати, камфорати, диглюконати, циклопентанпропіонати, додецилсульфати, етансульфонати, глюкогептаноати,

гліцерофосфати, гемісульфати, гептаноати, гексаноати, фумарати, гідроброміди, гідройодиди, 2-гідроксietансульфонати, лактати, малеати, метансульфонати, нікотинати, 2-нафталінсульфонати, оксалати, памоати, пектинати, персульфати, 3-фенілпропіонати, пікрати, півалати, пропіонати, сукцинати, тартрати, тіоціанати, тозилати, мезилати й ундеканати.

5 В одному втіленні, фармацевтично прийнятною сіллю є хлористоводнева сіль.

Деякі сполуки, придатні для дійсного винаходу, можуть знаходитися в різних полімерних формах. З рівня техніки відомо, що поліморфізм - це здатність сполуки кристалізуватися в одній і більше різних кристалічних або "поліморфних" різновидах. Поліморф являє собою тверду кристалічну фазу сполуки, щонайменше, із двома різними розташуваннями або поліморфними формами молекули цієї сполуки у твердому стані. Поліморфні форми будь-якої конкретної сполуки визначаються однією і тією ж хімічною формулою та/або сполукою, але відрізняються за хімічною структурою, як кристалічні структури двох різних хімічних сполук. Застосування таких поліморфів входить в обсяг дійсного винаходу.

15 Деякі сполуки, придатні для дійсного винаходу, можуть знаходитися в різних сольватованих формах. Сольвати сполук винаходу також можуть утворюватися, коли молекули розчинника вбудовуються в структуру кристалічної решітки молекули сполуки під час процесу кристалізації. Наприклад, прийнятні сольвати включають гідрати, наприклад, моногідрати, дигідрати, полуторагідрати і напівгідрати. Застосування таких сольватів входить в обсяг дійсного винаходу.

20 Крім того, дійсний винахід, зокрема, відноситься до застосування транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну і його фармацевтично прийнятних солей, конкретніше, до застосування гідрохлориду транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну для виробництва лікарського засобу для лікування шизофренії.

25 Крім того, дійсний винахід відноситься до способу лікування шизофренії шляхом введення пацієнту, що потребує лікування, ефективної кількості сполуки формули (I) та/або її геометричних ізомерів та/або стереоізомерів та/або діастереоізомерів та/або солей та/або гідратів та/або сольватів та/або поліморфів як активного інгредієнта. Крім того, дійсний винахід, зокрема, відноситься до способу лікування шизофренії шляхом введення пацієнту, що потребує лікування, терапевтично ефективної кількості транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну або його фармацевтично прийнятної солі, конкретніше, терапевтично ефективної кількості гідрохлориду транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну, як активного інгредієнта.

35 У деяких втіленнях, активний інгредієнт вводиться в кількості приблизно 0,1 мг, приблизно 0,2 мг, приблизно 0,3 мг, приблизно 0,4 мг, приблизно 0,5 мг, приблизно 1 мг, приблизно 1,5 мг, приблизно 2 мг, приблизно 2,5 мг, приблизно 3 мг, приблизно 3,5 мг, приблизно 4 мг, приблизно 4,5 мг, приблизно 5 мг, приблизно 5,5 мг, приблизно 6 мг, приблизно 6,5 мг, приблизно 7 мг, приблизно 7,5 мг, приблизно 8 мг, приблизно 8,5 мг, приблизно 9 мг, приблизно 9,5 мг, приблизно 10 мг, приблизно 10,5 мг, приблизно 11 мг, приблизно 11,5 мг або приблизно 12 мг. В інших втіленнях, активний інгредієнт вводиться в кількості, що коливається між будь-якими двома цими кількостями дозувань. Наприклад, в одному втіленні, активний інгредієнт вводиться в кількості приблизно 1,5-4,5 мг. В іншому втіленні, активний інгредієнт вводиться в кількості 6-12 мг, або активний інгредієнт вводиться в кількості приблизно 0,5-12 мг.

40 У зразкових втіленнях, активний інгредієнт вводиться в кількості приблизно 0,5 мг, приблизно 1,0 мг, приблизно 1,5 мг, приблизно 3 мг, приблизно 4,5 мг, приблизно 6 мг, приблизно 9 мг або приблизно 12 мг, наприклад, у кількості приблизно 1,5 мг, приблизно 3 мг, приблизно 4,5 мг, приблизно 6 мг, приблизно 9 мг або приблизно 12 мг.

45 Бажана доза може вводиться у вигляді однієї або більше добової субдози(ах), яку приймають в підходящі інтервали часу протягом дня, або альтернативно, в однократній дозі, наприклад, для застосування вранці або ввечері. Наприклад, добова доза може бути розділена на один, на два, на три або на чотири прийоми.

Тривалість лікування може складати десятиліття, роки, місяці, тижні або дні до настання лікувального ефекту.

55 В одному втіленні, дійсний винахід відноситься до способу лікування шизофренії шляхом введення пацієнту, що потребує лікування, приблизно 0,5 мг транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну або його фармацевтично прийнятної солі.

В іншому втіленні, дійсний винахід відноситься до способу лікування шизофренії шляхом введення пацієнту, що потребує лікування, приблизно 1,0 мг транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-

піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну або його фармацевтично прийнятної солі.

В одному втіленні, дійсний винахід відноситься до способу лікування шизофренії шляхом введення пацієнту, що потребує лікування, приблизно 1,5 мг транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-
5 піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну або його фармацевтично прийнятної солі.

В іншому втіленні, дійсний винахід відноситься до способу лікування шизофренії шляхом введення пацієнту, що потребує лікування, приблизно 3 мг транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-
10 піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну або його фармацевтично прийнятної солі.

У додатковому втіленні, дійсний винахід відноситься до способу лікування шизофренії шляхом введення пацієнту, що потребує лікування, приблизно 4,5 мг транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну або його фармацевтично прийнятної солі.

У ще іншому втіленні, дійсний винахід відноситься до способу лікування шизофренії шляхом введення пацієнту, що потребує лікування, приблизно 6 мг транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-
15 піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну або його фармацевтично прийнятної солі.

В іншому втіленні, дійсний винахід відноситься до способу лікування шизофренії шляхом введення пацієнту, що потребує лікування, приблизно 9 мг транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-
20 піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну або його фармацевтично прийнятної солі.

У ще іншому втіленні, дійсний винахід відноситься до способу лікування шизофренії шляхом введення пацієнту, що потребує лікування, приблизно 12 мг транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-
25 піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну або його фармацевтично прийнятної солі.

У додаткових втіленнях активний інгредієнт, що вводиться, являє собою гідрохлорид транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну.

В одному втіленні, активний інгредієнт вводиться в одній або розділеній на два прийоми
30 добовій дозі.

В одному втіленні, введення активного інгредієнта забезпечує терапевтичні ефекти при лікуванні когнітивних симптомів шизофренії. В іншому втіленні, введення активного інгредієнта забезпечує терапевтичні ефекти при лікуванні позитивних симптомів шизофренії. У наступному втіленні, введення активного інгредієнта забезпечує терапевтичні ефекти при лікуванні
35 негативних симптомів шизофренії.

В інших втіленнях, введення забезпечує терапевтичні ефекти в лікуванні афективних симптомів шизофренії, залишкових симптомів шизофренії або шизофреноформного розладу.

Сполуки формули (I) можуть вводитися окремо або як активний інгредієнт у складі фармацевтичної композиції.

Доступні різні стандартні посилання, що описують способи приготування різних складів, що підходять для застосування сполуки за винаходом. Приклади можливих складів і препаратів містяться, наприклад, у Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (current edition); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman and Schwartz, editors), current edition, published by Marcel Dekker, Inc., а також ReMington's
45 Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (current edition).

Спосіб введення і форми лікарських речовин тісно пов'язані з терапевтичними кількостями сполук або композицій, які є бажаними й ефективними для заданого способу застосування лікарського засобу.

Підходящі лікарські форми включають, без обмеження, - це форми для перорального, ректального, сублінгвального, мукозного, назального, офтальмологічного, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, трансдермального, спінального, інтратекального, внутрішньосуглобного, внутрішньоартеріального, субарахноїдального, бронхіального, лімфатичного і внутрішньоматкового застосування, а також інші лікарські форми для системної доставки активних інгредієнтів. Кращими є сполуки, що підходять для перорального
50 застосування.

Для приготування таких фармацевтичних лікарських форм, змішують активний інгредієнт безпосередньо з фармацевтично прийнятним носієм відповідно до традиційних фармацевтичних методик, використовуваних для приготування лікарських засобів. Носій може знаходитися в різних формах залежно від виду препарату, бажаного для введення.

При виготовленні композицій у вигляді пероральної лікарської форми може використовуватися будь-яке звичайне фармацевтичне середовище. Так, для приготування рідких пероральних композицій, таких, наприклад, як суспензії, еліксири і розчини, прийнятні носії і добавки включають воду, гліколі, олії, спирти, коригенти, консерванти, барвники та ін. Для приготування твердих пероральних композицій, таких, наприклад, як порошки, капсули і таблетки, прийнятні носії і добавки включають крохмалі, цукор, розріджувачі, гранульовальні агенти, змащувальні речовини, зв'язувальні речовини, дезінтегрувальні речовини та ін. Завдяки легкості застосування, таблетки і капсули являють собою найбільш зручні пероральні стандартні лікарські форми. При необхідності, таблетки можуть містити покриття з цукру або ентросолюбільну оболонку, для нанесення яких використовуються стандартні методики.

У випадку парентеральних сполук, застосовуваний носій звичайно включає стерильну воду, хоча при цьому можуть також включатися й інші інгредієнти, наприклад, для підвищення розчинності або з метою консервації. Можуть бути також приготовлені ін'єкційні суспензії, які у цьому випадку можуть включати підходящі стабілізувальні агенти.

У деяких застосуваннях, може мати перевагу використання активного агента у "векторизованій" формі, як, наприклад, шляхом інкапсуляції активного агента в ліпосому або інше інкапсулююче середовище, або шляхом фіксації активного агента, наприклад, за допомогою ковалентного зв'язування, хелатування або асоціативної координації, на підходящій біомолекулі, яка обрана, наприклад, з білків, ліпопротеїнів, глікопротеїнів і полісахаридів.

Способи лікування за дійсним винаходом використовують сполуки, прийнятні для перорального введення, у вигляді дискретних одиниць, таких як капсули, облатки, таблетки або пастилки, причому кожна з них містить заздалегідь визначену кількість активного інгредієнта у вигляді порошку або гранул. При необхідності, може використовуватися суспензія у водній рідині або неводній рідині, така як сироп, еліксир, емульсія або рідка форма ліків.

Таблетка може бути приготовлена шляхом пресування або формування, або вологої грануляції, необов'язково з одним або більше допоміжними інгредієнтами. Пресовані таблетки можуть бути приготовлені шляхом пресування в підходящій машині, причому активна сполука знаходиться у вільно текучій формі, такий як порошок або гранули, які необов'язково змішують зі зв'язувальною речовиною, дезінтегрантом, змащувальною речовиною, інертним розріджувачем, поверхнево-активним агентом або вивільняючим агентом. Формовані таблетки, що складаються із суміші порошкоподібної активної сполуки з підходящим носієм, можуть бути приготовлені шляхом формування в підходящій машині.

Сироп може бути приготовлений шляхом додавання активної сполуки до концентрованого водного розчину цукру, наприклад, сахарози, до якого може бути також доданий будь-який допоміжний інгредієнт(и). Такий допоміжний інгредієнт(и) може включати ароматизатори, прийнятні консерванти, агенти для уповільнення кристалізації цукру й агенти для збільшення розчинності будь-якого іншого інгредієнта, такого як багатоатомний спирт, наприклад гліцерин або сорбіт.

Склади, прийнятні для парентерального введення, являють собою стерильний водний препарат активної сполуки, який переважно ізотонічний крові реципієнта (наприклад, фізіологічний сольовий розчин). Такі склади можуть включати суспендувальні агенти і загущувальні агенти, ліпосоми або інші системи мікрочастинок, які розроблені, щоб направляти сполуку до компонентів крові або одного чи більше ніж одного органу. Препарати можуть бути представлені у формі однократної дози або багаторазової дози.

Парентеральне введення може містити будь-яку підходящу форму для системної доставки або доставки безпосередньо в ЦНС. Введення може бути, наприклад, внутрішньовенним, внутрішньоартеріальним, інтратекальним, внутрішньом'язовим, підшкірним, внутрішньоочеревинним (наприклад, інтраперитонеальним) та ін., і може здійснюватися за допомогою інфузійних насосів (зовнішніх або імплантованих) або інших підходящих способів, прийнятних для бажаного способу введення.

Назальні й інші склади для введення в слизову оболонку у вигляді спрею (наприклад, інгальовані форми) можуть містити очищені водні розчини активних сполук з консервантами та ізотонічними агентами. Такі препарати переважно доводять до рН та ізотонічного стану, сумісного зі слизовими оболонками носа та іншими. Альтернативно, вони можуть бути у формі дрібнодисперсних твердих порошоків, суспендованих у газовому носії. Такі сполуки можуть доставлятися будь-якими підходящими пристроями або способами, наприклад, за допомогою розпилювача, аерозольного інгалятора, дозуючого інгалятора і подібних.

Склади для ректального введення можуть бути представлені у вигляді супозиторію з підходящим носієм, таким як олія какао, гідрогенізовані жири або гідрогенізовані жирні карбонові кислоти.

Трансдермальні склади можуть бути приготовлені шляхом включення активного агента в тиксотропний або желатиновий носій, такий як целюлозне середовище, наприклад, метилцелюлоза або гідроксиетилцелюлоза, причому отриманий препарат потім упаковують у пристрій для трансдермального застосування, адаптований, щоб забезпечувати шкірний контакт зі шкірою носія пристрою.

На додаток до вищевказаних інгредієнтів, склади дійсного винаходу можуть додатково включати один або більше ніж один допоміжний інгредієнт(и), обраний з розріджувачів, буферів, ароматизаторів, зв'язувальних речовин, дезінтегрантів, поверхнево-активних агентів, загущувачів, змащувальних речовин, консервантів (включаючи антиоксиданти) і подібних.

Склади дійсного винаходу можуть мати швидке вивільнення, тривале вивільнення, уповільнене вивільнення або будь-який інший профіль вивільнення, відомий фахівцям з рівня техніки.

В одному втіленні дійсного винаходу, транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламін або його фармацевтично прийнятна сіль застосовується як додаткове лікування разом з одним або більше додатковими терапевтичними агентами (наприклад, нейролептиками, антидепресантами). В іншому втіленні, транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламін або його фармацевтично прийнятна сіль може вводиться спільно, як комбінована терапія, з одним або більш ніж одним або більше додатковими терапевтичними агентами (наприклад, нейролептиками, антидепресантами).

Нейролептик може бути нейролептиком з класу атипичних або типових нейролептиків, переважно атипичним нейролептичним засобом. Приклади атипичних нейролептиків включають, без обмеження, оланзапін, клозапін, рисперидон, сертиндол, кветіапін, арипіпразол, зипразидон і сурмонтіл. Приклади типових нейролептиків включають, без обмеження: ацепромазин, бенперидол, бромазепам, бромперидол, хлорпромазин, хлорпротиксен, клотіапін, ціамемазин, діазепам, диоксиразин, дроперидол, флупентиксол, флуфеназин, флуспирилен, галоперидол, гептамінол, ізопропамід йодид, левомепромазин, левосуплід, локсапін, мелперон, мезоридазин, моліндон, оксипертин, оксипротепін, пенфлуридол, перазин, периціазин, перфеназин, пімозид, піпамперон, піпотіазин, прохлорперазин, промазин, прометазин, протипендил, піридоксин, сульпірид, сультоприд, тетрабеназин, тіопроперазин, тіоридазин, тіаприд, тіотиксен, трифлуперазин, трифлупромазин, тригексифенідил і зуклопентиксол.

Визначення

Термін "фармацевтично прийнятний" означає біологічну або фармакологічну сумісність для застосування *in vivo* у тварин і людей, і переважно означає такий, що відповідає вимогам контролюючого агентства федерального уряду або уряду штату або перерахованим у U.S. Pharmacopeia або в іншій загальноновизнаній фармакопеї для використання у тварин, і зокрема в людини.

Термін "шизофренія" означає групу психічних розладів, що характеризуються порушеннями в мисленні й усвідомленні, і включає шизофренію (і всі її підтипи; параноїдальну, кататонічну, дезорганізовану, залишкову, недиференційовану) та інші психотичні розлади (згідно Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, Fourth Edition, Washington, D.C (1994): American Psychiatric Association, або The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines, Geneva (1992): World Health Organization) такі як шизофреніформні і шизоафективні розлади, короткий психічний розлад та ін.

У клінічній оцінці, для шизофренії звичайно характерні "позитивні симптоми", такі як галюцинації (особливо слухові галюцинації, що звичайно виявляються у вигляді голосів), дезорганізовані розумові процеси й ілюзії, а також "негативні симптоми", що включають афективну тупість, алогію, безвільність і ангедонію.

Термін "негативні симптоми шизофренії" відноситься до класу симптомів шизофренії, що може відбивати 'втрату' функціональної, спрямованої думки або активності. Негативні симптоми шизофренії добре відомі з рівня техніки і включають афективну тупість (що характеризується, наприклад, нерухомим та/або байдужим виразом обличчя, поганим зоровим контактом і збідненою мовою міміки і жестів), алогію ("відсутність мови" або короткі, лаконічні та/або неясні репліки), безвільність (що характеризується зниженням або відсутністю здатності ініціювати і здійснювати цілеспрямовані дії), ангедонію (втрату інтересу або насолоди), асоціальність (зниження соціального потягу і взаємодії), апатію й інші негативні симптоми, відомі фахівцям в даній галузі техніки. Негативні симптоми шизофренії можуть оцінюватися з використанням будь-якої методології, відомої з рівня техніки, включаючи, але не обмежуючись, коротку психіатричну оцінювальну шкалу (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) і шкалу оцінки позитивних і негативних симптомів (Positive and Negative Symptom Scale, PANSS). BPRS і PANSS мають додаткові

шкали або фактори, які можуть використовуватися для вимірювання негативних симптомів. Інші шкали були розроблені для визначення специфічних негативних симптомів: наприклад, шкала оцінки негативних симптомів (Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS), оцінка негативних симптомів (Negative Symptoms Assessment, NSA) і шкала синдрому дефіциту (Schedule for the Deficit Syndrome, SDS). Додаткові шкали BPRS і PANSS також можуть застосовуватися для оцінки позитивних симптомів, хоча способи специфічного визначення позитивних симптомів також доступні (наприклад, шкала оцінки позитивних симптомів, Scale for the Assessment of Positive Symptoms або SAPS).

Термін "когнітивні розлади, пов'язані із шизофренією" відноситься до порушення пізнавальної здатності в пацієнтів, що страждають шизофренією. Когнітивне порушення при шизофренії є ключовою ознакою захворювання (тобто не результатом лікування або клінічними симптомами). Когнітивні порушення включають, без обмеження, порушення уваги/пильності, порушення короткочасної пам'яті, порушення мовного завчання і пам'яті, порушення зорово-просторової пам'яті, порушення міркування/вирішення проблем і порушення соціального пізнання. Існує ряд нейропсихологічних тестів, що використовуються для вимірювання когнітивних порушень при шизофренії, наприклад, Вісконсинський тест із сортуванням карток (Wisconsin Card Sorting Test, WCST). Терміни "лікувати" і "лікування" означають:

(a) полегшення або зняття, щонайменше, одного симптому захворювання у суб'єкта, включаючи, наприклад, алергійні і запальні захворювання, такі як астма і ХОЗЛ; або

(b) полегшення або зменшення інтенсивності та/або тривалості прояву захворювання, якого зазнає суб'єкт, включаючи, але не обмежуючись, ті, які відносяться до деяких подразників (наприклад, тиск, ушкодження тканини, низька температура та ін.); або

(c) купірування, уповільнення початку (тобто періоду доклінічного прояву захворювання) та/або зниження ризику розвитку або наростання виразності захворювання.

"Ефективна кількість" означає кількість активного інгредієнта, яка, при введенні пацієнту (наприклад, ссавцю) для лікування захворювання (тобто, шизофренії) є достатньою для прояву ефекту такого лікування захворювання, або кількість, яка є достатньою для модулювання дофамінового рецептора (наприклад, дофамінового D₂-та/або дофамінового D₃-рецептора) для досягнення цілей винаходу. "Ефективна кількість" буде змінюватися залежно від сполуки, захворювання і його важкості і віку, маси тіла, відповідності та ін. пацієнта, що піддається лікуванню.

Суб'єкт або пацієнт, для якого прийом терапевтичної сполуки є ефективним терапевтичним режимом для лікування захворювання, переважно являє собою людину, але може бути будь-якою твариною, включаючи лабораторну тварину в контексті дослідження або скринінгу або експерименту по визначенню активності. Таким чином, як повинно бути ясно фахівцеві, способи, сполуки і композиції дійсного винаходу є особливо придатними для застосування будь-якій тварині, зокрема, ссавцеві, включаючи, але не обмежуючись, людей, домашніх тварин, таких як коти або собаки, сільськогосподарських тварин, таких як, але не обмежуючись, корови, коні, кози, вівці і свині, диких тварин (що живуть у природі або в зоопарках), експериментальних тварин, таких як миші, щури, кролики, кози, вівці, свині, собаки, коти та ін., птахів, таких як кури, індички, співочі птахи та ін., тобто, для ветеринарного медичного використання.

Термін "біля" або "приблизно" означає в межах підходящого інтервалу погрішності для конкретного значення, що визначається рядовим фахівцем у даній галузі техніки, що буде залежати частково від того, як значення вимірювалося або визначалося, тобто від обмежень вимірювальної системи. Наприклад, "біля" може означати в межах 1 або більш ніж 1 стандартних відхилень, відповідно до практики в даному рівні техніки. Альтернативно, "біля" щодо композицій може означати плюс або мінус діапазон до 20 %, переважно до 10 %, більш переважно до 5 %. Альтернативно, зокрема щодо біологічних систем або процесів, термін може означати в межах порядку величин, переважно в межах 5-кратного, і більш переважно в межах 2-кратного, значення. Конкретні значення описані в заявці і формулі винаходу, якщо не обговорено, що термін "біля" означає в межах прийнятного інтервалу погрішності для конкретного значення.

Приклади

Наступний приклад усього лише ілюструє дійсний винахід і не має на меті яким-небудь чином обмежити обсяг винаходу, оскільки багато варіантів і еквівалентів, що охоплюються дійсним винаходом, будуть очевидні для фахівця в даній галузі техніки при читанні даного опису.

Приклад 1

Дане клінічне дослідження проводилося як багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебоконтрольоване, паралельне, дослідження з повторними дозами. Загальна кількість

приблизно 375 стаціонарних пацієнтів була обрана з використанням критерію, що включає пацієнтів, хто (i) у даний час відповідає або відповідав у минулому критерію для шизофренії відповідно до Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR) (295.30 параноїдний тип, 295.10 дезорганізований тип, 295.20 кататонічний тип або 295.90 недиференційований тип), заснованому на структурованому клінічному інтерв'ю для DSM-IV (SCID), (ii) має загальну суму балів по шкалі PANSS ≥ 70 і ≤ 120 при прийомі 1 і при прийомі 2, (iii) мають суму балів ≥ 4 (помірне) на завдання P1 (ілюзії) або P3 (галюцинаторну поведінку) шкали PANSS при прийомі 1 і при прийомі 2, і (iv) мають суму балів ≥ 4 (помірне) за критерієм P2 (концептуальна дезорганізація) або P6 (підозрілість/манія переслідування) шкали PANSS при прийомі 1 і при прийомі 2.

Це дослідження продовжувалося 10 тижнів: 6 тижневе лікування подвійним сліпим методом і наступне 4 тижневе безпечне. Рандомізації передували безлікарський період вимивання тривалістю до 7 днів. Пацієнтів госпіталізували протягом фази скринингу. Пацієнти залишалися в стаціонарі протягом мінімум 21 дня з наступними рандомізуванням і початком двічі-сліпого дослідження. Результати оцінки представлені в таблиці 1

Таблиця 1

Результати оцінки

	Скринінг	Вихідний рівень	Подвійний сліпий метод						Спостереження безпеки	
	Прийом 1	Прийом 2	Прийом 3	Прийом 4	Прийом 5 ¹	Прийом 6 ¹	Прийом 7 ¹	Прийом 8 ²	Прийом 9	Прийом 10
Кінець дослідження, тижні	-1	0	1	2	3	4	5	6	8	10
Дні	до -7	0	7	14	21	28	35	42	56	70

Пацієнти, хто відповідав усім оцінювальним критеріям при прийомі 1, входили в безлікарський період вимивання тривалістю до 7 днів. Слідом за періодом вимивання, пацієнтам, хто відповідав всім оцінювальним критеріям, привласнювали номер рандомізації при прийомі 2 і розподіляли відповідну блістерну упаковку лікарського засобу подвійного сліпого дослідження протягом тижня 1 лікування подвійним сліпим методом.

Усіх пацієнтів, що відповідають оцінювальним критеріям, рандомізували (1:1:1) по одній із трьох груп лікування:

- (I) плацебо,
- (II) 1,5-4,5 мг гідрохлориду транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну, або
- (III) 6-12 мг гідрохлориду транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну.

Пацієнтам давали ідентичні на зовнішній вигляд капсули, що містять 1,5 мг, 3,0 мг або 6,0 мг гідрохлориду транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну або плацебо.

Усі досліджувані лікарські засоби розподіляли в блістерні упаковки, одну на кожен тиждень. Кожна пластина містила 30 капсул, розташованих у 10 колонках і 3 рядах, що є достатнім для прийому протягом 7 днів плюс 3 додаткових днів. Конфігурація блістерної упаковки забезпечується в таблиці 2. Усі досліджувані лікарські засоби приймалися у вигляді однократної добової дози перед сном. Прийом лікарського засобу може бути перенесений на ранок при наявності проблем з переносністю; однак, будь-яке перенесення повинне забезпечувати, щонайменше, 24 години між двома наступними дозами.

Таблиця 2

Режим дозувань при дослідженні подвійним сліпим методом

Лікувальна група 1: 1,5-4,5 мг										
	День 1	День 2	День 3	День 4	День 5	День 6	День 7	День 8	Дні 9-14	Дні 15-42
Ряд 1	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Ряд 2	0	0	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Ряд 3	0	0	0	0	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Лікувальна група 2: 6-12 мг										
	День 1	День 2	День 3	День 4	День 5	День 6	День 7	День 8	Дні 9-14	Дні 15-42
Ряд 1	1,5	1,5	3	3	3	3	3	3	6	6
Ряд 2	0	0	0	0	0	0	3	3	3	3
Ряд 3	0	0	0	0	3	3	3	3	3	3
Лікувальна група 3: Плацебо										
	День 1	День 2	День 3	День 4	День 5	День 6	День 7	День 8	Дні 9-14	Дні 15-42
Ряд 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ряд 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ряд 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

На 1 день і 2 день, усі пацієнти приймали по одній капсулі з ряду 1 блістерної упаковки. На 3 день, доза може бути збільшена до двох капсул (ряди 1 і 2), якщо реакція неадекватна і немає проблем з переносністю. Починаючи з 5 дня, доза може бути збільшена на одну капсулу до максимум трьох капсул (ряди 1, 2 і 3) залежно від реакції і переносності. Для пацієнтів, рандомізованих у групу II (1,5-4,5 мг гідрохлориду транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметил-карбамоїл-циклогексиламіну), максимальна доза 4,5 мг може бути досягнута в 5 день, тоді як для пацієнтів, рандомізованих у групу III (6-12 мг гідрохлориду транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну), максимальна доза 12 мг може бути досягнута на день 9. Будь-яке збільшення дози може виконуватися з кратністю в одну капсулу.

Оцінки, проведені з використанням відомих рейтингів-методів, що включають:

Прийом	День	Оцінка
1	до-7	SCI-PANSS
2	0	SCI-PANSS, CGI-S, CDSS
3	7	SCI-PANSS, CGI-S, CGI-I
4	14	SCI-PANSS, CGI-S, CGI-I
5	21	SCI-PANSS, CGI-S, CGI-I, CDSS
6	28	SCI-PANSS, CGI-S, CGI-I
7	35	SCI-PANSS, CGI-S, CGI-I
8	42	SCI-PANSS, CGI-S, CGI-I, CDSS

PANSS Загальна сума (див, наприклад, Kay et al., Schizophr. Bull., 13, 261-76, 1987)

CGI-S: Загальна клінічна оцінка - Важкість Захворювання (Clinical Global Impressions-Severity, див., наприклад, Guy ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, Md: US Department of Health, Education, and Welfare, 218-22, Publication ADM 76-338, 1976)

CGI-I: Загальна клінічна оцінка - Поліпшення (Clinical Global Impressions-Improvement, див., наприклад, Guy ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, Md: US Department of Health, Education, and Welfare, 218-22, Publication ADM 76-338, 1976)

CDSS: Шкала депресії Калґарі для шизофренії (Calgary Depression Scale for Schizophrenia (див., наприклад, Addington et al., Schizophr. Res., 19, 205-12, 1996)

Зразки крові відбирали на дні 14, 21, 28, 35, 42, 56 і 70.

Вважається, що вищевказаний режим лікування гідрохлоридом транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну продемонстрував значиму ефективність у лікуванні шизофренії, порівняно з пацієнтами, що приймали плацебо.

Дійсний винахід не обмежується специфічними втіленнями, описуваними тут. Наприклад, різні модифікації винаходу, у доповненні до тут описуваних, будуть очевидні для фахівця в даній галузі техніки з вищенаведеного опису і відповідних фігур. Такі модифікації входять в обсяг заявленої формули винаходу. Також необхідно розуміти, що всі кількісні значення є приблизними і забезпечені для опису.

Повні описи всіх заявок, патентів і публікацій, цитовані вище і нижче, включені тут за допомогою посилання в повному обсязі.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Застосування транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїлциклогексиламіну (сполука формули (I)) та/або його солей, та/або гідратів, та/або сольватів, та/або поліморфів у терапевтично ефективній кількості для виготовлення лікарського засобу для лікування шизофренії.
2. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає приблизно 0,1-12 мг.
3. Застосування за п. 2, яке **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає приблизно 0,5 мг.
4. Застосування за п. 2, яке **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає приблизно 1,0 мг.
5. Застосування за п. 2, яке **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає приблизно 1,5 мг.
6. Застосування за п. 2, яке **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає приблизно 3,0 мг.
7. Застосування за п. 2, яке **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає приблизно 4,5 мг.
8. Застосування за п. 2, яке **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає приблизно 6 мг.
9. Застосування за п. 2, яке **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає приблизно 9 мг.
10. Застосування за п. 2, яке **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає приблизно 12 мг.
11. Застосування за будь-яким з пп. 2-10, яке **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) розділена на один, два, три або чотири прийоми добової дози.
12. Застосування за будь-яким з пп. 2-11, яке **відрізняється** тим, що воно призначене для лікування когнітивних симптомів шизофренії.
13. Застосування за будь-яким з пп. 2-11, яке **відрізняється** тим, що воно призначене для лікування негативних симптомів шизофренії.
14. Застосування за будь-яким з пп. 2-11, яке **відрізняється** тим, що воно призначене для лікування позитивних симптомів шизофренії.
15. Застосування за будь-яким з пп. 2-11, яке **відрізняється** тим, що воно призначене для лікування афективних і залишкових симптомів шизофренії.
16. Застосування за будь-яким з пп. 2-11, яке **відрізняється** тим, що воно призначене для лікування вторинних соціальних і професійних дисфункцій шизофренії.
17. Застосування за будь-яким з пп. 2-11, яке **відрізняється** тим, що воно призначене для лікування шизофреніформного розладу і шизоафективних розладів.

Комп'ютерна верстка Л. Купенко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601