



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101323** (13) **C2**
(51) МПК
A61K 31/4965 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2009 13520	(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:	P0700370	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2005/012266 A, 10.02.2005 WO 2008/141135 A, 20.11.2008
(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	РСТ/HU2008/000052, 19.05.2008		

(54) ТРАНС-4-{2-[4-(2,3-ДИХЛОРФЕНІЛ)-ПІПЕРАЗИН-1-ІЛ]-ЕТИЛ}-N,N-ДИМЕТИЛКАРБАМОІЛЦИК-ЛОГЕКСИЛАМІН ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ МАНІЇ

(57) Реферат:

Даний винахід належить до застосування транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїлциклогексиламіну, його фармацевтично прийнятних солей у виготовленні лікарського засобу для лікування гострої манії.

UA 101323 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 гострої манії. Крім того, дійсний винахід відноситься до лікування гострої манії 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

Біполярний розлад у Сполучених Штатах торкається 5,7 мільйонів дорослих або приблизно 2,6 % популяції у віці 18 років і більше щорічно, і має значний економічний вплив на суспільство. Проведене в 1991 Національним інститутом психіатрії США (US National Institute of Mental Health) дослідження показало, що очікувані річні витрати складають \$45 мільйонів для лікування біполярного розладу тільки в Сполучених Штатах (Wyatt R J, Henter I., Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol., 30(5), 213-9, 1995). У 2000 році, це захворювання займало п'яте місце серед головних причин інвалідності у дорослих у віці 15-44 років (World Health Organization, World Health Report 2001, "Mental Health: New Understanding, New Hope". <http://www.who.int/whr/2001/en/2001>).

Біполярний розлад є комплексним хронічним захворюванням, що викликає різкі перепади настрою і незвичайні зміни в активності і поведінці, приводячи, у кінцевому рахунку, до функціональних порушень; воно пов'язане зі значною захворюваністю і смертністю пацієнтів. Розлад виражається в змінах настрою й активності від ейфорії і збудливості до депресії і психомоторної загальмованості (Goodwin and Jamison, 1990 (Goodwin FK, Jamison KR. In: Manic-depressive illness. New York: Oxford University Press, 642-647, 1990), і пов'язаний зі значною захворюваністю і смертністю пацієнтів. Випадки суїцидів у цій популяції складають найбільше число серед усіх психіатричних захворювань (Müller-Oerlinghausen et al., Lancet, 359 (9302), 241-7, 2002). Біполярний розлад лікується з урахуванням фази захворювання, оскільки кожній фазі відповідає свій власний набір проблем, які підлягають лікуванню лікарем. Біполярна манія є причиною одного із семи невідкладних психіатричних станів. Гостра манія і змішані епізоди часто пов'язані з важкими поведінковими, фізичними, функціональними і когнітивними розладами, кожне з яких може мати сильні наслідки для особистості і суспільства. В основному, біполярна манія являє собою стан, що представляє небезпеку для життя і потребує термінової медичної допомоги або швидкого полегшення симптомів (Keck, British Medical Journal, 327 (7422), 1002-3, 2003).

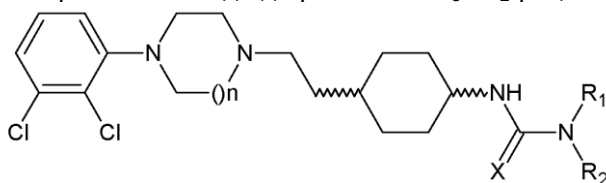
В даний час доступна безліч фармакологічних агентів для терапії гострої манії, включаючи нормотиміки, протисудомні препарати і нейролептики, кожний з яких може застосовуватися як у вигляді монотерапії, так і спільно. Останнім часом, для лікування манії при біполярному розладі дозволені до застосування атипіві нейролептики (наприклад, оланзапін, рисперидон, кветіапін, ципразидон, арипіпразол). Нейролептики першого- і другого покоління застосовуються в гострій стадії, сполучаючи з нормотиміками для досягнення більш швидкого купірування симптомів у сильно неспокійних пацієнтів, для лікування яких також необхідна госпіталізація.

У порівнянні з традиційними агентами, профіль побічних ефектів атипіві нейролептиків більш сприятливий. Однак, атипіві агенти пов'язані з підвищеним ризиком розвитку побічних метаболічних ефектів, включаючи збільшення ваги, дизліпідемію, толерантність до глюкози і діабет 2 типу. Через цей підвищений ризик, FDA вимагає розміщення етикеток з попередженнями для діабетиків на всі атипіві нейролептики. Інші побічні ефекти, звичайно пов'язані з традиційною терапією гострої манії у біполярних пацієнтів, включають тремори, психомоторне уповільнення, когнітивне порушення, загострення збудження, нефротоксичність, зміна функції щитовидної залози і сексуальна дисфункція.

Таким чином, незважаючи на значний успіх фармакологічного лікування біполярного розладу, потреби лікування ще не задовільнені існуючими способами лікування - тільки у низького відсотка пацієнтів спостерігається тривалий ефект від лікування (Sachs, J. Clin. Psychopharmacol., 23 (3 Suppl 1), S2-8, 2003). Значний відсоток хворих не реагує повною мірою на лікування і продовжує почувати симптоми на підпороговому рівні і навіть має рецидив. Частково це пояснюється недостатньою ефективністю традиційних лікарських засобів, непереносністю побічних ефектів і ростом вартості лікування (особливо за рахунок застосування комбінованих режимів). Ці недоліки ліків обмежують їхню застосовність і приводять до або сприяють порушенню хворим режиму лікування. Оптиміальні стратегії терапії гострої і тривалої фаз для гострої біполярної манії ще не встановлені. У такий спосіб продовжує зберігатися потреба в більш ефективній терапії з поліпшеним профілем побічних ефектів

особливо терапії гострої, а також тривалої фази в таких пацієнтів, що виключає розвиток депресії або швидкої циклічності.

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



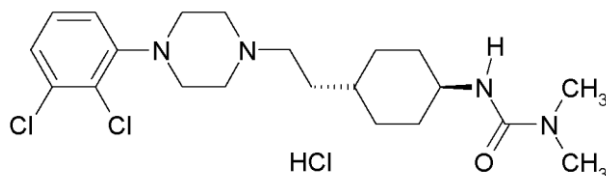
(I)

5

де R₁, R₂, X і n - як описано в патенті.

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, що 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:

10



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. Деякі сполуки, наприклад, гідрохлорид транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну, мають іншу характерну рису - *in vivo* вони діють як "стабілізатори дофамінової системи". У зв'язку з чим, вони чинять дофамінергічну дію переважно в лімбічних областях і виявляють обидві (частково) агоністичну й антагоністичну активність на біосинтез (і вивільнення) модулюючих пресинаптичних D₂-рецепторів залежно від функціонального статусу визначеної дофамінергічної системи.

15

20

25

На додаток до підвищеної спорідненості відносно 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 екстрапірамідальні симптоми (EPSs) і збільшення маси тіла. Гідрохлорид транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну також має велику спорідненість до, і є частково агоністом, серотонінових 5-HT_{1A} рецепторів, показуючи, що він може бути ефективним для лікування депресивних симптомів, пов'язаних з біполярним розладом.

30

Розкриття винаходу

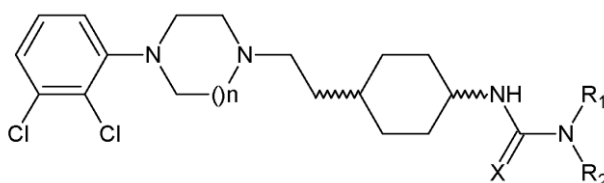
Дійсний винахід відноситься до застосування похідних (тіо)-карбамоїл-циклогексану формули (I), особливо, транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламін, і їх фармацевтично прийнятних солей у виробництві лікарського засобу для лікування гострої манії. Крім того,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

35

40

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;

і/або їхніх геометричних ізомерів і/або стереоізомерів і/або діастереоізомерів і/або солей і/або гідратів і/або сольватів і/або поліморфів у виробництві лікарського засобу для лікування гострої манії.

У деяких втіленнях, якщо R_1 і/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 комбінаціями.

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

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

Фармацевтично прийнятні солі включають такі солі, що 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-гідроксіетансульфонати, лактати, малеати, метансульфонати, нікотинати, 2-нафталінсульфонати, оксалати, памоати, пектинати, персульфати, 3-фенілпропіонати, пікрати, півалати, пропіонати, сукцинати, тартрати, тіюціанати, тозилати, мезилати й ундеканати.

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 і/або сполукою, але відрізняються за хімічною структурою, як кристалічні структури двох різних хімічних сполук. Застосування таких

5 поліморфів входить в обсяг дійсного винаходу.

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, підходящі сольвати включають гідрати, наприклад, моногідрати, дигідрати,

10 полуторагідрати і напівгідрати. Застосування таких сольватів входить в обсяг дійсного винаходу.

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

15 виробництва лікарського засобу для лікування гострої манії.

Крім того, дійсний винахід відноситься до способу лікування гострої манії шляхом введення пацієнту, що потребує лікування, ефективної кількості сполуки формули (I) і/або її геометричних ізомерів і/або стереоізомерів і/або діастереоізомерів і/або солей і/або гідратів і/або сольватів і/або поліморфів як активного інгредієнта. Крім того, дійсний винахід, зокрема, відноситься до

20 способу лікування гострої манії 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.

Активний інгредієнт може, як правило, вводитися в режимі добового дозування (для дорослого пацієнта), наприклад, у вигляді дози для перорального введення між 0,1 мг і 500 мг, переважно між 10 мг і 400 мг, наприклад, між 10 мг і 250 мг, або дози для внутрішньовенного, підшкірного або внутрішньом'язового введення між 0,1 мг і 100 мг, переважно між 0,1 мг і 50 мг,

30 наприклад, між 1 і 25 мг. 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,

35 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 1,5-12 мг, або активний інгредієнт вводиться в кількості приблизно 0,5-12 мг.

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.

Бажана доза може вводитися 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.

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)-

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)-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)-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)-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)-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 розділений на два прийоми добовій дозі.

В одному втіленні, введення активного інгредієнта забезпечує терапевтичні ефекти при лікуванні гострої манії, пов'язаної з біполярним розладом, наприклад, гострої манії, пов'язаної з біполярним розладом 1-го типу.

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 Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (current edition).

Спосіб введення і форми лікарських речовин тісно пов'язані з терапевтичними кількостями сполук або композицій, що 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 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, гранулювальні 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 ентєросолубільну 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. За 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). Такіклади можуть включати суспендувальні агенти і загущувальні агенти, ліпосоми або інші системи мікрочастинок, які розроблені, щоб направляти сполуку до компонентів крові або одного або більш 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, 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 іншіклади 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 й 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.

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

На додаток до вищевказаних інгредієнтів,клади 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 фахівцеві з рівня

5 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

10 агентами.

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 загальновизнаній фармакопеї для використання у тварин, і, зокрема, у

15 людини.

Терміни "лікувати" і "лікування" означають:

(а) 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 і/або тривалості прояву захворювання, якого зазнає суб'єкт, включаючи, але не обмежуючись, ті, котрі відносяться до деяких подразників (наприклад, тиск, ушкодження тканини, низька температура й ін.); або

(c) купірування, уповільнення початку (тобто, періоду доклінічного прояву захворювання) і/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

30 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" щодо композицій може означати плюс або мінус

45 діапазон до 20 %, переважно до 10 %, більш переважно до 5 %.

Приклади

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

50 опису.

Приклад 1

Дане клінічне дослідження проводилося як багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебоконтрольоване, паралельне, дослідження з повторними дозами. Загальна кількість приблизно 240 стаціонарних пацієнтів була обрана з використанням критеріїв, що включають:

55 1. Чоловіки і жінки 18-65 років у прийом 1

2. Пацієнти повинні відповідати критерію DSM-IV-TR для біполярного розладу I (підтвердженого за допомогою застосування структурованого клінічного інтерв'ю (SCID)), гострого маніакального або змішаного нападopodobного типу з або без психотичних симптомів. Супутні діагнози, такі як розлад поведінки, синдром нав'язливих станів, тривожний розлад і зловживання психоактивними речовинами вважалися прийнятними.

60

3. Пацієнти повинні мати загальну суму YMRS ≥ 20 при прийомі 1 і прийомі 2 і показник, щонайменше, 4 на два з наступних критеріїв YMRS: дратівливість, мова, зміст і бурхлива/агресивна поведінка.

Це дослідження продовжувалося 5 тижнів: 3-тижневе лікування подвійним сліпим методом і наступне 2-тижневе безпечне. Пацієнтів госпіталізували протягом фази скринування. Рандомізації передували безлікарський період вимивання тривалістю до 4 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. Дослідження представлено на фігурі 1.

По завершенню 3-х тижневого лікування подвійним сліпим методом або передчасною перервою під час фази подвійного сліпого методу, пацієнтів досліджували на безпеку протягом додаткових 2-х тижнів. Протягом цього періоду, пацієнти одержували лікування як звичайно (TAU) на розсуд дослідника.

Режим дозувань

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

(I) плацебо,

(II) 3,0-12,0 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 або 3,0 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 40 капсул, розташованих у 10 колонках і 4 рядах, що є достатнім для прийому протягом 7 днів плюс 3 додаткових дні. Конфігурація блістерної упаковки показана в таблиці 1. 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 1

Режим дозувань при дослідженні подвійним сліпим методом

	Лікувальна група: Гідрохлорид транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N- диметилкарбамоїл-циклогексиламіну				
	День 0	День 1	День 2	День 3	Дні 4-21
Ряд 1	1,5 мг	3 мг	3 мг	3 мг	3 мг
Ряд 2	0	0	3 мг	3 мг	3 мг
Ряд 3	0	0	0	3 мг	3 мг
Ряд 4	0	0	0	0	3 мг
	Лікувальна група: Плацебо				
	0	0	0	0	0
Ряд 1	0	0	0	0	0
Ряд 2	0	0	0	0	0
Ряд 3	0	0	0	0	0
Ряд 4	0	0	0	0	0

На 0 день і 1 день, усі пацієнти приймали по одній капсулі з ряду 1 блістерної упаковки. На 2 день, доза може бути збільшена до двох капсул (ряди 1 і 2), якщо реакція неадекватна і немає проблем з переносністю. На 3 день, доза може бути збільшена до трьох капсул (ряди 1, 2 і 3) залежно від реакції і переносності. Починаючи з 4 дня, доза може бути збільшена на одну капсулу до максимум 4 капсул (ряди 1, 2, 3 і 4) залежно від реакції і переносності. Будь-яке збільшення дози може виконуватися з кратністю в одну капсулу.

Слідом за підвищенням дозування, за відсутності проблем з переносністю, доза може бути знижена в будь-який час до вихідного рівня шляхом видалення останнього ряду. Наприклад, ряд 4 може бути вилучений, якщо пацієнт використовував чотири капсули; ряд 3 може бути вилучений, якщо пацієнт використовував три капсули; ряд 2 може бути вилучений, якщо пацієнт використовував дві капсули. Будь-яке зниження режиму дозувань здійснюється з кратністю в

одну капсулу. Альтернативно, доза може переноситися з 1 на 2 день, якщо виникли проблеми з переносністю. Однак часто переносити не можна.

Оцінка пацієнтів

План-графік оцінки пацієнтів представлений в таблиці 2.

5

Таблиця 2

План-графік оцінки

	Скринінг	Вихідний рівень	Фаза подвійного сліпого методу						Безпека лікування	
	Прийом 1	Прийом 2	Прийом 3	Прийом 4	Прийом 5	Прийом 6	Прийом 7 ¹	Прийом 8 ²	Прийом 9 ²	Прийом 10 ^{2,3}
День дослідження	до -4	0	2	4	7	11	14	21	28	35

1: Процедури ранньої виписки здійснювалися на день 14 (прийом 7) або будь-який день перед днем 21 (прийом 8). Якщо критерії відповідали, пацієнта виписували і завершували дослідження, що залишилося, в амбулаторних умовах.

2: Здійснювали для всіх пацієнтів, включаючи передчасно виписаних після рандомізації (прийом 2).

3: Клінічні дані перед завершенням дослідження поки умови не повернулися до вихідного стану або можуть бути пояснені як невідповідні клінічному дослідженню. При необхідності, планують наступний прийом.

Опис процедур, виконуваних на кожному прийомі, приводиться нижче. Прийоми 8, 9 і 10 можуть бути проведені аж до 3 днів перед або після запланованого прийому.

Скринінг (Прийом 1)

10 Огляд критеріїв включення/виключення виконувався для визначення придатності пацієнта для прийому. Процедури дослідження обговорювалися з пацієнтом, і одержували документ про інформовану згоду. Перед підписанням форми інформованої згоди, пацієнтам проводять оцінку особливого PID у послідовному порядку.

- Медична і хірургічна, неврологічна і психіатрична історії

15 - Одержання попередньої і супутньої історії по застосуванню лікарських засобів

- Об'єктивне обстеження (здійснюється лікарем, що проводить дослідження)

- Визначення життєво-важливих показників (температури, росту, маси, кров'яного тиску (включаючи ортостатичний показник), і пульсу променевої артерії (включаючи ортостатичний показник))

20 - Виконання ЕКГ у 12 відведеннях

- Збір зразків крові і сечі для клінічного лабораторного дослідження (гематологія, біохімічний аналіз крові натще, аналіз сечі, прокальцитонін, HbA1c, TSH, вільний-T4, β -HCG [тест на вагітність для жінок дітородного віку])

25 - Відбір зразка крові для визначення концентрації літію (для пацієнтів, у яких виявлявся літій перед скринінгом)

- Відбір зразка сечі для скринінгу лікарських речовин

- Відбір зразка для визначення рівня алкоголю

- Проведення інтерв'ю SCID

- Застосування YMRS, CGI-S і MADRS

30 - Огляд критеріїв включення/виключення

- Запис попередніх і супутніх лікарських засобів

- Визначення застосовності вимивання і тривалості

Період вимивання, що триває до 4 днів, може бути потрібним для пацієнтів, хто одержував або передбачається, що одержував, будь-яке лікування забороненими лікарськими засобами. 3-денний період вимивання також потрібний для пацієнтів, хто знаходився в стані алкогольного сп'яніння або у кого позитивний тест на тетрагідроканабінол/канабоїди. 4-денний період вимивання потрібний для пацієнтів, хто приймав або передбачається, що приймає, інші заборонені ліки.

35

Вихідний рівень (Прийом 2)

Цей прийом виконувався через 4 дні після прийому 1. Розглядалися критерії включення/виключення; і, якщо пацієнт підходив для включення в дослідження, визначали номер рандомізації. Процедура дослідження потім обговорювалася з пацієнтом.

- 5 - Визначення життєво-важливих показників (температури, росту, маси, кров'яного тиску (включаючи ортостатичний показник), і пульсу променевої артерії (включаючи ортостатичний показник))
- Доказ, що пацієнт не приймав бензодіазепіни протягом, щонайменше, 8 годин перед оцінкою поведінки.
- 10 - Застосування YMRS, CGI-S, шкали визначення негативних і позитивних синдромів (PANSS) і MADRS
- Застосування BARS, AIMS і SAS
- Огляд критеріїв включення/виключення
- Огляд AEs з останнього прийому
- 15 - Запис супутніх препаратів
- Визначення номера рандомізації, якщо пацієнт відповідає критеріям вибору
- Розподіл препаратів для лікування подвійним сліпим методом.

Прийоми 3-7

- 20 - Визначення життєво-важливих показників (температури, росту, маси, кров'яного тиску (включаючи ортостатичний показник), і пульсу променевої артерії (включаючи ортостатичний показник))
- Збір зразків крові і сечі для клінічного лабораторного дослідження (гематологія, біохімічний аналіз крові натще, аналіз сечі збирають тільки при прийомі 6)
- Виконання ЕКГ у 12 відведеннях (тільки при прийомі 6)
- 25 - Застосування YMRS, CGI-S і CGI-I
- Застосування MADRS (при прийомах 5 і 7, тільки)
- Застосування PANSS (при прийомі 7, тільки)
- Застосування BARS, AIMS і SAS
- Огляд AEs з останнього прийому
- 30 - Запис супутніх препаратів
- Збір усіх препаратів, що не використовуються, для лікування подвійним сліпим методом, розподілених на попередньому прийомі (прийом 5, 7 і 8, тільки)
- Розподіл препаратів для лікування (прийом 5 і 7, тільки)
- 35 - Прийом 8 або Дострокове завершення
- Фізичний огляд (виконується лікарем-дослідником)
- Визначення життєво-важливих показників (температури, росту, маси, кров'яного тиску (включаючи ортостатичний показник), і пульсу променевої артерії (включаючи ортостатичний показник))
- Збір сечі для лікарського скринінгу (тільки для амбулаторних пацієнтів, виписаних між
- 40 прийомами 7 і 8)
- Виконання ЕКГ у 12 відведеннях
- Збір зразків крові і сечі для клінічного лабораторного дослідження (гематологія, біохімічний аналіз крові натще, аналіз сечі, прокальцитонін, HbA1c, TSH, вільний-T4, і β -HCG [тест на вагітність для жінок дітородного віку])

- 45 - Застосування YMRS, CGI-I і CGI-S
- Застосування MADRS і PANSS
- Застосування BARS, AIMS і SAS
- Огляд AEs з останнього прийому
- Запис супутніх лікарських засобів
- 50 - Збір усіх медикаментів, що не використовуються, для лікування подвійним сліпим методом, розподілених на попередньому прийомі.

Прийоми 9 і 10

Перед тим як кожен пацієнт виходить з дослідження, або при завершенні дослідження або при достроковому завершенні, він або вона є перехресно титрованими і стабілізованими на відповідний препарат як умовно вважає дослідник. Два безпечних наступні прийоми, прийоми 9 і 10, передбачені для всіх пацієнтів приблизно на 7 і 14 дні після прийому останньої дози досліджуваного препарату. Здійснювали наступні оцінки:

- Визначення життєво-важливих показників (температури, маси, кров'яного тиску (включаючи ортостатичний показник))
- 60 - Огляд AEs з останнього прийому

- Запис супутніх лікарських засобів

Інші оцінки, такі як лабораторні аналізи, аналіз сечі (UDS) і ЕКГ, будуть повторно проводитися на цих прийомах, якщо тільки були виявлені відхилення, отримані при минулому дослідженні, або якщо додаткова інформація клінічно необхідна для відповідних наслідків і лікування небажаних ефектів.

Будь-які клінічні дані, отримані наприкінці досліджень, виконані на прийомі 10 або при достроковому завершенні з будь-яких причин, включаючи клінічно значимі лабораторні порушення, будуть контролюватися доти, поки не досягнуть значень, обумовлених у доклінічний період, або можуть бути пояснені як не стосовні до досліджуваного лікування. Контрольний прийом, при відвідуванні, планується через 30 днів після завершення лікування.

Вимірювання ефективності

Первинна оцінка ефективності Шкала оцінки манії Янга (YMRS)

YMRS (див., наприклад, Young et al., Br. J. Psychiatry, 133, 429-35, 1978) являє собою 11-бальну шкалу, що оцінює маніакальні симптоми, засновані на сприйнятті пацієнтом свого стану за минулих 48 годин, а також клінічні спостереження лікаря під час бесіди. 11 показниками є піднятий настрій, підвищена моторна активність-енергія, сексуальний інтерес, сон, збудливість, швидкість і кількість мови, порушення мовлення-мислення, зміст, бурхлива-агресивна поведінка, зовнішній вигляд і адекватність самооцінки. Важкість відхилення визначається за п'ятибальною (0-4) або дев'ятибальною (0-8) шкалою; оцінка між перерахованими пунктами. Можливе число балів варіює від 0 до 60. Ця шкала застосовується досвідченим експертом при проведенні експертизи по визначенню маніакальних пацієнтів. Оцінки і рейтинги повинні даватися тим самим експертом, приблизно в аналогічний час дня.

Вторинна оцінка ефективності

Загальна клінічна оцінка-важкість захворювання (CGI-S)

CGI-S (див., наприклад, Guy ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, Md: US Department of Health, Education, and Welfare, 218-22, 1976. Publication ADM 76-338) є семибальною шкалою, що вимірює загальну важкість захворювання в порівнянні з важкістю інших пацієнтів, що спостерігаються у лікаря. Для пацієнтів, виписаних між 14 днем і 21 днем, необхідно, щоб CGI-S була проведена за 24 години перед випискою з клініки. Ця оцінка виконується психіатром.

Додаткові оцінки ефективності

Шкала загального клінічного враження про поліпшення (CGI-I)

Шкала загального клінічного враження про поліпшення (CGI-I) (див., наприклад, Guy ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, Md: US Department of Health, Education, and Welfare, 218-22, 1976. Publication ADM 76-338) є семибальною шкалою, що вимірює зміну від вихідного рівня (прийом 2) загальної важкості захворювання для окремого пацієнта. CGI-I визначається психіатром.

Шкала Монтомері - Асберга для оцінки депресії (MADRS)

MADRS (див., наприклад, Montgomery and Asberg, Br. J. Psychiatry, 134, 382-9, 1979) являє собою шкалу оцінки клінічних симптомів, що дає оцінку депресивної симптоматики протягом минулого тижня. Пацієнтів класифікують по 10 показникам, оцінюючи почуття суму, втоми, песимізму, внутрішній розлад, схильність до суїциду, скорочення сну або зниження апетиту, складнощі до концентрації і втрату інтересу. Кожен показник підрозділявся за семибальною шкалою, у якій бал 0 відбиває відсутність симптомів і бал 6 відбиває максимальну важкість. Ця шкала застосовується кваліфікованим експертом з великим досвідом в оцінці пацієнтів з депресивною симптоматикою.

Шкала оцінки позитивних і негативних симптомів (PANSS)

PANSS (див., наприклад, Kay et al. Schizophr. Bull., 13, 261-76, 1987) є шкалою оцінки по 30 показникам, що була спеціально розроблена для оцінки позитивних і негативних симптомів у пацієнтів із шизофренією. Загальна сума PANSS оцінюється, виходячи зі структурованого клінічного інтерв'ю з пацієнтами і додаткової клінічної інформації, отриманої від членів родини, співробітників клініки або інших надійних інформантів. Кожна група підрозділяється за семибальним (1-7) континуумом і забезпечує суму з дев'яти клінічних проявів, включаючи позитивний синдром, негативний синдром, депресію, узагальнений показник і загальну психопатологію. Ця шкала застосовується кваліфікованим, досвідченим експертом з психіатрії з експертизою в оцінці пацієнтів з біполярним розладом і шизофренією.

Вважається, що вищевказаний режим лікування гідрохлоридом транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїл-циклогексиламіну продемонстрував значиму несподівану ефективність у лікуванні гострої манії, наприклад, гострої манії, пов'язаної з біполярним розладом I типу, у порівнянні з пацієнтами, що приймали плацебо.

Дійсний винахід не обмежується в обсязі конкретними втіленнями, тут описуваними. Наприклад, різні модифікації винаходу, на додаток 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, процитовані 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 гострої манії.

2. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що сполукою формули (I) є гідрохлорид транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил}-N,N-диметилкарбамоїлциклогексиламіну та/або його гідрати, та/або сольвати, та/або поліморфи.

3. Застосування за будь-яким з пп. 1, 2, яке **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає приблизно 0,1-12 мг.

4. Застосування за п. 3, яке **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає приблизно 0,5 мг.

5. Застосування за п. 3, яке **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає приблизно 1,0 мг.

6. Застосування за п. 3, яке **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає приблизно 1,5 мг.

7. Застосування за п. 3, яке **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає приблизно 3,0 мг.

8. Застосування за п. 3, яке **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає приблизно 4,5 мг.

9. Застосування за п. 3, яке **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає приблизно 6 мг.

10. Застосування за п. 3, яке **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає приблизно 9 мг.

11. Застосування за п. 3, яке **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) складає приблизно 12 мг.

12. Застосування за будь-яким з пп. 3-11, яке **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) розділена на один, два, три або чотири прийоми добової дози.

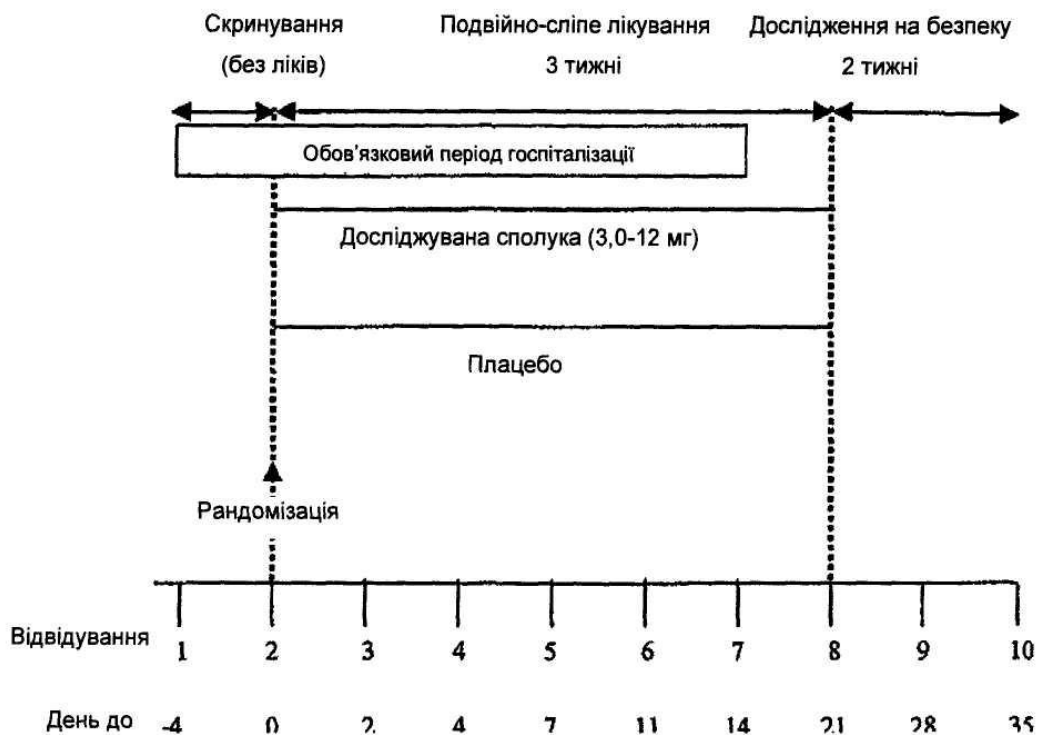
13. Застосування за будь-яким з пп. 3-12, яке **відрізняється** тим, що гостра манія асоціюється з біполярним розладом.

14. Застосування за п. 13, яке **відрізняється** тим, що біполярний розлад є біполярним розладом 1 типу.

15. Застосування за п. 13, яке **відрізняється** тим, що біполярний розлад є біполярним розладом 2 типу.

16. Застосування за п. 13, яке **відрізняється** тим, що біполярний розлад є циклотимічним розладом.

17. Застосування за будь-яким з пп. 3-12, яке **відрізняється** тим, що гостра манія пов'язана з гострими маніакальними і змішаними нападами.



ФІГ. 1

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

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