

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 083**

51 Int. Cl.:
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08762654 .5**
96 Fecha de presentación: **19.05.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2164492**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.03.2010**

54 Título: **Trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina para el tratamiento de la esquizofrenia**

30 Prioridad:
24.05.2007 HU 0700369

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.05.2012

73 Titular/es:
**RICHTER GEDEON NYRT.
GYÖMRÖI ÚT 19-21
1103 BUDAPEST, HU**

72 Inventor/es:
**LASZLOVSZKY, István;
NÉMETH, György y
ANDOR, György**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 380 083 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina para el tratamiento de la esquizofrenia

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma para su uso en un procedimiento para tratar esquizofrenia con la cantidad terapéuticamente eficaz de 1,5, 3,0 ó 4,5 mg/día.

Antecedentes de la invención

- 10 La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico incapacitante de por vida con una prevalencia mundialmente informada de aproximadamente el 1% que incluye 3,2 millones de norteamericanos (véase, por ejemplo, National Institute of Mental Health, Schizophrenia, <http://www.nimh.nih.gov/healthinformation/schizophreniamenu.cfm> 2006; Mueser y McGurk, Lancet 2004; 363:2063-72, 2004). El trastorno normalmente se manifiesta durante la adolescencia o en la adultez joven; los síntomas esenciales se clasifican en tres dominios - síntomas positivos tales como trastornos del pensamiento y alucinaciones, síntomas negativos tales como falta de impulso y aislamiento social, y síntomas cognitivos tales como problemas con la atención y la memoria. Esto conduce a disfunción social y profesional que inevitablemente tiene un profundo efecto sobre la familia y el lugar del individuo afectado en la sociedad imperante. Además de los síntomas psiquiátricos, los pacientes con esquizofrenia tienen un mayor riesgo de comorbilidades médicas que la población general.

- 20 El tratamiento farmacológico con antagonistas de la dopamina es la piedra angular del control de la esquizofrenia tanto durante la fase aguda como también la residual. Las presentes pautas recomiendan antipsicóticos atípicos que incluyen risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol como tratamiento de primera línea para la esquizofrenia. Estos fármacos pueden caracterizarse uniformemente por su modo dual de acción: además del antagonismo del receptor de la dopamina D₂, también son potentes inhibidores en el receptor de la serotonina 5-HT_{2A}.

- 25 Aunque una mejora con respecto a los neurolepticos clásicos, los antipsicóticos atípicos todavía tienen desventajas en el control eficaz de la enfermedad. En particular, estos fármacos están asociados a una alta incidencia de efectos secundarios (por ejemplo, síntomas extrapiramidales [EPS] a alta dosis, sedación, efectos cardiovasculares tales como prolongación de QT, alteraciones hematológicas, efectos sobre la función sexual, aumento de peso, anomalías metabólicas). Además, la resistencia al tratamiento sigue siendo alta teniendo del 10% al 30% de los pacientes poca o ninguna respuesta a las medicaciones antipsicóticas actualmente disponibles, y teniendo hasta un 30% adicional de los pacientes sólo respuesta a tratamiento parcial (véase, por ejemplo, Lehman y col., Am. J. Psychiatry, 161(2 Suppl), 1-56, 2004). Esto ha conducido a la práctica clínica común del uso experimental de alta dosis de medicación excesiva antipsicótica atípica y aumento de otros fármacos psicotrópicos (véase, por ejemplo, Zink y col., Eur. Psychiatry, 19:56-58, 2004; Stahl y Grady, Curr. Med. Chem., 11, 313-27, 2004).

- 35 Según las pautas de la Asociación estadounidense de psiquiatría para el tratamiento de esquizofrenia, del 60% al 70% de los pacientes recaen en el plazo de 1 año sin tratamiento de mantenimiento y casi el 90% recaen en el plazo de 2 años (véase, por ejemplo, Lehman y col., Am. J. Psychiatry, 161 (2 Suppl), 1-56, 2004).

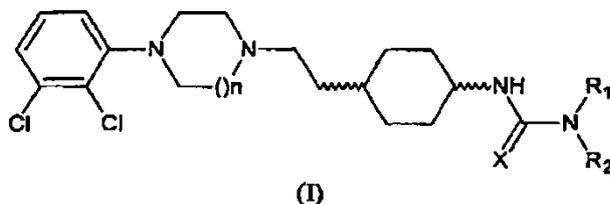
En general, todavía existe una necesidad médica sin satisfacer significativa en el tratamiento de la esquizofrenia y se están haciendo grandes esfuerzos para identificar y desarrollar agentes antipsicóticos mejorados.

- 40 En esta búsqueda, el receptor de la dopamina D₃ ha emergido como una posible diana para tratamiento con fármaco antipsicótico. Esta estrategia se basa en la distribución en el cerebro y sugirió la función de receptores de D₃, que tienen la mayor densidad en el estriado ventral (véase, por ejemplo, Gurevich y Joyce, Neuropsychopharmacology, 20, 60-80, 1999), una de las áreas centrales en la patología de la enfermedad. Parece que los receptores de la dopamina D₃ participan en la regulación de la actividad motora (véase, por ejemplo, Shafer y Levant, Psychopharmacology (Berl), 135, 1-1, 1998) y la función cognitiva (véase, por ejemplo, Ukai y col., Eur. J. Pharmacol., 324, 147-51, 1997; Smith y col., Pharmacol. Biochem. Behav., 63, 201-11, 1999). Antagonistas selectivos del receptor modularon o incluso abolieron los trastornos motores (catalepsia) inducidos por antagonistas de D₂ (véase, por ejemplo, Millan y col., Eur. J. Pharmacol., 321, R7-9, 1997; Gyertyán y col., [resumen]. Int. J. Neuropsychopharmacol., 5 Suppl. 1, 174, 2002) en modelos de roedor y no produjeron efectos secundarios motores o aumentaron los niveles de prolactina cuando se administraron solos (véase, por ejemplo, Reavill y col., A. J. Pharmacol. Exp. Ther., 294, 1154-65, 2000; Millan y col., J. Pharmacol. Exp. Ther., 293, 1063-73, 2000). Esto sugiere una sensibilidad a efectos secundarios extrapiramidales enormemente reducida. Se mostró que los antagonistas de D₃ mejoraban las deficiencias cognitivas producidas por diversos agentes en roedores (véase, por ejemplo, Sigala y col., Eur. J. Pharmacol., 336, 107-12, 1997; Laszy y col., Psychopharmacology (Berl), 179, 567-75, 2005) y primates, sugiriendo la posibilidad de un enfoque prometedor para el tratamiento de trastornos cognitivos en esquizofrenia. Los antagonistas de los receptores de la dopamina D₃ aumentan la actividad motora de animales en entornos habitados (véase, por ejemplo, Waters y col., J. Neural. Transm. Gen. Sect., 98, 39-55, 1994; Sautel y col., J. Pharmacol. Exp. Ther., 275, 1239-46, 1995; Gyertyán y Sághy, Behav. Pharmacol., 15, 253-62, 2004). Este

efecto activador puede demostrar que es beneficioso contra los síntomas negativos de la enfermedad.

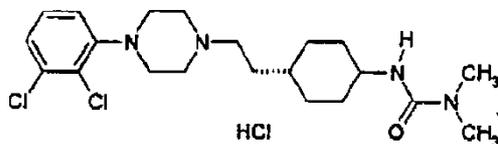
Sin embargo, la falta de efecto de los antagonistas de D₃ selectivos en diversos modelos animales usados hasta la fecha para evaluar la acción antipsicótica (humana) sugiere que los antagonistas de D₃ "puros" solos pueden no tener efectos antipsicóticos suficientemente robustos para justificar el desarrollo clínico. Se ha mostrado que aproximadamente del 60% al 80% de la ocupación de los receptores de la dopamina D₂ es necesaria para lograr una acción antipsicótica en la clínica (véase, por ejemplo, Nyberg y col., Br. J. Psychiatry. Suppl., (29), 40-4, May 1996; Seeman, Clin. Neurosci. Res., 1,53-60,2001). Este último fenómeno proporciona la base en vista de que el agonismo de D₂ es esencial para la acción antipsicótica. Por tanto, se considera que la adición de antagonismo de D₃ a antagonismo de D₂ puede ofrecer distintas ventajas con respecto a los antipsicóticos existentes en el tratamiento de esquizofrenia, concretamente no EPS, potencial de potenciamiento cognitivo y aumento del efecto sobre síntomas negativos.

La publicación de patente de EE.UU. nº 2006/0229297 desvela derivados de (tio)-carbamoil-ciclohexano que son ligandos preferentes del subtipo de receptores de la dopamina D₃ y D₂ que tienen la fórmula (I):



en la que R₁, R₂, X y n son como se definen en este documento.

La solicitud de patente húngara nº P0700339 desvela sales de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina. Un compuesto particular desvelado en este documento es clorhidrato de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina, que también se conoce como clorhidrato de trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, cuya fórmula estructural se muestra a continuación:



Los compuestos del documento US2006/0229297 se usan para el tratamiento de esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos a intervalos de dosificación de 1 a 500 mg o 0,1 a 100 mg, administrados 1 a 4 veces por día.

Estos derivados de (tio)-carbamoil-ciclohexano son antagonistas de receptores de la dopamina D₃/D₂ activos por vía oral y muy potentes que se unen con potencia significativamente mayor a receptores de D₃ que a receptores de D₂. El agonismo del receptor de D₃ es aproximadamente un orden de magnitud mayor que el agonismo del receptor de D₂, que se cree que contrarresta alguno de los efectos secundarios extrapiramidales producidos por los antagonistas del receptor de D₂. Además del aumento de la afinidad relativa por dopamina D₃ con respecto a D₂, por ejemplo, el clorhidrato de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina tiene una baja potencia en otros sitios de receptor tales como 5-HT_{2C}, histamina H₁ y sitios de receptores adrenérgicos, que sugieren menores posibilidades de efectos secundarios tales como EPS y aumento de peso corporal.

Por tanto, hay una necesidad existente y continua de tratamientos eficaces para los síntomas de la esquizofrenia y los efectos cognitivos asociados a la esquizofrenia, sin algunos de los efectos secundarios asociados a tratamientos tradicionales.

El documento WO 2008/141135, que representa el estado de la materia de acuerdo con el artículo 54(3) de la CPE, se refiere a formas de solvato y cristalinas de clorhidrato de trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea y a su uso para tratar afecciones tales como esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, oscilando la dosificación de 1 a 500 mg o 0,1 a 100 mg diariamente, administrada en 1 a 4 dosis, dependiendo del procedimiento de administración.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y a sales farmacéuticamente aceptables de la misma para su uso en un procedimiento para tratar esquizofrenia con la cantidad terapéuticamente eficaz de 1,5, 3,0 ó 4,5 mg/día.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o sales y/o hidratos y/o solvatos y/o polimorfos de la misma para su uso en un procedimiento para tratar esquizofrenia con la cantidad terapéuticamente eficaz de 1,5, 3,0 ó 4,5 mg/día.

- 5 Sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas obtenidas haciendo reaccionar el compuesto principal, que actúa de base, con un ácido inorgánico u orgánico para formar una sal, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido bromhídrico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido salicílico, ácido mandélico y ácido carbónico. Sales farmacéuticamente aceptables también incluyen aquellas en las que el compuesto principal actúa de ácido y se hace reaccionar con una base apropiada para formar, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y colina. Los expertos en la materia reconocerán adicionalmente que las sales de adición de ácido de los compuestos reivindicados pueden prepararse mediante reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado mediante distintos procedimientos conocidos. Alternativamente, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos de la invención con la base apropiada mediante una variedad de procedimientos conocidos.

- 10 Lo siguiente son otros ejemplos de sales de ácido que pueden obtenerse mediante reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos: acetatos, adipatos, alginatos, citratos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, butiratos, canforatos, digluconatos, ciclopentanopropionatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, fumaratos, bromhidratos, yodhidratos, 2-hidroxi-etanosulfonatos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, nicotinatos, 2-naftalenosulfonatos, oxalatos, palmoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, picratos, pivalatos, propionatos, succinatos, tartratos, tiocianatos, tosilatos, mesilatos y undecanoatos.

En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de clorhidrato.

- 25 Algunos de los compuestos útiles en la presente invención pueden existir en diferentes formas polimórficas. Como se conoce en la técnica, polimorfismo es una capacidad de un compuesto para cristalizar como más de una especie cristalina o "polimórfica" distinta. Un polimorfo es una fase cristalina sólida de un compuesto con al menos dos disposiciones o formas polimórficas diferentes de esa molécula de compuesto en el estado sólido. Formas polimórficas de cualquier compuesto dado se definen por la misma fórmula o composición química y son tan distintas en estructura química como las estructuras cristalinas de dos compuestos químicos diferentes. El uso de tales polimorfos está dentro del alcance de la presente invención.

- 30 Algunos de los compuestos útiles en la presente invención pueden existir en diferentes formas de solvato. Los solvatos de los compuestos de la invención también pueden formarse cuando las moléculas de disolvente se incorporan en la estructura reticular cristalina de la molécula del compuesto durante el procedimiento de cristalización. Por ejemplo, solvatos adecuados incluyen hidratos, por ejemplo, monohidratos, dihidratos, sesquihidratos y hemihidratos. El uso de tales solvatos está dentro del alcance de la presente invención.

Además, la presente invención se refiere particularmente a trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, más particularmente al uso de clorhidrato de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina para su uso en un procedimiento para tratar esquizofrenia con la cantidad terapéuticamente eficaz de 1,5, 3,0 ó 4,5 mg/día.

- 40 El principio activo se administra en una cantidad de 1,5 mg, 3 mg o 4,5 mg por día.

La dosis deseada puede administrarse como una o más subdosis diarias administradas a intervalos de tiempo apropiados durante todo el día o, alternativamente, en una dosis única, por ejemplo, para administración por la mañana o por la tarde. Por ejemplo, la dosificación diaria puede dividirse en una, en dos, en tres o en cuatro dosis diarias divididas.

- 45 La duración del tratamiento puede ser décadas, años, meses, semanas o días, mientras que persistan los beneficios.

En una realización de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es 1,5 mg/día.

- 50 En otra realización de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es 3,0 mg/día.

- 55 En otra realización de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es 4,5 mg/día.

En realizaciones adicionales, el principio activo usado es clorhidrato de trans-4-(2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil)-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina.

En una realización, el principio activo se usa en una o dos dosis diarias divididas.

5 En una realización, el uso del principio activo proporciona efectos terapéuticos en el tratamiento de síntomas cognitivos de esquizofrenia. En otra realización, el uso del principio activo proporciona efectos terapéuticos en el tratamiento de síntomas positivos de esquizofrenia. En otra realización, el uso del principio activo proporciona efectos terapéuticos en el tratamiento de síntomas negativos de esquizofrenia.

En otras realizaciones, el uso del principio activo proporciona efectos terapéuticos en el tratamiento de síntomas afectivos de esquizofrenia, síntomas residuales de esquizofrenia, o trastorno esquizofreniforme.

10 Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse solos o como un principio activo de una composición farmacéutica.

15 Están disponibles numerosas referencias clásicas que describen procedimientos para preparar diversas formulaciones adecuadas para administrar los compuestos según la invención. Ejemplos de posibles formulaciones y preparaciones están contenidos, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (presente edición); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman and Schwartz, editores) presente edición, publicado por Marcel Dekker, Inc., además de Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (presente edición).

20 Formas de dosificación adecuadas incluyen administración oral, rectal, sublingual, mucosa, nasal, oftálmica, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, espinal, intratecal, intraarticular, intraarterial, subaracnoidea, bronquial, linfática e intrauterina, y otras formas de dosificación para administración sistémica de principios activos. Se prefieren formulaciones adecuadas para administración por vía oral.

Para preparar tales formas de dosificación farmacéuticas, el principio activo se mezcla íntimamente con un vehículo farmacéutico según técnicas de combinación farmacéutica convencionales. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración.

25 En la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales. Por tanto, para preparaciones orales líquidas tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones, vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, aromatizantes, conservantes y agentes colorantes. Para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos, vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes y agentes de disgregación. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y
30 cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa. Si se desea, los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o recubrirse entéricamente por técnicas convencionales.

Para formulaciones parenterales, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, componentes que ayudan en la solubilidad o para la preservación. También pueden prepararse disoluciones inyectables en cuyo caso pueden emplearse agentes estabilizantes apropiados.

35 En algunas aplicaciones puede ser ventajoso utilizar el agente activo en una forma "vectorizada" tal como por encapsulación del agente activo en un liposoma u otro medio encapsulante, o por fijación del agente activo, por ejemplo, por enlace covalente, quelación o coordinación asociativa sobre una biomolécula adecuada tal como aquellas seleccionadas de proteínas, lipoproteínas, glicoproteínas y polisacáridos.

40 Las formulaciones adecuadas para administración por vía oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos, comprimidos o pastillas para chupar, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del principio activo como un polvo o gránulos. Opcionalmente puede emplearse una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso tal como un jarabe, un elixir, una emulsión o una poción.

45 Un comprimido puede prepararse mediante compresión o moldeo, o granulación en húmedo, opcionalmente con uno o más componentes auxiliares. Los comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada, estando el compuesto activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos que opcionalmente se mezclan con, por ejemplo, un aglutinante, disgregante, lubricante, diluyente inerte, agente tensioactivo o agente de descarga. Los comprimidos moldeados compuestos por una mezcla de compuesto activo en polvo con un vehículo adecuado pueden prepararse por moldeo en una máquina adecuada.

50 Puede prepararse un jarabe añadiendo el compuesto activo a una disolución acuosa concentrada de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, al que también puede añadirse cualquier componente auxiliar. Tal(es) componente(s) auxiliar(es) puede(n) incluir aromatizantes, conservantes adecuados, agentes para retardar la cristalización del azúcar y agentes para aumentar la solubilidad de cualquier otro componente, tal como un alcohol polihidroxílico, por ejemplo, glicerol o sorbitol.

5 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral normalmente comprenden una preparación acuosa estéril del compuesto activo que preferentemente es isotónica con la sangre del receptor (por ejemplo, solución salina fisiológica). Tales formulaciones pueden incluir agentes de suspensión y espesantes y liposomas u otros sistemas microparticulados que se diseñan para que el compuesto elija como diana componentes de la sangre o uno o más órganos. Las formulaciones pueden presentarse en forma de dosis unitaria o múltiples dosis.

10 La administración parenteral puede comprender cualquier forma adecuada de administración sistémica o administración directamente al SNC. La administración puede ser, por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intratecal, intramuscular, subcutánea, intramuscular, intraabdominal (por ejemplo, intraperitoneal), etc., y puede efectuarse por bombas de infusión (externas o implantables) o cualquier otro medio adecuado apropiado para la modalidad de administración deseada.

15 Las formulaciones de espray nasales y a otras mucosas (por ejemplo, formas inhalables) pueden comprender disoluciones acuosas purificadas de los compuestos activos con agentes conservantes y agentes isotónicos. Tales formulaciones se ajustan preferentemente a un pH y estado isotónico compatible con las membranas nasales u otras mucosas. Alternativamente, pueden estar en forma de polvos sólidos finamente divididos suspendidos en un vehículo gaseoso. Tales formulaciones pueden administrarse por cualquier medio adecuado o procedimiento, por ejemplo, por nebulizador, atomizador o inhalador de dosis medidas.

Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con un vehículo adecuado tal como manteca de cacao, grasas hidrogenadas o ácidos carboxílicos grasos hidrogenados.

20 Las formulaciones transdérmicas pueden prepararse incorporando el agente activo en un vehículo tixotrópico o gelatinoso tal como un medio celulósico, por ejemplo, metilcelulosa o hidroxietilcelulosa, envasándose luego la formulación resultante en un dispositivo transdérmico adaptado para asegurarse en contacto dérmico con la piel de una persona que lo lleva.

25 Además de los componentes anteriormente mencionados, las formulaciones de la presente invención pueden incluir adicionalmente uno o más componentes auxiliares seleccionados de diluyentes, tampones, aromatizantes, aglutinantes, disgregantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (incluyendo antioxidantes).

Las formulaciones pueden tener liberación inmediata, liberación sostenida, liberación de aparición retardada o cualquier otro perfil de liberación conocido para un experto en la materia.

30 La trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede usarse como tratamiento complementario a uno o más agentes terapéuticos adicionales (por ejemplo, antipsicóticos, antidepresivos). Además, la trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede coadministrarse como una terapia de combinación con uno o más de uno o más agentes terapéuticos adicionales (por ejemplo, antipsicóticos, antidepresivos).

35 El antipsicótico puede ser un antipsicótico atípico o típico, preferentemente un antipsicótico atípico. Ejemplos de antipsicóticos atípicos incluyen olanzapina, clozapina, risperidona, sertindol, quetiapina, aripiprazol, ziprasidona y surmontil. Ejemplos de antipsicóticos típicos incluyen: acepromazina, benperidol, bromazepam, bromperidol, clorpromazina, clorprotixeno, clotiapina, ciamemazina, diazepam, dixirazina, droperidol, flupentixol, flufenazina, fluspirileno, haloperidol, heptaminol, yoduro de isopropamida, levomepromazina, levosulpirida, loxapina, melperona, mesoridazina, molindona, oxipertina, oxiprotepina, penfluridal, perazina, periciazina, perfenazina, pimozida, pipamperona, pipotiazina, proclorperazina, promazina, prometazina, protipendilo, piridoxina, sulpirida, sultoprida, tetrabenazina, tioproperazina, tioridazina, tiaprida, tiotixeno, trifluoperazina, triflupromazina, trihexifenidilo y zuclopentixol.

Definiciones

45 El término "farmacéuticamente aceptable" significa biológicamente o farmacológicamente compatible para uso *in vivo* en animales o seres humanos, y preferentemente significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o enumerado en la Farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

50 El término "esquizofrenia" está previsto que incluya el grupo de trastornos mentales caracterizados por alteraciones en el pensamiento y la percepción, e incluye esquizofrenia (y todos sus subtipos; paranoide, catatónica, desorganizada, residual, indiferenciada) y otros trastornos psicóticos (como por Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, cuarta edición, Washington, D.C (1994): American Psychiatric Association, o The ICD-10 Clasificación of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines, Ginebra (1992): Organización mundial de la salud) tal como trastornos esquizofreniformes y esquizoafectivos, o un breve trastorno psicótico.

55 En una evaluación clínica, la esquizofrenia se caracteriza comúnmente por "síntomas positivos" tales como alucinaciones (especialmente alucinación auditiva que son normalmente experimentadas como voces), procesos de

pensamiento desorganizado y trastornos del pensamiento, además de “síntomas negativos” que incluyen aplanamiento afectivo, alogia, abulia y anhedonia.

5 La expresión “los síntomas negativos de la esquizofrenia” se refiere a una clase de síntomas de la esquizofrenia que pueden considerarse que reflejan una ‘pérdida’ en el pensamiento dirigido funcional o actividad. Los síntomas negativos de la esquizofrenia son muy conocidos en la técnica e incluyen aplanamiento afectivo (caracterizado por, por ejemplo, una expresión facial inmóvil y/o insensible, poco contacto visual y lenguaje corporal reducido), alogia (‘pobreza del lenguaje’ o respuestas breves, lacónicas y/o vacías), abulia (caracterizada por una capacidad reducida o ausente para iniciar y llevar a cabo actividades orientadas a un objetivo), anhedonia (pérdida de interés o placer), insociabilidad (impulso e interacción social reducido), apatía y otros síntomas negativos conocidos para aquellos expertos en la materia. Los síntomas negativos de la esquizofrenia pueden evaluarse usando cualquier metodología conocida en la técnica que incluye, pero no se limita a, la escala breve de puntuación psiquiátrica (BPRS) y la escala de síntomas positivos y negativos (PANSS). BPRS y PANSS tienen subescalas o factores que pueden usarse para medir síntomas negativos. Se han diseñado otras escalas para tratar específicamente síntomas negativos: por ejemplo, la escala para la evaluación de síntomas negativos (SANS), la evaluación de síntomas negativos (NSA) y el programa para el síndrome de déficit (SDS). Las subescalas de BPRS y PANSS también pueden usarse para evaluar síntomas positivos, aunque también están disponibles procedimientos para evaluar específicamente los síntomas positivos (por ejemplo, la escala para la evaluación de síntomas positivos, o SAPS).

20 La expresión “déficit cognitivo asociado a esquizofrenia” se refiere a déficits cognitivos en pacientes con esquizofrenia. El deterioro cognitivo en la esquizofrenia es una característica central de la enfermedad (es decir, no un resultado de tratamiento o síntomas clínicos). Los déficits cognitivos incluyen, pero no se limitan a, déficits de atención/vigilia, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria verbal, memoria visuoespacial, razonamiento/resolución de problemas y cognición social. Hay numerosas pruebas neuropsicológicas usadas para medir déficits cognitivos en esquizofrenia, tal como la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST).

Los términos “tratar,” “tratamiento” y “que trata” se refieren a uno o más de los siguientes:

- 25 (a) mitigar o aliviar al menos un síntoma de un trastorno en un sujeto;
- (b) mitigar o aliviar la intensidad y/o duración de una manifestación de un trastorno experimentado por un sujeto que incluye, pero no se limita a, aquellos que son en respuesta a un estímulo dado;
- (c) detener, retardar la aparición (es decir, el periodo antes de la manifestación clínica de un trastorno) y/o reducir el riesgo de desarrollar o empeorar un trastorno.

30 Una “cantidad eficaz” significa la cantidad de un principio activo que, cuando se administra a un paciente (por ejemplo, un mamífero) para tratar una enfermedad (es decir, esquizofrenia), es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad, o una cantidad que es suficiente para modular un receptor de la dopamina (por ejemplo, el receptor de la dopamina D₂ y/o la dopamina D₃) para lograr los objetivos de la invención.

35 Un sujeto o paciente para el que la administración del compuesto terapéutico es una pauta terapéutica eficaz para una enfermedad o trastorno es preferentemente un ser humano, pero puede ser cualquier animal, que incluye un animal de laboratorio en el contexto de un ensayo o cribado o experimento de actividad. Por tanto, como puede apreciarse fácilmente por un experto en la materia, los compuestos y composiciones de la presente invención son particularmente adecuados para administración a cualquier animal, particularmente un mamífero, y que incluyen, pero ni mucho menos se limitan a, seres humanos, animales domésticos tales como sujetos felinos o caninos, animales de granja tales como, pero no se limitan a, sujetos bovinos, equinos, caprinos, ovinos y porcinos, animales salvajes (tanto en libertad como en un zoológico), animales para investigación tales como ratones, ratas, conejos; cabras, ovejas, cerdos, perros, gatos, etc., especies aviares tales como pollos, pavos, pájaros cantores, etc., es decir, para uso médico veterinario.

45 El término “aproximadamente” significa dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular como se ha determinado por un experto en la materia, que dependerá en parte de cómo se mide el valor o se determina, es decir, las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, “aproximadamente” puede significar dentro de 1 o más de 1 desviación estándar, para la práctica en la materia. Alternativamente, “aproximadamente” con respecto a las composiciones puede significar más o menos un intervalo de hasta el 20%, preferentemente hasta el 10%, más preferentemente hasta el 5%. Alternativamente, particularmente con respecto a sistemas o procedimientos biológicos, el término puede significar dentro de un orden de magnitud, preferentemente dentro de 5 veces, y más preferentemente dentro de 2 veces, de un valor. Si se describen valores particulares en la solicitud y las reivindicaciones, a menos que se establezca de otro modo el término, “aproximadamente” significa dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular.

Ejemplos

Ejemplo 1

Este estudio clínico se realizará como un estudio de multicentro, al azar, de doble ciego, controlado por placebo, de grupos paralelos, de dosis flexible. Se seleccionará un total de aproximadamente 375 pacientes hospitalarios usando criterios que incluyen pacientes que (i) cumplen actualmente o han cumplido en el pasado los criterios de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cuarta edición, Text Revision (DSM-IV-TR)* para esquizofrenia (295.30 tipo paranoide, 295.10 tipo desorganizado, 295.20 tipo catatónico o 295.90 tipo indiferenciado) basándose en la entrevista clínica estructurada para DSM-IV (SCID), (ii) tienen una puntuación total PANSS ≥ 70 y ≤ 120 en la visita 1 y en la visita 2, (iii) tienen una puntuación ≥ 4 (moderada) en el punto P1 (trastornos del pensamiento) o P3 (comportamiento alucinatorio) de la PANSS en la visita 1 y en la visita 2, y (iv) tienen una puntuación ≥ 4 (moderada) en el punto P2 (desorganización conceptual) o P6 (desconfianza/persecución) de la PANSS en la visita 1 y en la visita 2.

Este estudio será de 10 semanas de duración; tratamiento de doble ciego de 6 semanas y seguimiento de seguridad de 4 semanas. Un periodo de reposo sin fármaco de hasta 7 días precederá a la aleatorización. Los pacientes se ingresarán en el hospital durante la fase de cribado. Los pacientes seguirán hospitalizados durante un mínimo de 21 días tras la aleatorización y la iniciación de la medicación de doble ciego. El programa de evaluación se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Programa de evaluación

	Cribado	Referencia	Fase de doble ciego						Seguimiento de seguridad	
			Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5 ¹	Visita 6 ¹	Visita 7 ¹	Visita 8 ²
Final de la semana de estudio	-1	0	1	2	3	4	5	6	8	10
Días	hasta -7	0	7	14	21	28	35	42	56	70

Los pacientes que cumplen todos los criterios de idoneidad en la visita 1 entrarán en un periodo de reposo sin fármaco de hasta 7 días. Tras el periodo de reposo, a los pacientes que cumplen todos los criterios de idoneidad se les asignará un número de aleatorización en la visita 2 y se les dispensará el envase alveolado correspondiente de la medicación del estudio de doble ciego para la semana 1 del tratamiento de doble ciego.

Todos los pacientes que cumplen los criterios de idoneidad se aleatorizarán (1:1:1) a uno de los tres grupos de tratamiento:

- (I) placebo,
- (II) 1,5 - 4,5 mg de clorhidrato de trans-4- {2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina, o
- (III) 6 - 12 mg de clorhidrato de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina (referencia)

A los pacientes se les suministrarán cápsulas de aspecto idéntico que contienen 1,5 mg, 3,0 mg o 6,0 mg de clorhidrato de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina o placebo.

Todos los fármacos en estudio se dispensarán en envases alveolados, uno para cada semana. Cada tarjeta contendrá 30 cápsulas dispuestas en 10 columnas y 3 filas, adecuadas para los 7 días de la semana más 3 días adicionales. La configuración del envase alveolado se proporciona en la Tabla 2. Todos los fármacos en estudio se administrarán como una única dosis diaria en el momento de acostarse. La dosificación puede cambiarse a la mañana si hay problemas de tolerabilidad; sin embargo, cualquier cambio debe permitir al menos 24 horas entre dos dosis consecutivas.

Tabla 2: Pauta de dosificación del estudio de doble ciego

Grupo de tratamiento 1: 1,5-4,5 mg										
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Días 9-14	Días 15-42
Fila 1	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Fila 2	0	0	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Fila 3	0	0	0	0	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Grupo de tratamiento 2: 6-12 mg										
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Días 9-14	Días 15-42
Fila 1	1,5	1,5	3	3	3	3	3	3	6	6
Fila 2	0	0	0	0	0	0	3	3	3	3
Fila 3	0	0	0	0	3	3	3	3	3	3
Grupo de tratamiento 3: Placebo										
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Días 9-14	Días 15-42
Fila 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fila 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fila 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

En el día 1 y día 2, a todos los pacientes se les administrará una cápsula de la fila 1 del envase alveolado. En el día 3, la dosis puede aumentarse a dos cápsulas (filas 1 y 2), si la respuesta no es adecuada y no hay problemas de tolerabilidad. Empezando en el día 5, la dosis puede aumentarse una cápsula a un máximo de tres cápsulas (filas 1, 2 y 3) dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad. Para pacientes aleatorizados al Grupo II (1,5-4,5 mg de clorhidrato de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina), la dosis máxima de 4,5 mg puede alcanzarse en el día 5, mientras que para pacientes aleatorizados al Grupo III (6-12 mg de clorhidrato de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina), la dosis máxima de 12 mg puede alcanzarse en el día 9. Cualquier aumento de dosis se hará en incrementos de una cápsula.

Las evaluaciones que van a realizarse usando procedimientos de valoración establecidos incluyen:

Visita	Día	Evaluación
1	hasta -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
Puntuación total PANSS (véase, por ejemplo, Kay y col., Schizophr. Bull., 13, 261-76, 1987)		
CGI-S: Impresiones globales clínicas - Gravedad (véase, por ejemplo, Guy ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, Md: US Department of Health, Education, and Welfare, 218-22, Publication ADM 76-338, 1976)		
CGI-I: Impresiones globales clínicas - Mejoría (véase, por ejemplo, Guy ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, Mid: US Department of Health, Education, and Welfare, 218-22, Publication ADM 76-338, 1976)		
CDSS: Escala de depresión de Calgary para esquizofrenia (véase, por ejemplo, Addington y col., Schizophr. Res., 19, 205-12, 1996)		

Las muestras de sangre se recogerán en los días 14, 21, 28, 35, 42, 56 y 70.

Se tiene previsto que la pauta de tratamiento anteriormente mencionada con clorhidrato de trans-4-(2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil)-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina muestre una eficacia significativa en el tratamiento de esquizofrenia cuando se compara con pacientes tratados con placebo.

REIVINDICACIONES

1. Trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o sales y/o hidratos y/o solvatos y/o polimorfos de la misma para su uso en un procedimiento para tratar esquizofrenia con la cantidad terapéuticamente eficaz de 1,5, 3,0 ó 4,5 mg/día.
- 5 2. Trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina para su uso según la reivindicación 1 en forma de clorhidrato de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o hidratos y/o solvatos y/o polimorfos de la misma.
3. Trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina para su uso según la reivindicación 1 ó 2, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz se divide en una, dos, tres o cuatro dosis diarias.
- 10 4. Trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que es para su uso en un procedimiento para tratar síntomas cognitivos de esquizofrenia.
- 15 5. Trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que es para su uso en un procedimiento para tratar síntomas negativos de esquizofrenia.
6. Trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que es para su uso en un procedimiento para tratar síntomas positivos de esquizofrenia.
- 20 7. Trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que es para su uso en un procedimiento para tratar síntomas afectivos y residuales de esquizofrenia.
8. (Trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que es para su uso en un procedimiento para tratar disfunciones sociales y profesionales secundarias de esquizofrenia.
- 25 9. Trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que es para su uso en un procedimiento para tratar trastorno esquizofreniforme y trastornos esquizoafectivos.