

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 780**

51 Int. Cl.:

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2003** **E 08153777 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018** **EP 1944030**

54 Título: **Agente para el tratamiento de esquizofrenia**

30 Prioridad:

22.08.2002 US 404927 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.10.2018

73 Titular/es:

SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.
(100.0%)

6-8, Dosho-machi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 541-8524, JP

72 Inventor/es:

NAKAMURA, MITSUTAKA;
OGASA, MASAOKI y
SAMI, SHUNSUKE

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 685 780 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

Agente para el tratamiento de esquizofrenia

5 La presente invención se refiere a un nuevo agente terapéutico para su uso en un método novedoso para el tratamiento de esquizofrenia. Más en particular, la presente invención se refiere a un agente terapéutico para su uso en un método para mejorar la esquizofrenia sin que ello vaya acompañado de síntomas extrapiramidales a través de la administración oral de una dosis prescrita de un derivado de bicicloheptano-dicarboximida específico una vez al día.

10 La esquizofrenia (desdoblamiento de la personalidad) es un tipo de psicosis endógena y se desarrolla principalmente durante la adolescencia y después de un curso crónico, la personalidad del paciente se deteriora progresivamente, pudiendo culminar en algunos pacientes en un debilitamiento de la capacidad mental. Los síntomas de esta enfermedad son por ejemplo síntomas positivos, que se observan frecuentemente durante la primera fase de la enfermedad, como alucinaciones, delirio, etc., o síntomas negativos, como apatía y abstinencia, o disfunción cognitiva, como por ejemplo pérdida de la capacidad de concentración y aprendizaje, etc. Por otra parte, existen otros síntomas como depresión, ansiedad, etc., y los síntomas relacionados con los mismos.

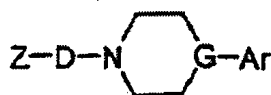
15 En el tratamiento de la esquizofrenia se recurre principalmente a la medicación, pero es necesario continuar el tratamiento de la esquizofrenia durante un período de tiempo prolongado y, aunque se cure la esquizofrenia, siempre existe un gran riesgo de que la enfermedad vuelva a manifestarse una vez retirado el fármaco por lo que es necesario continuar sin interrupción la medicación para siempre. Por consiguiente, cualquier efecto secundario de la medicación puede convertirse en un problema serio, y basándose en esta perspectiva, se ha deseado desarrollar una medicina que sea adecuada para una medicación prolongada.

20 Los agentes para el tratamiento de la esquizofrenia son diversos medicamentos tales como los clasificados en la categoría de antipsicóticos, por ejemplo, los derivados de fenotiazina (por ejemplo, clorpromazina, metoxipromazina, etc.), derivados de tioxantina que tienen una estructura similar a fenotiazina (por ejemplo, clorprotixeno, flupentixol, etc.), derivados de benzamida (por ejemplo, sulpirida, sultoprida, etc.), derivados de tienodiazepina (por ejemplo, clotiazepam, etizolam, etc.) y otros derivados de butirofenona (por ejemplo, haloperidol, triperidol, etc.), derivados de difenilbutilamina (por ejemplo, pimozida, etc.), etc.

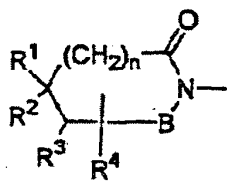
25 Sin embargo, los derivados de fenotiazina, análogos de fenotiazina, y derivados de butirofenona pueden causar serios efectos secundarios de síntomas extrapiramidales, presentando parkinsonismo, tales como una rigidez de los músculos esqueléticos, temblores de los músculos, falta de expresión facial, salivación, etc. Además, los derivados de difenilbutilamina pueden causar síntomas extrapiramidales además de insomnio. Por otra parte, estos antipsicóticos convencionales pueden ser eficaces solamente contra parte de los síntomas, entre síntomas positivos, síntomas negativos y disfunciones cognitivas, de la esquizofrenia, no existiendo hasta el momento ningún fármaco que sea eficaz contra todos estos síntomas.

30 Por lo tanto, ha sido deseable desarrollar un medicamento seguro que presente un excelente efecto contra los distintos síntomas de la esquizofrenia, así como un antipsicótico que no cause efectos secundarios tales como los síntomas extrapiramidales.

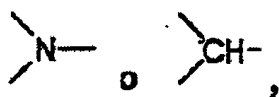
35 Por otra parte, se ha sabido que el derivado de imida de la siguiente fórmula, que se descubrió por los colaboradores de los autores de los presentes inventores, puede ser útil como un antipsicótico (c.f., agente neuroléptico, anti-ansiedad, etc.) especialmente como un agente para el tratamiento de esquizofrenia, demencia senil, psicosis depresivas maníacas y ataques nerviosos (documento USP 5 532 372).



50 en la que Z es

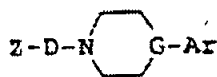


55 D es un grupo de fórmula: $-(CH_2)_p-A-(CH_2)_q-$, G es



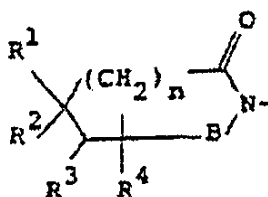
etc. y Ar es un grupo aromático, o un grupo heterocíclico aromático, etc.

5 El documento EP-A-0 464 864 se refiere a un compuesto imida de fórmula



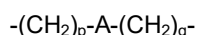
10 en la que Z es un grupo de fórmula:

10



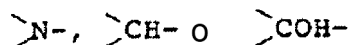
15 en la que B es un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o R^1 y R^2 o R^1 y R^3 pueden combinarse juntos para producir un anillo de hidrocarburo no aromático o R^1 y R^3 pueden combinarse juntos para producir un anillo de hidrocarburo aromático, estando dicho anillo de hidrocarburo no aromático opcionalmente puentado con un grupo alqueno inferior o un átomo de oxígeno en el mismo y estando dicho anillo de hidrocarburo no aromático, dicho anillo de hidrocarburo aromático y dicho grupo alqueno inferior cada uno opcionalmente sustituido con al menos un alquilo inferior y n es un número entero de 0 o 1; D es un grupo de fórmula

20



25 en la que A es un anillo de hidrocarburo no aromático opcionalmente puentado con un grupo alqueno inferior o un átomo de oxígeno, estando dicho anillo de hidrocarburo no aromático y dicho grupo alqueno inferior cada uno opcionalmente sustituido con al menos un alquilo inferior y p y q son cada uno un número entero de 0, 1 o 2; y Ar es un grupo aromático, un grupo aromático heterocíclico, un grupo benzoilo, un grupo fenoxi o un grupo feniltio y G es

25



30 o Ar es un grupo bifenilmetilideno y G es



35 estando todos los grupos anteriores cada uno opcionalmente sustituido con al menos uno de alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno; y sus sales de adición de ácido.

40 El documento WO 02/24 166 A se refiere a una preparación oral con buena disgregación, que comprende un gránulo, siendo dicho gránulo obtenible granulando con pulverización una suspensión acuosa que contiene un principio activo ligeramente hidrosoluble y un aglutinante de polímero hidrosoluble a una mezcla de alcohol de azúcar y un primer disgregante en el que: (1) el principio activo ligeramente hidrosoluble es clorhidrato de N-[4-[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-(2R,3R)-2,3-tetrametilenbutil]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-biciclo[2.2.1]-heptandicarboximida; (2) el alcohol de azúcar es D-manitol; (3) el aglutinante de polímero hidrosoluble es uno o más miembros seleccionados de hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona y alcohol polivinílico; y (4) el primer disgregante es uno o más miembros seleccionados de almidón de maíz, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carmelosa, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, croscarmelosa sódica, carboximetil almidón sódico y crospovidona.

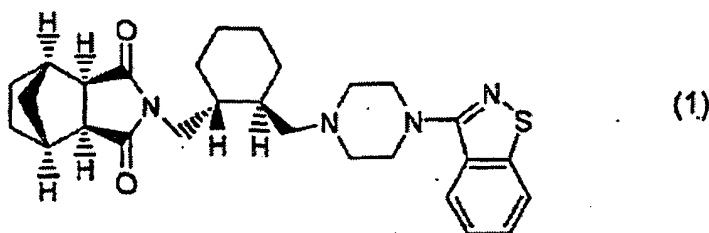
45

50 El documento WO 02/053 140 A se refiere a una composición que comprende: (a) una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más inhibidores de la recaptación de norepinefrina o una sal farmacéuticamente eficaz de los mismos; y (b) una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más agentes neurolépticos o una sal farmacéuticamente eficaz de los mismos.

50

El documento WO 03/066 039 A se refiere a un método para el tratamiento de esquizofrenia que comprende administrar concurrentemente a un paciente en necesidad del mismo: a. un compuesto de valproato, en una cantidad eficaz y; b. un agente antipsicótico activo, en una cantidad eficaz.

- 5 El autor de la presente invención ha estudiado de manera exhaustiva una serie de derivados de imida en relación con muchos de los aspectos, incluyendo el uso y la dosis de los mismos, con el fin de encontrar un nuevo agente para el tratamiento de la esquizofrenia, que pueda presentar un excelente efecto en el tratamiento de la esquizofrenia y que no tenga los efectos secundarios, como pueden ser los síntomas extrapiramidales, que a menudo se observan con muchos antipsicóticos convencionales, y pueden administrarse de forma segura durante un período de tiempo prolongado. Como resultado de ello, los autores de la presente invención han observado que
- 10 (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-biciclo[2.2.1]heptanodicarboximida representado por la siguiente fórmula:



- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un clorhidrato del mismo, es eficaz para aliviar los síntomas de amplio espectro de la esquizofrenia y que se puede tratar la esquizofrenia de una forma bastante segura sin que ello vaya acompañado de síntomas extrapiramidales, por administración oral de una dosis prescrita del mismo una vez al día.

- 20 En concreto, la presente invención proporciona un agente para su uso en un método para el tratamiento de esquizofrenia sin estar acompañado de síntomas extrapiramidales administrando oralmente una cantidad prescrita de (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-biciclo[2.2.1]heptanodicarboximida de la fórmula (1) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día.

- 25 La figura 1 es un gráfico en el que se muestra el cambio con el tiempo de las puntuaciones de la Escala Breve de Valoración Psiquiátrica: BPRS, que son los índices de los efectos en la esquizofrenia del compuesto activo de la presente invención, clorhidrato de (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-biciclo[2.2.1]heptanodicarboximida y placebo en una prueba clínica doble ciego.

- 30 Tal como se muestra en los ejemplos que se describen más adelante, cuando se administra por vía oral una dosis prescrita de clorhidrato de (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-biciclo[2.2.1]heptanodicarboximida, una vez al día, durante 6 semanas a pacientes con esquizofrenia en exacerbación aguda, los autores de la invención han observado que se obtienen excelentes efectos sobre los síntomas de amplio espectro, y sorprendentemente, apenas se observan síntomas extrapiramidales tal como ocurre con los antipsicóticos convencionales, especialmente, un electrocardiograma anormal, que progresa hacia una muerte súbita si no se reconoce; según lo cual este compuesto puede utilizarse de manera bastante segura en el tratamiento de la esquizofrenia.

- 40 Concretamente, la presente invención proporciona un nuevo agente para su uso en un método nuevo para el tratamiento de la esquizofrenia que mejora la esquizofrenia de amplio espectro incluyendo síntomas negativos y disfunción cognitiva, especialmente los síntomas negativos, sin que ello vaya acompañado de síntomas extrapiramidales que comprende administrar oralmente una dosis prescrita de (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-biciclo[2.2.1]heptanodicarboximida de la fórmula (1) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente un clorhidrato del mismo, a un paciente con esquizofrenia una vez al día.

- De acuerdo con la presente invención, puede obtenerse un mejor efecto excelente sobre los síntomas de amplio espectro de la esquizofrenia al administrar por vía oral (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-biciclo[2.2.1]heptanodicarboximida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como por ejemplo un clorhidrato, en una dosis diaria de 5 mg a 120 mg, preferentemente en una dosis diaria de 10 mg a 100 mg, más preferentemente, en una dosis diaria de 20 mg a 80 mg, una vez al día. Además, en el método terapéutico

- 55 apenas se observan efectos secundarios como síntomas extrapiramidales, como por ejemplo Parkinson, discinesia, acatisia, etc., electrocardiograma anormal, disfunción hepática, y por lo tanto, el método de la presente invención se puede aplicar de manera bastante segura y es eficaz para una medicación prolongada.

Por otra parte, cuando el método se aplica a un paciente con esquizofrenia en fase crónica, el compuesto activo mencionado deberá administrarse preferentemente a dicho paciente durante un período de tiempo prolongado, en una dosis lo más baja posible, y en tal caso, la dosis diaria del compuesto activo se encuentra comprendida dentro del intervalo de 5 mg a 80 mg, preferentemente, en el intervalo de 5 mg a 60 mg, más preferentemente, en el intervalo de 10 mg a 40 mg, administrándose por vía oral una vez al día.

El agente terapéutico de la presente invención usado en el método de tratamiento de esquizofrenia se encuentra en forma de preparación oral, que contiene el compuesto de la fórmula (1) anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente clorhidrato de (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzoisotiazol-3-il)-1-piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-biciclo[2.2.1]heptanodicarboximida en una cantidad de 5 mg a 120 mg, preferentemente en una cantidad de 10 mg a 100 mg, más preferentemente en una cantidad de 20 mg a 80 mg por dosis unitaria simple. Entre las formas de preparación oral se incluyen por ejemplo comprimidos, granulados, granulados finos, polvos, cápsulas, jarabes, etc. Estas preparaciones deberán presentarse en forma de una preparación para su administración una vez al día.

Las preparaciones anteriores se pueden preparar a través de un método convencional empleando un vehículo farmacéuticamente aceptable convencional, como los que se emplean habitualmente en la preparación de las formulaciones farmacéuticas convencionales, como por ejemplo excipientes, como lactosa, azúcar blanco, glucosa, almidón, carbonato cálcico, caolín, talco, celulosa cristalina, ácido silícico, etc.; aglutinantes como agua, etanol, gelatina, carboximetil celulosa, goma laca, metil celulosa, goma arábiga, tragacanto en polvo, polivinil pirrolidona, etc.; agentes disgregantes como alginato sódico, agar en polvo, laminaria en polvo, hidrógeno carbonato sódico, ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitano, lauril sulfato sódico, monoglicérido de ácido esteárico, etc., lubricantes como talco purificado, estearato, ácido bórico en polvo, polietilenglicol, etc.

EXPERIMENTOS

El método para el tratamiento y los efectos que produce quedan ilustrados con mayor detalle en los experimentos que se describen a continuación.

El compuesto activo SM-13 496 utilizado en los ejemplos se refiere a clorhidrato de (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzoisotiazol-3-il)-1-piperazinilmetil]-1-ciclohexilmetil]-2,3-biciclo[2.2.1]heptanodicarboximida y los significados de las abreviaturas utilizadas en los Experimentos son las siguientes:

- DSM-IV: Diagnóstico y Manual Estadístico de Trastornos Mentales, 4ª edición.
- CGI-S: Escala de Impresiones Globales Clínicas – Gravedad de Enfermedad
- CGI-I: Escala de Impresiones Globales Clínicas – Mejora
- AIMS: Escala de Movimiento Involuntario Anormal
- EPS: síntomas extrapiramidales
- LOCF: Última observación realizada (Análisis LOCF: método que consiste en utilizar el último dato disponible para reemplazar el valor que falta)
- BAS: Escala de Acatisia de Barnes
- SAS: Escala de Valoración de Simpson-Angust (Escala de Valoración para Reacciones Extrapiramidales)
- PANSS: Escala de Síndromes positivo y negativo (Escala de Valoración para síndromes positivos – negativos)

Experimento 1

Prueba Clínica en Fase II de Primera etapa

(1) Método de ensayo

De acuerdo con los procedimientos que se indican en la Tabla 1, que se muestra a continuación, se realizó un experimento doble ciego controlado con placebo en 149 pacientes con esquizofrenia en fase de exacerbación aguda en 15 instituciones de EE.UU. Se estudiaron la efectividad y la seguridad cuando se administró SM-13 496, en una dosis de 40 mg o 120 mg, o un placebo por vía oral una vez al día durante 6 semanas, tras el lavado con placebo.

Tabla 1

Nombre de la prueba clínica	Estudio doble ciego, aleatorio, dosis fija, controlado con placebo, grupo paralelo, 6 semanas, para determinar la eficacia, seguridad y tolerancia de dos niveles de dosis de SM-13496 en pacientes con esquizofrenia según criterios DSM-IV que han experimentado una exacerbación aguda de los síntomas.
Propósito	Se estudió la eficacia y seguridad en pacientes con esquizofrenia en la fase de exacerbación aguda (criterios DSM-IV) en una prueba doble ciego, de grupo paralelo, controlada con placebo.

Sujetos	<p>Criterios de selección:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pacientes con esquizofrenia determinados con arreglo a los criterios DSM-IV que experimentan una exacerbación aguda de los síntomas. 2) Pacientes que tienen 42 o más en la puntuación BPRS extraída así como 4 o más de la puntuación CGI-S 3) Pacientes que tienen menos de 2 en la puntuación de Simpson-Angus así como menos de 3 en la puntuación AIMS. 4) Pacientes que han sufrido esquizofrenia durante más de 1 año. 5) Hombres y Mujeres con edades comprendidas entre 18 y 64 años <p>Factores de exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pacientes con esquizofrenia resistente a tratamiento. 2) Pacientes a los que se les ha administrado inyecciones de depósito antes de acabar el ciclo de la terapia. 3) Pacientes que tienen una fuerte idea de suicidio. 4) Pacientes afectados con la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, adicción a fármacos, trastornos convulsivos, epilepsia. 5) Mujeres embarazadas y mujeres que pueden quedarse embarazadas, y mujeres en período de lactancia. 6) Pacientes con hipersensibilidad a los fármacos. 7) Los pacientes examinados que no son adecuados como sujetos según el criterio del investigador principal
Diseño de la prueba clínica	Comparación controlada con placebo, aleatoria, con grupo paralelo, doble ciego
Dosis y ruta administración	Administración oral del compuesto de ensayo en una dosis de 40 mg/día, 120 mg/día o un placebo una vez al día durante 6 semanas Lavado con placebo durante una semana (al menos durante 3 días). Hospitalización durante el período de lavado y dos semanas después de la medicación.
Fármaco combinado y terapia combinada	<ol style="list-style-type: none"> 1) No se administra otro antipsicótico. Cuando se toma otro antipsicótico, es necesario establecer un período de lavado antes de la prueba al menos 3 días para el fármaco oral y durante un ciclo de terapia para inyección de depósito. 2) En caso del inicio de los síntomas extrapiramidales, se permite la administración de un agente anti-párkinson. 3) En caso del inicio de insomnio, se utiliza lorazepam.
Número de sujetos	En las etapas de planificación: 132 sujetos (cada 44 sujetos para el grupo tratado con placebo, el grupo tratado con 40 mg, y el grupo tratado con 120 mg) Una vez completada la prueba: 149 sujetos (50 sujetos para el grupo tratado con placebo, 50 sujetos para el grupo tratado con 40 mg, y 49 sujetos para el grupo tratado con 120 mg).
Puntos de evaluación	Eficacia: PANSS, BPRS Extraído, Seguridad CGIS/I: Escala de Valoración EPS (Simpson-Angus, Barnes, AIMS), signos vitales (temperatura corporal, tensión arterial, pulso), electrocardiograma de 12 derivaciones, ensayo de laboratorio [análisis hematológico, análisis de sangre bioquímico, prolactina, análisis de orina], condiciones psicósomáticas, microscopia de lámpara de raja de fondo de ojo, evento adverso

(2) Resultados de la prueba

1) Evaluación de la efectividad:

5 (i) En la tabla 2 y la tabla 3, respectivamente, se muestran los datos de BPRS y PANSS (LOCF) y SGI-S y CGI-I al final de la prueba. Tal como se muestra en la tabla 2 y la tabla 3, las reducciones en las puntuaciones al final de la prueba (6 semanas después de la administración) con respecto a las que se realizaron antes de la administración en los grupos tratados con SM-13496, 40 mg o 120 mg, son estadísticamente significativas en comparación con las del grupo tratado con placebo en lo que se refiere a las evaluaciones BPRS, CGI-I y CGI-S. En relación con la evaluación PANSS, la reducción de la puntuación al final del experimento en el grupo tratado con SM-13496, 120 mg, es estadísticamente significativa en comparación con el grupo tratado con placebo, lo que significa que se mejoran las manifestaciones psicóticas con SM-13496.

Tabla 2

Dosis (Nº sujetos)	Placebo (45)	SM-13496, 40 mg (47)		SM-13496, 120 mg (44)	
Escala valoración	Medida (DT)	Media (DT)	valor p [#]	Media (DT)	valor p [#]
Puntuación total BPRS	-4,0 (8,45)	-10,0 (12,79)	0,014	-11,3 (8,89)	0,003
Puntuación total PANSS	-5,8 (14,06)	-14,1 (23,10)	0,063	-17,4 (15,70)	0,010

Dosis (Nº sujetos)	Placebo (45)	SM-13496, 40 mg (47)	SM-13496, 120 mg (44)
#: Prueba t de Dunnett de doble cara (comparación entre los grupos tratados para cada dosis y el grupo tratado con placebo)			
Análisis de covarianza utilizando facultad y grupos como factores y los valores antes de la administración como covariado.			

Tabla 3

Dosis)	Placebo	SM-13496, 40 mg, SM-13496, 120 mg (44)	valor p [#]	Medía (DT)	valor p [#]
CGI-S	(n = 41) 0,0(0,77)	(n=41) -0,7(1,12)	0,004	(n=40) -0,8(1,03)	0,002
CGI-I	(n=45) 4,0(1,41)	(n=47) 3,2(1,56)	0,013	(n=42) 3,01(1,29)	0,005
#: Prueba t de Dunnett de doble cara (comparación entre los grupos tratados para cada dosis y el grupo tratado con placebo)					
Análisis de covarianza utilizando facultad y grupos como factores y los valores antes de la administración como covariado.					

- 5 (ii) Asimismo, en la figura 1 adjunta se muestran los cambios en la puntuación total BPRS (LOCF). Tal como se muestra en la figura 1, las puntuaciones BPRS en los grupos tratados con SM-13496 se reducen de una forma estadísticamente significativa con respecto a las anteriores a la administración en comparación el grupo tratado con placebo a las dos semanas o después ($p < 0,05$).
- 10 (iii) La proporción de pacientes en los que la reducción BPRS al final del experimento es 20 % o más, o los pacientes que presentan 1 o 2 de CGI-I, son pacientes considerados como pacientes que responden, tal como se muestra en la tabla 4. Tal como se puede deducir de la tabla 4, se produjo una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo tratado con SM-13496, 40 mg, o 120 mg, y el grupo tratado con placebo.

Tabla 4

Dosis (Nº sujetos)	Placebo (45)	SM-13496, 40 mg (47)	SM-13496, 120 mg (44)
	Número	Número	valor p [#]
Responde	10	26	0,002
			Número
			valor p [#]
			22
			0,007
#: Prueba de Cochran-Mantel-Haenszel ajustando las facultades (comparación entre los grupos tratados con cada una de las dosis y el grupo tratado con placebo)			

- 15 2) Evaluación de seguridad:

(i) En la tabla 5 se muestran los eventos adversos observados en un 10 % o más de los pacientes.

Tabla 5

	Placebo	40 mg	120 mg
Número de sujetos	50	50	49
Número de sujetos que presentan eventos adversos (%)	36 (72)	40(80)	38(78)
Número de sujetos que presentan eventos adversos serios (%)	3 (6)	3(6)	3(6)
Número de sujetos que se eliminan de la prueba debido a efectos adversos (%)	2 (4)	6(12)	6(12)
Manifestación de eventos adversos (%)			
Trastornos digestivos	6 (12)	4(8)	2(4)
Náuseas	2 (4)	5(10)	11(22)
Dolor de cabeza	5 (10)	8(16)	3(6)
Acatisia	0 (0)	4(8)	7(14)
	Placebo	40 mg	120 mg
Vértigo de posición (excluyendo vértigo rotatorio)	3(6)	6(12)	5(10)
Supresión	5(10)	9(18)	7(14)
Somnolencia	2(4)	4(8)	5(10)
Exacerbación de la esquizofrenia	5(10)	2(4)	1(2)

- 20 Los sujetos que tienen multitud de eventos adversos se cuentan como 1.
- Tal como se puede ver en la tabla 5, 114 sujetos entre 149 sujetos (77 %) presentaron eventos adversos, pero la mayoría de ellos fueron suaves o moderados. El número de sujetos que fueron eliminados de la prueba como consecuencia de eventos adversos fue mayor en ambos grupos tratados con las dos dosis de SM-13496, en relación con el grupo tratado con placebo.
- 25 Los principales eventos adversos son supresión, náusea, dolor de cabeza, acatisia, y vértigo de posición (excluyendo el vértigo rotatorio). La proporción de sujetos que presentó una supresión fue 10 %, 18 %, 14 % en el grupo tratado con placebo, el grupo tratado con SM-13496, 40 mg, y el grupo tratado con SM-13496, 120 mg, respectivamente. En el grupo tratado con SM-13496, 120 mg, se observó más náuseas en comparación con los

otros grupos, pero se observaron menos trastornos digestivos que en el grupo tratado con placebo. Se observó una menor exacerbación de la esquizofrenia en los grupos tratados con SM-13496 40 mg, y 120 mg, (4 % y 2 % respectivamente), que en el grupo tratado con placebo (10 %). Se observó acatisia solamente en los grupos tratados con SM-13496, es decir 8 % y 14 % en el grupo tratado con 40 mg y en el grupo tratado con 120 mg respectivamente. La manifestación de los eventos adversos en los grupos tratados con SM-13496 fueron los mismos que en el grupo tratado con placebo. No se observó ganancia de peso corporal ni bulimia, impotencia, disfunción eréctil o convulsión.

(ii) En la tabla 6, que se muestra a continuación, se indican los eventos adversos serios observados en la prueba clínica en fase II anterior.

Tabla 6

	Placebo	40 mg	120 mg
Número de sujetos	50	50	49
Total (%)	4(8)	3(6)	2(4)
Manifestación de efectos adversos serios (%)			
Exacerbación de paranoia	0(0)	1(2)	0(0)
Psicosis agravada	0(0)	1(2)	0(0)
Exacerbación de esquizofrenia	4(8)	1(2)	1(2)
Esquizofrenia paranoide	0(0)	0(0)	1(2)

Tal como se puede observar en la tabla 6, se observaron efectos adversos serios en 4 casos en el grupo tratado con placebo, 3 casos en el grupo tratado con SM-13496, 40 mg, y 2 casos en el grupo tratado con 120 mg de SM-13496, pero se negó la relación con el medicamento sometido a prueba.

(iii) Asimismo, en la tabla 7 a continuación, se indican los efectos secundarios observados en esta prueba clínica.

Tabla 7

	Placebo	40 mg	120 mg
Número de sujetos	50	50	49
Manifestación de efectos secundarios (%)	22(44)	33(66)	35(71)
Perturbación mental			
Desasosiego	0(0)	1(2)	1(2)
Psicosis agravada	0(0)	0(0)	2(4)
Agitación	0(0)	0(0)	1(2)
Agitación agravada	0(0)	0(0)	2(4)
Ansiedad agravada	0(0)	1(2)	0(0)
	Placebo	40 mg	120 mg
Insomnio	0(0)	1(2)	1(2)
Exacerbación de insomnio	0(0) 0(0)	0(0) 0(0)	1(2) 1(2)
Mareos	0(0)	0(0)	1(2)
Perturbaciones metabólicas y perturbaciones nutricionales			
Anorexia	1(2)	1(2)	0(0)
Disminución de apetito	1(2)	1(2)	1(2)
Perturbación en la piel e hipodermis			
Prurito	1(2)	0(0)	0(0)
Infección y parasitosis			
Tinea pedis	0(0)	0(0)	1(2)
Otitis externa	0(0)	1(2)	0(0)
Parotiditis	1(2)	0(0)	0(0)
Infección del tracto urinario	0(0)	1(2)	0(0)
Enfermedades vasculares			
Eritema	1(2)	0(0)	0(0)
Sofocos	0(0)	0(0)	1(2)
Perturbación del órgano respiratorio, pecho y mediastino			
Dolor laringofaríngeo	0(0)1(2)	0(0)	
Dificultad respiratoria	0(0) 0(0)1(2)		
Problemas cardíacos			
Taquicardia sinusal	0(0)	0(0)	1(2)
Palpitación	0(0)	0(0)	1(2)
Perturbación gastroentérica			
Náusea	2(4)	4(8)	9(18)
Vómitos	0(0)	2(4)	3(6)
Estreñimiento	1(2)	2(4)	0(0)
Diarrea	3(6)	3(6)	0(0)

	Placebo	40 mg	120 mg
Heces flojas	0(0)	0(0)	1(2)
Disfunción lingual	0(0)	1(2)	0(0)
Dispepsia	2(4)	3(6)	2(4)
Flatulencia	0(0)	1(2)	0(0)
Sequedad bucal	1(2)	0(0)	0(0)
	Placebo	40 mg	120 mg
Hipersecreción salivar	1(2)1(2)	0(0)0(0)	0(0)0(0)
Dolor abdominal	2(4)	0(0)	0(0)
Discapacidad total y patología local			
Fatiga	3(6)	3(6)	1(2)
Fatiga agravada	0(0)	1(2)	0(0)
Sensación de calor	1(2)	0(0)	0(0)
Sueño	1(2)	1(2)	2(4)
Trastorno del sistema nervioso			
Supresión	3(6)	9(18)	7(14)
Acatisia	0(0)	4(8)	7(14)
Vértigo de posición (excluyendo vértigo rotatorio)	0(0)	5(10)	5(10)
Somnolencia	2(4)	4(8)	5(10)
Dolor de cabeza	3(6)	6(12)	1(2)
Enfermedad extrapiramidal	0(0)	1(2)	3(6)
Temblor	0(0)	3(6)	3(6)
Acatisia agravada	0(0)	1(2)	0(0)
Reacción distónica	0(0)	1(2)	0(0)
Anartria	0(0)	0(0)	1(2)
Glocoplejia	1(2)	0(0)	0(0)
Rigidez en rueda dentada	0(0)	0(0)	1(2)
Trismus	0(0)	0(0)	1(2)
Trastorno del sistema musculoesquelético y tejido conectivo			
Rigidez muscular	1(2)	2(4)	1(2)
Dolor miálgico	0(0)	0(0)	1(2)
Rigidez cervical	0(0)	1(2)	0(0)
Rigidez articular	0(0)	1(2)	0(6)
Melalgia	0(0)	0(0)	1(2)
Sensación de pesadez	0(0)	1(2)	0(0)
Ensayo de laboratorio			
Aumento del nivel de prolactina en sangre	0(0)	1(2)	1(2)
	Placebo	40 mg	120 mg
Aumento del nivel de creatina fosfoquinasa en sangre	0(0)	1(2)	0(0)
Electrocardiograma anormal	1(2)	0(0)	0(0)
Pérdida de peso	1(2)	1(2)	2(4)
Aumento del total de proteínas	0(0)	1(2)	0(0)
Pruebas de la función hepática anormales	0(0)0(0)	0(0)0(0)	1(2)1(2)
Lesión renal y trastorno urinario			
Poliuria	1(2)	0(0)	0(0)
Orina frecuente	1(2)	0(0)	0(0)
Trastorno ocular			
Visión borrosa	0(0)	1(2)	1(2)
Ojo seco	1(2)	0(0)	0(0)

- 5 Tal como se puede deducir de la tabla 7, entre los eventos adversos, los principales efectos secundarios, cuya relación con SM-13496 no se puede negar, hubo supresión, náuseas, acatisia, vértigo de posición (excluyendo el vértigo rotatorio), somnolencia, dolor de cabeza. La manifestación de una reacción distónica fue baja (menos de un 4 %) en los grupos tratados con SM-13496. No se produjo ningún cambio clínicamente significativo en el electrocardiograma con 12 derivaciones. No hubo ninguna diferencia significativa en la proporción de pacientes que tenían un cambio anormal en los valores de laboratorio entre los grupos. En los grupos tratados con SM-13496, se observó un aumento moderado en el nivel de prolactina en la sangre, pero no se produjo ningún cambio clínicamente significativo en la temperatura corporal, el ritmo respiratorio, el examen con fundoscópico y el análisis con microscopio de lámpara de raja.
- 10 (iv) Asimismo, en la tabla se muestran los resultados de la evaluación de la discinesia (según AMISM), acatisia (según BAS), Parkinson (según SAS), siendo dichos síntomas, síntomas extrapiramidales.

Tabla 8

Escala de valoración	Placebo*	SM-13496 40 mg*		SM-13496 120 mg	
	Media (DT)	Media (DT)	valor p* valor p#	Media (SD)	Valor pico #
AIMS	0,7 2,63)	0,7(2,88)	0,978	0,2(2,21)	0,467
BAS**	0,0 0,97)	0,1(1,04)	0,687	0,4(0,94)	0,352
SAS	-0,1(0,96)	0,1(1,08)	0,588	0,1(1,11)	0,808

Prueba de Dunnett de dos caras (comparación entre los grupos tratados con cada una de las dosis y el grupo tratado con placebo.
 Análisis de covarianza utilizando la facultad y los grupos como factores y los valores antes de la administración como covariado.
 * : n = 44-47 para cada puntuación de valoración
 **: Puntuación global BAS

- 5 Tal como se puede deducir de los resultados de la tabla 8, no hubo ninguna diferencia significativa en los cambios de la puntuación antes del tratamiento o en la puntuación total entre los grupos tratados. La proporción de pacientes que requirió benzotropina fue 24 % en los grupos tratados con SM-13496 y 18 % en el grupo tratado con placebo.

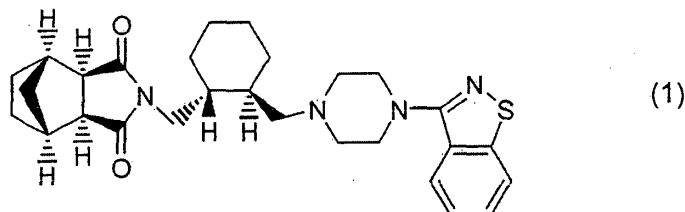
El agente de acuerdo con las presentes reivindicaciones exhibe un efecto excelente en la mejora de la esquizofrenia de amplio espectro incluyendo

- 10 los síntomas negativos, disfunciones cognitivas, especialmente síntomas negativos, sin que ello vaya acompañado de síntomas extrapiramidales administrando oralmente una cantidad prescrita de (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzoisotiazol-3-il)-1-piperacilmetil]-1-ciclohexilmetil-2,3-biciclo[2.2.1]heptano-dicarboximida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente un clorhidrato del mismo una vez al día a un paciente con esquizofrenia. Por otra parte, dado que el método descrito en la solicitud y el agente usado en el mismo no causa un
- 15 electrocardiograma anormal que puede derivar en muerte súbita, o no presenta unos efectos de supresión excesivos, pueden emplearse de una forma bastante segura y pueden ser adecuados para una medicación prolongada, y además pueden aplicarse de forma segura incluso a pacientes ancianos, siendo por tanto dicho método y el agente usado en el mismo extremadamente excelentes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto activo, es decir (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperacilmetil]-1-ciclohexilmetil-2,3-biciclo[2.2.1]heptano-dicarboximida de fórmula (1):

5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para mejorar los síntomas negativos y/o disfunción cognitiva de esquizofrenia.

10

2. El compuesto activo para su uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto activo es clorhidrato de (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperacilmetil]-1-ciclohexilmetil-2,3-biciclo[2.2.1]heptano-dicarboximida.

15

3. El compuesto activo para su uso según la reivindicación 1 y la reivindicación 2, en el que el compuesto activo ha de administrarse en forma de un agente que contiene el compuesto activo en una cantidad de 5 mg a 120 mg como dosis diaria para administración oral una vez al día.

20

4. El compuesto activo para su uso según la reivindicación 3, en el que el tratamiento no está acompañado de síntomas extrapiramidales.

5. El compuesto activo para su uso según la reivindicación 2, en el que el compuesto activo es para administrarse por vía oral en una dosis diaria de 20 mg a 80 mg una vez al día.

25

6. El compuesto activo para su uso según la reivindicación 2, en el que el compuesto activo es para administrarse por vía oral, a una dosis diaria comprendida entre 5 mg y 80 mg una vez al día y estando la esquizofrenia en una fase crónica, no estando acompañado el tratamiento de ningún síntoma extrapiramidal.

30

7. El compuesto activo para su uso según la reivindicación 2, en el que el compuesto activo es para administrarse por vía oral una vez al día a una dosis comprendida entre 10 mg y 40 mg una vez al día.

8. El compuesto activo para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el compuesto activo es para administrarse en forma de un agente que mejora los síntomas negativos de la esquizofrenia.

35

9. El compuesto activo para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el compuesto activo es para administrarse en forma de un agente que mejora la disfunción cognitiva de la esquizofrenia.

10. El compuesto activo para su uso según la reivindicación 3, en el que el compuesto activo es para administrarse oralmente a una dosis diaria de 40 mg a 120 mg una vez al día.

40

11. El compuesto activo para su uso según la reivindicación 3, en el que el compuesto activo es para administrarse oralmente a una dosis diaria de 40 mg una vez al día.

45

12. El compuesto activo para su uso según la reivindicación 3, en el que el compuesto activo es para administrarse oralmente a una dosis diaria de 80 mg una vez al día.

13. El compuesto activo para su uso según la reivindicación 3, en el que el compuesto activo es para administrarse oralmente a una dosis diaria de 120 mg una vez al día.

FIG. 1

