



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.12.14

(21) Номер заявки
202291797

(22) Дата подачи заявки
2020.12.02

(51) Int. Cl. *A61K 31/496* (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/13 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕМЕНЦИЕЙ

(31) 201941049516; 201941049517

(32) 2019.12.02

(33) IN

(43) 2022.09.26

(86) PCT/IB2020/061383

(87) WO 2021/111330 2021.06.10

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СУВЕН ЛАЙФ САЙЕНСИЗ
ЛИМИТЕД (IN)

(72) Изобретатель:
Нироджи Рамакришна, Схинде Анил
Карбхари, Джаяраджан Прадип,
Джетта Сатиш, Палачарла Рагхава
Човдари, Пандей Сантош Кумар,
Мохаммед Абдул Рашид, Бенаде
Виджай Сидрам, Гоял Винок Кумар,
Субраманиан Рамкумар, Равула
Йотхсна, Джастии Венкатесварлу (IN)

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

(56) GRANDHI VENKATA RAMALINGAYYA ET AL.: "SUVN-5G2: A PURE 5-HT6 RECEPTOR ANTAGONIST AMELIORATES SENILE DEMENTIA IN ANIMAL MODELS", ALZHEIMER'S & DEMENTIA: THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION, ELSEVIER, NEW YORK, NY, US, vol. 15, no. 7, 1 July 2019 (2019-07-01), XP085868749, ISSN: 1552-5260, DOI: 10.1016/J.JALZ.2019.06.2490 [retrieved on 2019-10-18], abstract

WO-A1-2017199070

WO-A1-2017199071

WO-A1-2017199072

JAYARAJAN PRADEEP ET AL.: "P1-302: 5-HT6 Antagonist SUVN-502 potentiates the procognitive and neurochemical effects of donepezil and memantine", ALZHEIMER'S & DEMENTIA: THE JOURNAL OF THE

ALZHEIMER'S ASSOCIATION, vol. 11, no. 7S Part 10, 1 July 2015 (2015-07-01), pages P472-P472, XP055783576, US ISSN: 1552-5260, DOI: 10.1016/j.jalz.2015.06.516, abstract

JAYARAJAN PRADEEP ET AL.: "SUVN-502 + DONEPEZIL + MEMANTINE (TRIPLE COMBINATION): FIRST-IN-CLASS AND A PROMISING NEW APPROACH FOR THE SYMPTOMATIC TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE DEMENTIA", ALZHEIMER'S & DEMENTIA: THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION, ELSEVIER, NEW YORK, NY, US, vol. 15, no. 7, 1 July 2019 (2019-07-01), XP085868195, ISSN: 1552-5260, DOI: 10.1016/J.JALZ.2019.06.644 [retrieved on 2019-10-18], abstract

NIROGI RAMAKRISHNA ET AL.: "TRIPLE THERAPY WITH MASUPIRDINE (SUVN-502), A 5-HT6 ANTAGONIST, DONEPEZIL AND MEMANTINE IN MODERATE ALZHEIMER'S DISEASE: BASELINE PATIENT CHARACTERISTICS IN A PHASE-2A STUDY", ALZHEIMER'S & DEMENTIA: THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION, ELSEVIER, NEW YORK, NY, US, vol. 15, no. 7, 1 July 2019 (2019-07-01), XP085870309, ISSN: 1552-5260, DOI: 10.1016/J.JALZ.2019.09.026 [retrieved on 2019-10-18], abstract

ATRI ALIREZA ET AL.: "LBP59: Triple therapy with SUVN-502, a 5-HT6 antagonist, donepezil and memantine in moderate Alzheimer's disease: Baseline patient characteristics in phase-2a study", JOURNAL OF PREVENTION OF ALZHEIMER'S DISEASE 2018 SPRINGER, 11TH CONFERENCE CLINICAL TRIALS ALZHEIMER'S DISEASE, EDITIONS SERDI, FR, vol. 5, no. 1, 1 October 2018 (2018-10-01), pages S194-S195, XP009526182, ISSN: 2426-0266, DOI: 10.14283/jpad.2018.40 [retrieved on 2018-10-04], abstract

CUMMINGS J, NIROGI R, JAYARAJAN P, SHINDE A, JASTI V: "P038: Potential benefits of masupirdine (SUVN-502) on behavioral and psychological symptoms in patients with moderate Alzheimer's disease", JOURNAL OF PREVENTION OF ALZHEIMER'S DISEASE, vol. 6, no. 1, 8 December 2019 (2019-12-08), page S68, XP009526338, ISSN: 2426-0266, DOI: 10.14283/jpad.2019.48, abstract

(57) В изобретении предложен способ лечения поведенческих и психологических симптомов у пациента с деменцией, включающий введение эффективной дозы чистого антагониста 5-HT₆ рецепторов, масупирдина, или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с ингибитором ацетилхолинэстеразы, таким как донепезил, и антагонистом NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторов, мемантином. Настоящее изобретение также относится к применению

указанного соединения в производстве лекарственного препарата и фармацевтических композиций, включающих указанные соединения, предназначенных для лечения нарушений, описанных в настоящем документе.

045669 B1

045669 B1

Область техники, к которой относится изобретение

В настоящем изобретении предложен способ лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией, включающий введение эффективной дозы чистого антагониста рецепторов 5-НТ₆, такого как масупирдин или его фармацевтически приемлемая соль, отдельно или в комбинации с ингибитором ацетилхолинэстеразы и антагонистом NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторов. В настоящем изобретении также предложено применение масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного препарата и фармацевтических композиций, включающих указанные соединения, предназначенных для лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией, как описано в настоящем документе.

Уровень техники

Деменция является синдромом, при котором происходит деградация памяти, мышления, поведения и способности выполнять ежедневные действия. Наиболее распространенной формой деменции является деменция при болезни Альцгеймера (БА). Другие основные формы деменции включают деменцию, ассоциированную с шизофренией, сосудистую деменцию (СД), деменцию с тельцами Леви (ДТЛ), деменцию при болезни Паркинсона (БП) и лобно-височную деменцию (ЛВД). Несмотря на то, что они по своей патологии отличаются, у них часто имеются общие симптомы, которые присутствуют одновременно. Поведенческие и психологические симптомы деменции (ППСД) являются общими симптомами, наблюдаемыми при различных формах деменции, которые представляют гетерогенную группу некогнитивных симптомов и поведений. Поведенческие и психологические симптомы также известны как нейропсихиатрические симптомы (НПС). В нескольких исследованиях была установлена важная роль нейрохимических, нейропатологических и генетических факторов, лежащих в основе клинических проявлений ППСД. Они составляют главный компонент синдрома деменции независимо от его подтипа. По имеющимся оценкам поведенческие и психологические симптомы поражают до 90% всех пациентов с деменцией в течение их болезни и независимо связаны с неблагоприятными исходами, включающими дистресс у пациентов, дистресс у лиц, осуществляющих уход, раннее и долгосрочное помещение в лечебные учреждения, неправильное применение лекарственных препаратов и увеличение расходов на медицинское обслуживание. Поведенческие и психологические симптомы имеют такое же клиническое значение, как и когнитивные симптомы, поскольку они тесно связаны со степенью функциональных и когнитивных нарушений. Поведенческие и психологические симптомы включают возбуждение/агрессию, бредовые идеи и/или галлюцинации, нарушение двигательного поведения, нарушение речи, тревогу, эйфорию/экзальтацию, раздражительность, депрессию/дисфорию, апатию, расторможенность, изменение сна и поведения в ночное время, а также изменение аппетита и пищевого поведения. Клинические данные свидетельствуют о том, что существует широкое перекрытие между поведенчески значимыми цепями и сетями, связанными с этими симптомами. Шкала оценки нейропсихиатрического статуса (NPI) широко используется для оценки НПС у пациентов с деменцией.

Возбуждение/агрессия, бредовые идеи и галлюцинации являются одними из наиболее частых и клинически значимых симптомов ППСД. Бредовые идеи и/или галлюцинации являются проявлениями психоза. Симптомы психоза являются общим нарушением для всех форм деменции с распространенностью от 20 до 70% (J. Cell. Mol. Med., 2012, 16, 995-1012). Сообщается, что у пациентов с психозом при БА повышенная частота тяжелого психоза связана с повышенным присутствием бредовых идей и галлюцинаций в дополнение к симптомам возбуждения/агрессии. В настоящее время не существует одобренного фармакологического лечения для пациентов с психозом при БА, особенно у пациентов, испытывающих тяжелые психотические симптомы.

Комбинация нефармакологических и осторожно используемых фармакологических вмешательств является рекомендуемой терапией для лечения ППСД. В опубликованной литературе имеются предположения, что умеренная симптоматическая эффективность связана с кратковременным лечением пациентов атипичными нейролептиками, такими как рисперидон, оланзапин и арипипразол. Однако преимущества более длительного лечения этими средствами менее очевидны (Nat. Rev. Neurol., 2009, 5(5), 245-255 и N. Engl. J. Med., 2006, 355(15), 1525-1538). Более того, умеренная эффективность должна быть сбалансирована со значительными опасениями по поводу безопасности, связанными с длительным применением таких лекарственных средств, которые включают риск ускоренного снижения когнитивных функций, инсульта и смерти. Атипичные нейролептики были связаны со статистически значимым ускорением ухудшения когнитивных функций у пациентов с БА. Пимавансерин, антагонист 5-НТ_{2A}, был недавно одобрен для лечения психоза при БП. Он показал статистически значимый эффект по шкале психоза NPI-NH на 6-й неделе, однако на 12-й неделе эффект не проявлялся, что указывает на отсутствие устойчивого эффекта (The Lancet Neurology, 2018, 17, 213-222). Циталопрам, селективный ингибитор обратного захвата серотонина, в дозе 30 мг ежедневно продемонстрировал значимое снижение возбуждения у 186 пациентов с БА (JAMA 2014; 311:682-91). В группе лечения циталопрамом наблюдали ухудшение когнитивных функций и удлинение интервала QT.

Принимая во внимание умеренную эффективность современных терапий, в медицине существует острая потребность в поиске нового фармакологического механизма, с помощью которого можно устранить существующие ограничения, такие как длительность действия, ухудшение когнитивных функций

при лечении ППСД.

В WO 2019/008484 A1 раскрыты новые применения чистого антагониста рецепторов 5-HT₆ (5-HT₆R) для лечения деменции, вызванной менопаузой, сенильной деменции, сосудистой деменции, когнитивного нарушения, вызванного химиотерапией, и поведенческих изменений при деменции.

В WO 2017199070 раскрыта тройная комбинация чистых антагонистов 5-HT₆R, ингибиторов ацетилхолинэстеразы и антагониста NMDA-рецепторов для лечения когнитивных нарушений.

Масупирдин (международное непатентованное наименование (МНН) 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол) является чистым антагонистом 5-HT₆R с высокой селективностью по сравнению с близкородственными подтипами серотониновых рецепторов. Масупирдина димезилата моногидрат оценивали в двойном слепом плацебо-контролируемом, рандомизированном, 26-недельном исследовании фазы 2 лечения (идентификатор Clinicaltrials.gov: NCT02580305) у субъектов с умеренной стадией БА, получающих стабильную дозу донепезила HCl и мемантина HCl. Основным конечным показателем оценки эффективности в исследовании было изменение по шкале ADAS-Cog 11 на 26-й неделе по сравнению с исходным состоянием. Вторичными показателями результата лечения были MMSE, CDR-SB, ADCS-ADL, NPI-12, C-SDD, оценка безопасности и переносимости. Масупирдин был безопасным и хорошо переносился без значимых побочных эффектов; Масупирдин не продемонстрировал значимого терапевтического преимущества в отношении когнитивных функций по сравнению с плацебо, что было измерено с помощью ADAS-Cog 11. Однако значимый терапевтический эффект наблюдали в отношении подшкал NPI при измерении по шкале NPI-12.

Впоследствии был проведен анализ результатов исследования фазы 2 в подгруппах для оценки положительного воздействия на нейропсихиатрические параметры. При анализе данных этих подгрупп неожиданно были выявлены получавшие масупирдин пациенты со значительным улучшением поведенческих и психологических симптомов при оценке результатов по подшкалам NPI-12. Масупирдин также значительно улучшал когнитивные функции у субъектов с бредовыми идеями и галлюцинациями (субъекты с исходными симптомами) по шкале ADAS-Cog 11.

Сущность изобретения

В настоящем изобретении предложен способ лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией, включающий введение пациентам эффективной дозы масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли, где эффективная доза масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли выбрана из 25-125 мг.

В одном из аспектов настоящего изобретения предложен способ лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, деменцией, ассоциированной с шизофренией, деменцией при болезни Паркинсона, деменцией с тельцами Леви, сосудистой деменцией и лобно-височной деменцией, включающий введение пациентам эффективной дозы масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли, где эффективная доза масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли выбрана из 25-125 мг.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, включающий введение пациентам эффективной дозы масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли, где эффективная доза масупирдина или его фармацевтически приемлемая соль выбрана из 25-125 мг.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, включающий введение пациентам эффективной дозы масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли, где поведенческие и психологические симптомы выбраны из возбуждения/агрессии, бредовых идей и/или галлюцинаций, нарушения двигательного поведения, нарушения речи, тревоги, эйфории/экзальтации, раздражительности, депрессии/дисфории, апатии, расторможенности, изменения сна и поведения в ночное время, а также изменения аппетита и пищевого поведения.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения когнитивного дефицита у пациентов с бредовыми идеями и/или галлюцинациями, включающий введение эффективной дозы масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено применение эффективной дозы масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией, где эффективная доза масупирдина или его фармацевтически приемлемая соль выбрана из 25-125 мг.

В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, включающая эффективную дозу масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли и одно или больше фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, для лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией, где эффективная доза масупирдина или его фармацевтически приемлемая соль выбрана из 25-125 мг.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения поведенческих и психологических симптомов у пациента с деменцией, включающий введение эффективной дозы масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с ингибитором ацетилхолинэстеразы и антагани-

стом NMDA-рецепторов или в качестве дополнения к ним.

Ингибитор ацетилхолинэстеразы выбран из донепезила, ривастигмина, галантамина или их фармацевтически приемлемых солей.

Антагонистом NMDA-рецепторов является мемантин или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения поведенческих и психологических симптомов у пациента с деменцией при болезни Альцгеймера, включающий введение эффективной дозы масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с донепезилом или его фармацевтически приемлемой солью и мемантином, или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, включающая эффективную дозу масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли, донепезила или его фармацевтически приемлемой соли и мемантина или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения поведенческих и психологических симптомов у пациента с деменцией.

Краткое описание диаграмм

Фиг. 1: Показано влияние масупирдина на общие оценки по шкале NPI.

Фиг. 2: Показан эффект масупирдина у пациента с возбуждением/агрессией.

Фиг. 3: Показан эффект масупирдина у пациентов с возбуждением/агрессией.

Фиг. 4: Показан эффект масупирдина у пациентов с возбуждением/агрессией.

Фиг. 5: Показан эффект масупирдина у пациентов с возбуждением/агрессией и/или нарушением двигательного поведения, и/или изменением сна и поведения в ночное время.

Фиг. 6: Показан эффект масупирдина у пациентов с бредовыми идеями и/или галлюцинациями.

Фиг. 7: Показан влияние масупирдина на оценки по шкале ADAScog-11 у пациентов с бредовыми идеями и/или галлюцинациями.

Фиг. 8: Показан эффект масупирдина у пациентов с расторможенностью.

Фиг. 9: Показан эффект масупирдина у пациентов с эйфорией/экзальтацией.

Фиг. 10: Показан эффект масупирдина у пациентов с нарушением двигательного поведения.

Фиг. 11: Показан эффект масупирдина у пациентов с измененным сном и поведением в ночное время.

Подробное описание

Если не указано иное, следующие термины, используемые в описании и формуле изобретения, имеют значения, представленные ниже.

Термин "антагонист рецепторов 5-HT₆" при использовании в настоящем документе относится к лиганду или малой молекуле, которые проявляют аффинность в отношении рецептора 5-HT₆, блокируют или ингибируют функцию/связывание агониста рецептора 5-HT₆.

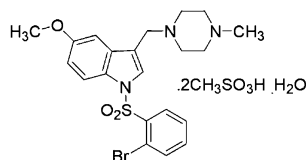
Термин "чистый антагонист рецепторов 5-HT₆" при использовании в настоящем документе относится к антагонисту рецепторов 5-HT₆, который обладает очень высокой селективностью (>250 раз) по сравнению с близкородственными подтипами серотониновых рецепторов, такими как 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₄, 5-HT_{5A} и 5-HT₇.

Примером чистого антагониста рецепторов 5-HT₆ является 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол.

Международное непатентованное наименование (МНН) 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола - Масупирдин.

Примером фармацевтически приемлемой соли чистого антагониста рецепторов 5-HT₆, масупирдина, является димезилата моногидрат.

Масупирдина димезилата моногидрат, также известный как SUVN-502, имеет показанную ниже химическую структуру.



Масупирдин обычно вводят в виде масупирдина димезилата моногидрата. Соединение, масупирдина димезилата моногидрат, и его получение описаны в патентах US 7875605 и US 9540321 и в статье J. Med. Chem. 2017, 60, 5, 1843-1859.

Термин "активное(ые) соединение(я)" или "соединение(я)" при использовании в настоящем документе относится к антагонисту рецепторов 5-HT₆ или ингибитору ацетилхолинэстеразы, или антагонисту NMDA-рецепторов. Предпочтительно антагонистом рецепторов 5-HT₆ является (1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол) или его фармацевтически приемлемая соль. Ингибитором ацетилхолинэстеразы является донепезил, ривастигмин, галантамин или их фармацевтически приемлемые соли, и антагонистом NMDA-рецепторов является мемантин или его фармацевтически приемлемые соли.

При использовании в настоящем документе термин "ингибитор ацетилхолинэстеразы" представляет

собой химическое соединение или лекарственное средство, которое ингибирует расщепление ацетилхолина ферментом ацетилхолинэстеразой, повышая, таким образом, уровни и продолжительность действия нейромедиатора ацетилхолина. Примерами ингибиторов ацетилхолинэстеразы являются донепезил, ривастигмин и галантамин. Предпочтительно ингибитором ацетилхолинэстеразы является донепезил, ривастигмин, галантамин или их фармацевтически приемлемые соли.

Донепезил - лекарственное средство, одобренное для лечения деменции легкой, средней и тяжелой степени при БА. Донепезил является обратимым ингибитором фермента ацетилхолинэстеразы и реализуется под торговым наименованием Арисепт® в виде гидрохлоридной соли.

Ривастигмин - лекарственное средство, одобренное для лечения деменции легкой, средней и тяжелой степени при БА. Ривастигмин является обратимым ингибитором холинэстеразы и реализуется под торговыми наименованиями Экселон® и Экселон трансдермальная терапевтическая система® в виде тартратной соли.

Галантамин - лекарственное средство, одобренное для лечения легкой, средней и тяжелой степени деменции при БА. Галантамин, обратимый конкурентный ингибитор ацетилхолинэстеразы, реализуемый под торговым наименованием Разадин® в виде гидробромидной соли.

Термин "антагонист NMDA-рецепторов" при использовании в настоящем документе относится к классу соединений, которые действуют на глутаматергическую систему путем ингибирования NMDA-рецепторов. Примером антагониста NMDA-рецепторов является мемантин. Мемантин - лекарственное средство, одобренное для лечения деменции умеренной и тяжелой степени при БА. Мемантин реализуется под торговыми наименованиями Наменда® и Наменда XR® в виде гидрохлоридной соли.

Термин "модифицированная совокупность пациентов с назначенным лечением (mITT)" определяется как все рандомизированные субъекты, получившие по меньшей мере одну дозу препарата в рамках исследования и прошедшие одну оценку первичной переменной эффективности после оценки исходного состояния.

Используемый в настоящем документе термин "плацебо" представляет собой таблетку с инертным веществом, не имеющим терапевтической ценности, которая идентична таблеткам масупирдина димезилата моногидрата по цвету, запаху, вкусу и внешнему виду и принимается вместе с донепезилом и мемантином.

Термин "исходная оценка по подшкале" относится к оценке всех подшкал NPI-12 или оценке по отдельной подшкале, измеренной до введения масупирдина, на начало исследования.

Фраза "эффективное количество" или "эффективная доза" определено как количество соединения согласно настоящему изобретению, которое: (i) лечит конкретное заболевание, состояние или нарушение, (ii) устраняет один или больше симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения и (iii) задерживает появление одного или больше симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения, описанных в настоящем документе.

Термин "фармацевтически приемлемая(ые) соль(и)" при использовании в настоящем документе относится к солям активного соединения, которые получают в результате реакции масупирдина, донепезила или мемантина с соответствующими органическими или неорганическими кислотами или производными кислот. Фармацевтически приемлемые соли включают, без ограничения ими, димезилат, дигидрохлорид, гидрохлорид, оксалат, сукцинат, тартрат и т.п. Предпочтительно фармацевтически приемлемыми солями являются дигидрохлориды и димезилаты. Более предпочтительно фармацевтически приемлемой солью является димезилат или гидрохлорид.

Термин "пациент(ы)" или "субъект(ы)" при использовании в настоящем документе относится к животному. Предпочтительно термин "пациент(ы)" или "субъект(ы)" относится к млекопитающему. Более предпочтительно термин "пациент(ы)" или "субъект(ы)" относится к людям.

Термин "поведенческие и психологические симптомы", также известный как нейропсихиатрические симптомы (НПС), относится к гетерогенной группе некогнитивных симптомов и форм поведения, встречающихся у субъектов с деменцией. НПСД составляют основной компонент синдрома деменции независимо от его подтипа. Поведенческие и психологические симптомы включают возбуждение/агрессию, бредовые идеи и/или галлюцинации, нарушение двигательного поведения, нарушение речи, тревогу, эйфорию/экзальтацию, раздражительность, депрессию/дисфорию, апатию, расторможенность, изменение сна и поведения в ночное время, а также изменение аппетита и пищевого поведения. Это также относится к любому физическому или вербальному поведению пациентов с деменцией, которое может вызвать причинение боли или оттолкнуть других лиц, и включает агрессивное поведение, такое как нанесение побоев, пинки, укусы и крики.

Термин "деменция" включает деменцию при болезни Альцгеймера (БА), деменцию, ассоциированную с шизофренией, деменцию при болезни Паркинсона (БП), деменцию с тельцами Леви (ДТЛ), сосудистую деменцию (СД) и лобно-височную деменцию (ЛВД).

Термин "болезнь Альцгеймера (БА)" при использовании в настоящем документе относится к деменции, которая вызывает нарушения памяти, мышления и поведения. Болезнь Альцгеймера может быть легкой, средней или тяжелой.

Термин "Когнитивный дефицит" является широким термином, который описывает нарушение различных областей когнитивных функций. Когнитивный дефицит не ограничивается каким-либо конкретным заболеванием или состоянием, но может быть одним из проявлений первопричинного заболевания у кого-либо. Он также используется попеременно с "нарушением когнитивных функций". Это может быть кратковременное состояние или прогрессирующее и постоянное явление.

Термин "возбуждение/агрессия" при использовании в настоящем документе относится к "возбуждению и/или агрессии".

Термин "бредовые идеи и/или галлюцинации" или "психоз" при использовании в настоящем относится к "бредовым идеям или галлюцинациям" или "бредовым идеям и галлюцинациям".

Термин "лечение" при использовании в настоящем документе относится к любому лечению заболевания у млекопитающего, включающему: (а) замедление или остановку развития клинических симптомов; и/или (b) инициирование регрессии клинических симптомов.

Термин "соединение для применения" при использовании в настоящем документе включает любое одно или более из следующего: (1) применение соединения, (2) способ применения соединения, (3) применение при лечении, (4) применение для производства фармацевтической композиции/лекарственного препарата для лечения/лечения или (5) способ лечения/предупреждения/снижения/ингибирования, включающий введение эффективного количества активного соединения субъекту, нуждающемуся в этом.

Варианты осуществления

Настоящее изобретение охватывает все примеры, описанные в настоящем документе, без ограничения, впрочем, предпочтительные аспекты и элементы изобретения обсуждаются в настоящем документе в форме следующих вариантов осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией, включающему введение эффективной дозы масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли для лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного препарата для лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей масупирдин или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией, включающий введение эффективной дозы масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с донепезилом или его фармацевтически приемлемой солью и мемантином или его фармацевтически приемлемой солью.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей масупирдин или его фармацевтически приемлемую соль, донепезил или его фармацевтически приемлемую соль и мемантин или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией.

В некоторых вариантах осуществления поведенческие и психологические симптомы у пациента с деменцией выбраны из возбуждения/агрессии, бредовых идей и/или галлюцинаций, нарушения двигательного поведения, нарушения речи, тревоги, эйфории/экзальтации, раздражительности, депрессии/дисфории, апатии, расторможенности, изменения сна и поведения в ночное время, и изменения аппетита и пищевого поведения.

В некоторых вариантах осуществления деменция выбрана из деменции при болезни Альцгеймера, деменции, ассоциированной с шизофренией, деменцией при болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции и лобно-височной деменции.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, включающий введение таким пациентам эффективной дозы масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией, ассоциированной с шизофренией, включающий введение таким пациентам эффективной дозы масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией при болезни Паркинсона, включающий введение таким пациентам эффективной дозы масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения поведенческих и психологических симптомов у пациентов с деменцией с тельцами Леви, включающий введение таким пациентам эффективной дозы масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли.

пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, включающему введение 100 мг масупирдина димезилата моногидрата.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения тревоги у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, включающему введение 50 мг масупирдина димезилата моногидрата.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения эйфории/экзальтации у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, включающему введение 100 мг масупирдина димезилата моногидрата.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения эйфории/экзальтации у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, включающему введение 50 мг масупирдина димезилата моногидрата.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения раздражительности у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, включающему введение 100 мг масупирдина димезилата моногидрата.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения раздражительности у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, включающему введение 50 мг масупирдина димезилата моногидрата.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения депрессии/дисфории у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, включающему введение 100 мг масупирдина димезилата моногидрата.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения депрессии/дисфории у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, включающему введение 50 мг масупирдина димезилата моногидрата.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения апатии у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, включающему введение 100 мг масупирдина димезилата моногидрата.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения апатии у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, включающему введение 50 мг масупирдина димезилата моногидрата.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения расторможенности у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, включающему введение 100 мг масупирдина димезилата моногидрата.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения расторможенности у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, включающему введение 50 мг масупирдина димезилата моногидрата.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения изменения сна и поведения в ночное время у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, включающему введение 100 мг масупирдина димезилата моногидрата.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения изменения сна и поведения в ночное время у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, включающему введение 50 мг масупирдина димезилата моногидрата.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения изменения аппетита и пищевого поведения у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, включающему введение 100 мг масупирдина димезилата моногидрата.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения изменения аппетита и пищевого поведения у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, включающему введение 50 мг масупирдина димезилата моногидрата.

В вариантах осуществления масупирдин или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению обычно вводят пациенту путем включения в фармацевтическую композицию в соответствии со стандартной фармацевтической практикой.

В вариантах осуществления масупирдин или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с донепезилом или его фармацевтически приемлемой солью и мемантином или его фармацевтически приемлемой солью согласно настоящему изобретению обычно вводят пациенту путем включения в фармацевтическую композицию в соответствии со стандартной фармацевтической практикой.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть изготовлены стандартным способом с использованием одного или больше фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами являются разбавители, разрыхлители, связующие вещества, смазывающие вещества, скользящие вещества, полимеры, вещества для нанесения покрытия, растворители, соразтворители, консерванты, смачивающие вещества, загустители, пеногасители, подсластители, ароматизаторы, антиоксиданты, красители, солилизаторы, пластификаторы, диспергирующие вещества и т.п. Вспомогательные вещества выбирают из микрокристаллической целлюлозы, маннита, лактозы, прежелатинизированного крахмала, крахмалгликолята натрия,

кукурузного крахмала или их производных, повидона, кросповидона, стеарата кальция, глицерилмоно-стеарата, глицерилпальмитостеарата, талька, коллоидного диоксида кремния, стеарата магния, лаурилсульфата натрия, стеарилфумарата натрия, стеарата цинка, стеариновой кислоты или гидрогенизированного растительного масла, гуммиарабика, магнезии, глюкозы, жиров, восков, натуральных или гидрогенизированных масел, воды, физиологического раствора хлорида натрия или спиртов, например, этанола, пропанола или глицерина, растворов сахаров, таких как растворы глюкозы или растворы маннита и т.п., или смесей различных вспомогательных веществ.

В другом варианте осуществления фармацевтические композиции согласно изобретению могут быть изготовлены в форме пилюль, таблеток, таблеток, покрытых оболочкой, капсул, порошка, гранул, пеллетов, пластырей, имплантатов, пленок, жидкостей, полутвердых форм, гелей, аэрозолей, эмульсий, настоек и т.п. Такие фармацевтические композиции и способы их изготовления хорошо известны в данной области.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит 1-90%, 5-75% и 10-60% по весу масуипирдина согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. Количество масуипирдина или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции(ях) может изменяться в пределах от приблизительно 0,1 до приблизительно 100 мг или от приблизительно 0,1 до приблизительно 60 мг или от приблизительно 0,1 до приблизительно 30 мг или в любом диапазоне, находящемся в пределах более широкого диапазона от 0,1 до 100 мг.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть стандартными составами, такими как составы с немедленным высвобождением, составы с модифицированным высвобождением, такие как составы с замедленным высвобождением, составы с отсроченным высвобождением и составы с пролонгированным высвобождением или новые системы доставки, такие как составы, распадающиеся в полости рта, и трансдермальные пластыри.

Доза соединений может изменяться в зависимости от таких факторов, как возраст и вес пациента, природа, путь введения и тяжесть заболевания, подлежащего лечению, и других подобных факторов.

В вариантах осуществления фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению могут вводить пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, предпочтительно один раз в день или два раза в день, более предпочтительно один раз в день.

В вариантах осуществления фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению могут вводить пациенту пероральным, назальным, местным или парентеральным путями.

Примеры

Сокращения:

БА: болезнь Альцгеймера

ADAS-Cog: Шкала оценки болезни Альцгеймера - Когнитивная подшкала

bid: лат. Bis in die (два раза в день)

C-SDD: Шкала Корнелла для оценки депрессии при деменции

HCl: Соляная кислота

mITT: Модифицированная совокупность пациентов с назначенным лечением

БДР: Большое депрессивное расстройство

MMSE: Краткая шкала оценки психического статуса

MMRM: модель смешанных эффектов для повторных измерений

мг: миллиграмм

мл: миллилитр

NPI: Шкала оценки нейропсихиатрического статуса

NINCDS-ADRDA: Критерии Национального института неврологических и коммуникативных заболеваний и инсульта/Ассоциации болезни Альцгеймера и родственных заболеваний

нг: нанограмм

qd: лат. Quaque die (один раз в день)

≥: Больше или равно

Δ: Различие

Следующие примеры представлены в иллюстративных целях и никоим образом не предназначены для ограничения изобретения.

Пример 1.

В данном примере описано 26-недельное, двойное слепое, многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование фазы 2А в параллельных группах, для подтверждения концепции и сравнения эффективности и безопасности лечения масуипирином (50 мг или 100 мг один раз в день [qd]) по сравнению с лечением плацебо у субъектов с умеренной БА (оценка по шкале MMSE от 12 до 20 включительно). Исследование состояло из 2-4-недельного периода скрининга, за которым следовали 26-недельный период двойного слепого лечения и 4-недельный период простого слепого вымывания с плацебо.

Количество участников:

Всего в исследование было включено 564 субъекта, которые были рандомизированы в одну из трех групп лечения: 50 мг масупирдина, 100 мг масупирдина или плацебо.

Совокупность:

В совокупность исследования входили мужчины и женщины в возрасте от 50 до 85 лет с умеренной деменцией вследствие вероятной болезни Альцгеймера (MMSE 12-20, включительно) согласно критериям Национального института неврологических и коммуникативных заболеваний и инсульта/Ассоциации болезни Альцгеймера и родственных заболеваний (NINCDS-ADRDA), диагностированной не меньше чем за 1 год до исследования и в течение не меньше чем 3 месяцев получающие стабильные дозы донепезила HCl (10 мг раз в день) и либо мемантина HCl (10 мг 2 раза в день), либо Наменды XR® (28 мг мемантина гидрохлорида в форме с пролонгированным высвобождением, 1 раз в день) или комбинированную терапию, Намзарику™ (28 мг мемантина гидрохлорида в форме с пролонгированным высвобождением/10 мг донепезила гидрохлорида) 1 раз в день.

Лечение: Соответствующие критериям субъекты получали пероральное введение по двойной слепой схеме одного из трех вариантов лечения: масупирдин (50 мг раз в день), масупирдин (100 мг раз в день) или плацебо (раз в день) в соотношении 1:1:1. На протяжении всего исследования все субъекты продолжали получать донепезил HCl (10 мг 1 раз в день) и мемантин HCl (10 мг 2 раза в сутки) или Наменду XR® (28 мг мемантина HCl с пролонгированным высвобождением, 1 раз в день) или комбинированную терапию Намзарику™ (28 мг мемантина HCl с пролонгированным высвобождением/10 мг донепезила HCl) один раз в день.

Субъект получали масупирдин или плацебо в течение 26 недель, после чего следовал 4-недельный период одиночного слепого вымывания с плацебо. В течение периода вымывания все субъекты получали плацебо в дополнение к донепезилу HCl и мемантину HCl.

Масупирдин предоставляли в виде идентичных по внешнему виду таблеток, которые содержали либо 50 мг, либо 100 мг масупирдина. Также предоставляли таблетки плацебо, такие же, как таблетки масупирдина.

Субъекты и лица, осуществляющие уход, должны соответствовать всем критериям включения и не соответствовать ни одному из критериев исключения.

Критерии включения:

Субъекты должны соответствовать всем следующим критериям включения для регистрации в исследовании:

1. Субъекты мужского или женского пола в возрасте от 50 до 85 лет включительно на момент скрининга.
2. Наличие диагноза вероятной болезни Альцгеймера на основании критериев NINCDS-ADRDA по меньшей мере за 1 год до скринингового визита.
3. Оценка от 12 до 20 баллов включительно по шкале MMSE при скрининговом визите и визите для оценки исходного состояния.
4. Должен получать лечение стабильными дозами донепезила гидрохлорида (10 мг 1 раз в день), либо только 10 мг донепезила гидрохлорида, либо в составе комбинированной терапии Намзарику™ (28 мг мемантина гидрохлорида с пролонгированным высвобождением/10 мг донепезила гидрохлорида) раз в день в течение по меньшей мере 3 месяцев до скринингового визита. Субъекты, вероятно, будут продолжать прием такой ежедневной дозы 10 мг донепезила гидрохлорида или Намзарику™ в течение всего срока исследования.
5. Должен получать лечение стабильными дозами мемантина HCl (10 мг два раза в день) или Наменды XR® (28 мг мемантина HCl с пролонгированным высвобождением, qd), или в составе комбинированной терапии Намзарику™ (28 мг мемантина HCl с пролонгированным высвобождением/10 мг донепезила HCl) 1 раз в день в течение как минимум 3 месяцев до скринингового визита. Субъекты, вероятно, будут продолжать прием своей текущей дозы мемантина HCl или Наменды XR®, или Намзарику™ на протяжении всего исследования.
6. Доступность лица (осуществляющего уход), которое, по мнению исследователя, имеет частый и достаточный контакт с субъектом, чтобы это лицо имело квалификацию, готовность и способность предоставить точную информацию о когнитивных и функциональных способностях субъекта и сопровождало субъекта при посещениях, предусмотренных в исследовании. Лицо, осуществляющее уход, должно иметь личный контакт с субъектом в течение по меньшей мере примерно 12 ч в неделю, распределенных в течение 3-5 дней в неделю (например, по 3 ч в день в течение 4 дней в неделю или 4 ч в день в течение 3 дней в неделю).

Критерии исключения:

Субъекты, которые соответствуют любому из следующих критериев исключения, не были допущены к рандомизации в исследовании:

1. Наличие диагноза шизофрении, биполярного расстройства или текущего большого депрессивного расстройства (БДР), или субъекты, у которых оценки C-SDD свидетельствуют о вероятной депрессии

(обычно ≥ 12 баллов). Могут быть включены субъекты с БДР в анамнезе, которые в настоящее время проходят лечение, и у которых симптомы удастся контролировать с помощью лекарственной терапии в течение по меньшей мере 6 месяцев. Могут быть включены субъекты, принимающие низкие дозы нейролептиков для лечения нарушений сна или возбуждения или агрессии, у которых доза была стабильной в течение как минимум 1 месяца, и в ходе исследования не ожидается ее изменения.

2. Проходит лечение или может нуждаться в лечении во время исследования с применением любых препаратов, запрещенных протоколом исследования.

Критерии оценки эффективности и безопасности:

Основной переменной оценки эффективности была ADAS-Cog 11, а ключевой вторичной переменной оценки эффективности была NPI-12.

Процедура оценок ADAS-Cog 11:

Шкала оценки болезни Альцгеймера - Когнитивная подшкала (ADAS-Cog) была разработана для оценки уровня когнитивной дисфункции при БА. Также она используется для оценки эффективности лечения деменции. ADAS-Cog-11 представляет собой краткий опросник для измерения когнитивных функций, включающий вспоминание слов, команды, конструктивный праксис, название предметов и пальцев, идеаторный праксис, ориентацию, тесты на распознавание слов, запоминание тестовых команд, способность к разговорной речи, трудности при подборе слов и понимание устной речи. Тест оценивается администратором, который суммирует баллы за ошибки в каждом задании с получением общего балла от 0 до 70. Чем больше дисфункция, тем выше балл. 70 баллов представляют наиболее тяжелое нарушение.

Процедура оценок NPI:

NPI представляет собой структурированную беседу с опросом по 12 пунктам с лицом, осуществляющим уход, которая направлена на оценку поведенческих нарушений у пациентов с деменцией. NPI включает 10 поведенческих (галлюцинации, бредовые идеи, возбуждение/агрессия, дисфория/депрессия, тревога, раздражительность, расторможенность, эйфория/экзальтация, апатия и нарушение двигательного поведения) и нейровегетативных показателей (изменение сна и поведения в ночное время, изменение аппетита и пищевого поведения). Поведенческие домены оценивают с точки зрения частоты, тяжести и дистресса. Каждый пункт состоит из проверочного вопроса и нескольких подвопросов, которые оценивают как "нет" (не присутствует) или "да" (присутствует). Затем каждый пункт оценивают по частоте (по 4-балльной шкале от 1 [иногда] до 4 [очень часто]), тяжести (по 3-балльной шкале от 1 [легкая] до 3 [выраженная]) и дистрессу лица, осуществляющего уход, по 6-балльной шкале от 0 [совсем нет] до 5 [очень сильно или крайне]). Общий балл по 12 пунктам оценок частоты и тяжести составляет в пределах от 0 до 144, а общий балл по 12 пунктам дистресса у лица, осуществляющего уход, составляет в пределах от 0 до 60. NPI назначали лицу, осуществляющему уход за субъектом, и оценивали с привлечением квалифицированного, обученного оценивающего специалиста в исходном состоянии субъекта и в недели 4, 13 и 26.

Безопасность оценивают путем мониторинга нежелательных явлений, результатов физического обследования, основных физиологических показателей, результатов клинических лабораторных исследований и электрокардиограмм.

Статистический анализ

Данные анализировали с использованием модели смешанных эффектов для повторных измерений (MMRM). Модель включала фиксированные категориальные факторы лечения, недели, зависимости лечения от недели и статуса APO-E (носитель- один аллель, носитель- два аллеля и носитель), а также непрерывную ковариату оценки в исходном состоянии, зависимости оценки от недели, возраста и исходного балла MMSE. При анализе в подгруппах стратификация была основана на исходных симптомах и/или возникновении симптомов.

Результаты

Результаты исследования обсуждаются ниже:

Масупирдин был безопасным и хорошо переносимым, без значимых нежелательных явлений, при этом основной конечный показатель эффективности (26-недельное изменение по сравнению с исходным состоянием, измеренное с помощью ADAS-Cog 11) не был достигнут. Тем не менее, средние баллы по NPI-12 немного снизились в группе 50 мг масупирдина, демонстрируя статистически значимые различия лечения по изменению в сравнении с исходным состоянием при сравнении группы 50 мг масупирдина с группой плацебо на неделе 4. На неделе 13 средние оценки NPI-12 оставались такими же, как и исходные во всех трех группах лечения. На неделе 26 средние оценки NPI-12 немного выросли в группе плацебо, однако остались такими же, как исходные, в группах, получавших дозы масупирдина (фиг. 1).

На неделе 26 при сравнении группы 50 мг масупирдина с группой плацебо наблюдали статистически значимое различие лечения при сравнении с исходным состоянием по средним оценкам домена возбуждения/агрессии NPI-12 (фиг. 2).

На основании значимого влияния лечения на общие оценки NPI-12 и оценки по домену возбуждения/агрессии, был проведен explorативный анализ в подгруппах по двенадцати доменам NPI, чтобы понять положительное воздействие масупирдина на нейропсихиатрические симптомы.

Анализ в подгруппах по домену возбуждения/агрессии NPI-12 при исходном балле домена ≥ 1 (исходные симптомы) в совокупности mITT показал статистически значимое различие лечения по изменению средней оценки возбуждения/агрессии относительно исходного состояния на неделе 13 при сравнении каждой группы, получавшей дозу масупирдина, с группой плацебо. Статистически значимое различие лечения также наблюдали на неделе 26 при сравнении группы 50 мг масупирдина с группой плацебо. Аналогичные результаты были получены, когда лечение было добавлено в качестве ковариаты. Когда лечение и время были добавлены в качестве ковариат в совокупности mITT, наблюдали статистически значимое различие лечения (фиг. 3).

Анализ в подгруппах по домену возбуждения/агрессии NPI-12 при исходном балле домена ≥ 3 (исходные симптомы) в совокупности mITT показал статистически значимое различие лечения по изменению относительно исходного состояния средних оценок возбуждения/агрессии на неделе 13 и 26 при сравнении группы 50 мг масупирдина с группой плацебо. На неделе 13 также было отмечено статистически значимое различие лечения в группе 100 мг масупирдина в сравнении с плацебо. Когда лечение было добавлено в качестве ковариаты, наблюдали статистически значимое различие лечения по изменению относительно исходного состояния на неделе 26 при сравнении группы 50 мг масупирдина с группой плацебо. Когда лечение и время были добавлены в качестве ковариат, наблюдали статистически значимые различия лечения (фиг. 4).

Анализ в подгруппах по комплексным оценкам доменов NPI-12 в расширенном наборе доменов NPI-12 (возбуждение/агрессия, нарушение двигательного поведения и расстройства сна и поведения в ночное время) с исходной оценкой доменов ≥ 1 (исходные симптомы) в совокупности mITT показал статистически значимые различия лечения при сравнении группы 50 мг масупирдина с группой плацебо на неделе 4, при сравнении группы 100 мг масупирдина с группой плацебо на неделе 13, и при сравнении каждой группы, получавшей дозу масупирдина, с группой плацебо на неделе 26. Когда лечение было добавлено в качестве ковариаты, наблюдали статистически значимое различие лечения при сравнении группы 50 мг масупирдина с группой плацебо (Фигура 5).

Анализ в подгруппах по доменам NPI-12 бредовых идей и/или галлюцинаций с исходной оценкой доменов ≥ 1 (исходные симптомы) в совокупности mITT показал статистически значимое различие лечения по изменению относительно исходного состояния на неделе 4 и 13 при сравнении каждой группы, получавшей дозу масупирдина, с группой плацебо и группы 50 мг масупирдина с группой плацебо соответственно. Когда лечение было добавлено в качестве ковариаты, наблюдали статистически значимое различие лечения при сравнении группы 100 мг масупирдина с группой плацебо. Когда лечение и время были добавлены в качестве ковариат, наблюдали статистически значимые различия лечения (фиг. 6).

Анализ в подгруппах оценок ADAScog-11 по исходным оценкам бредовых идей и/или галлюцинаций у субъектов с исходной оценкой бредовых идей и/или галлюцинаций ≥ 1 показал статистически значимое различие лечения по изменению оценок ADAScog-11 относительно исходного состояния на неделе 26 при сравнении 50 мг масупирдина с группой плацебо в совокупности mITT. Когда лечение было добавлено в качестве ковариаты, наблюдали статистически значимое различие лечения при сравнении группы 50 мг масупирдина с группой плацебо. Когда лечение и время были добавлены в качестве ковариат, наблюдали статистически значимые различия лечения при сравнении группы, получавшей дозу 50 мг масупирдина, с группой плацебо (фиг. 7).

Анализ в подгруппах по домену расторможенности NPI-12 с исходной оценкой домена ≥ 1 (исходные симптомы) в совокупности mITT показал статистически значимое различие лечения по изменению относительно исходного состояния на неделе 26 при сравнении группы 100 мг масупирдина с группой плацебо (фиг. 8).

Анализ в подгруппах по домену эйфории/экзальтации NPI-12 с исходной оценкой домена ≥ 1 (исходные симптомы) в совокупности mITT показал статистически значимые различия лечения по изменению относительно исходного состояния средних оценок эйфории/экзальтации на неделе 4, неделе 13 и неделе 26 при сравнении группы, получавшей дозу 50 мг масупирдина, с группой плацебо. Аналогичные результаты были получены, когда лечение и время были добавлены в качестве ковариат (фиг. 9).

Анализ в подгруппах по домену нарушения двигательного поведения NPI-12 с исходной оценкой домена ≥ 1 (исходные симптомы) в совокупности mITT показал статистически значимые различия лечения по изменению относительно исходного состояния на неделе 4 при сравнении группы, получавшей дозу 50 мг масупирдина, с группой плацебо. На неделе 13 наблюдали статистически значимое различие в лечении при сравнении группы 50 мг масупирдина с группой плацебо (фиг. 10).

Анализ в подгруппах по домену NPI-12 сна и поведения в ночное время с исходной оценкой домена ≥ 1 (исходные симптомы) показал статистически значимое различие лечения по изменению относительно исходного состояния на неделе 4 при сравнении каждой группы, получавшей дозу масупирдина, с группой плацебо в совокупности mITT. На неделе 13 наблюдали статистически значимое различие лечения по изменению относительно исходного состояния при сравнении группы 100 мг масупирдина с группой плацебо. На неделе 26 наблюдали статистически значимые различия лечения по изменению относительно исходного состояния при сравнении каждой группы, получавшей дозу масупирдина, с группой плацебо.

бо. Когда лечение было добавлено в качестве ковариаты, наблюдали статистически значимое различие лечения по изменению относительно исходного состояния на неделе 26 при сравнении каждой группы, получавшей дозу масупирдина, с группой плацебо в обеих совокупностях (фиг. 11).

Подводя итог, следует отметить, что при оценке по шкале NPI-12 положительные эффекты масупирдина наблюдали в различных доменах нейропсихиатрических симптомов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения возбуждения/агрессии, бредовых идей, галлюцинаций, бредовых идей и галлюцинаций, нарушения двигательного поведения, нарушения речи, тревоги, эйфории/экзальтации, раздражительности, депрессии/дисфории, апатии, расторможенности, изменения сна и поведения в ночное время, или изменения аппетита и пищевого поведения, у пациента с деменцией, включающий введение пациенту эффективной дозы масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли, где эффективная доза масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли выбрана из от 25 до 125 мг, где деменция выбрана из деменции при болезни Альцгеймера, деменции, связанной с шизофренией, деменции при болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции и лобно-височной деменции.

2. Способ по п.1, где лечение включает введение пациенту от 25 до 50 мг масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли.

3. Способ по п.1, где лечение включает введение пациенту от 50 до 100 мг масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли.

4. Способ по п.1, где лечение включает введение пациенту 25, 50, 75, 100 или 125 мг масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли.

5. Способ по любому из пп.1-4, где фармацевтически приемлемой солью масупирдина является димезилата моногидрат.

6. Способ лечения по п.1, включающий введение пациенту эффективной дозы масупирдина димезилата моногидрата, где эффективная доза масупирдина димезилата моногидрата выбрана из от 25 до 125 мг.

7. Способ по п.6, где лечение включает введение пациенту 25, 50, 75, 100 или 125 мг масупирдина димезилата моногидрата.

8. Способ лечения по любому из пп.1-4, включающий введение пациенту эффективной дозы масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с донепезилом или его фармацевтически приемлемой солью и мемантином или его фармацевтически приемлемой солью.

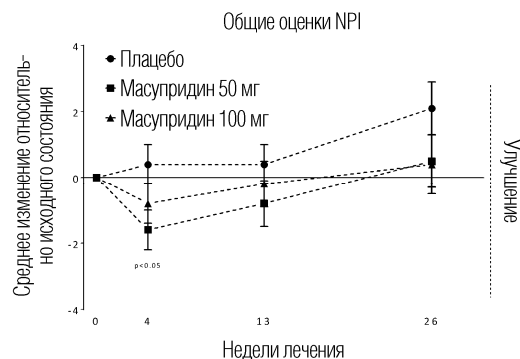
9. Способ лечения возбуждения/агрессии у пациента с деменцией при болезни Альцгеймера, включающий введение эффективной дозы масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли, как заявлено в любом из пп.1-5.

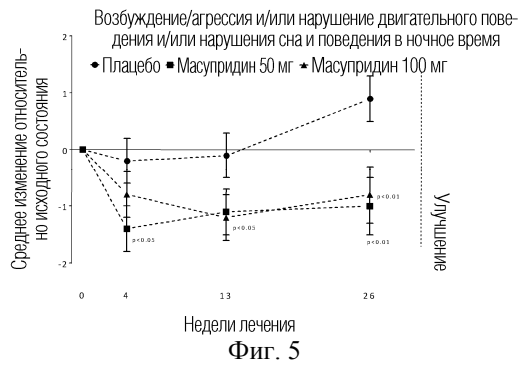
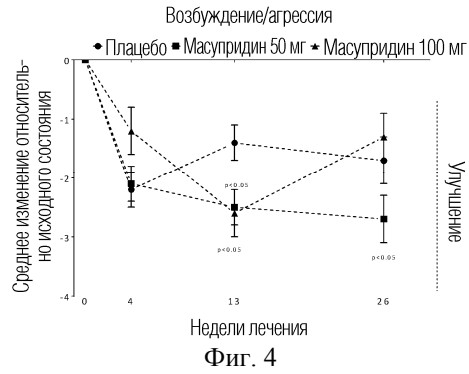
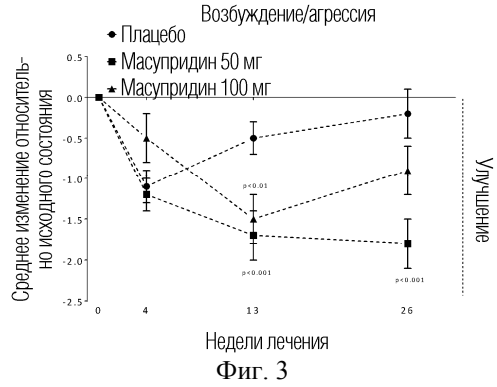
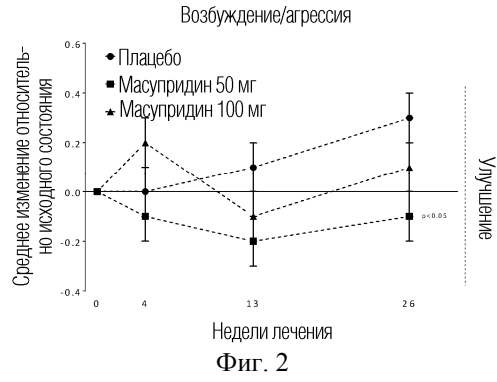
10. Способ лечения бредовых идей, галлюцинаций или бредовых идей и галлюцинаций у пациента с деменцией при болезни Альцгеймера, включающий введение эффективной дозы масупирдина или его фармацевтически приемлемой соли, как заявлено в любом из пп.1-5.

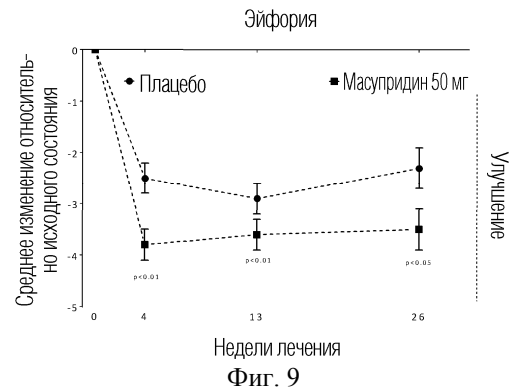
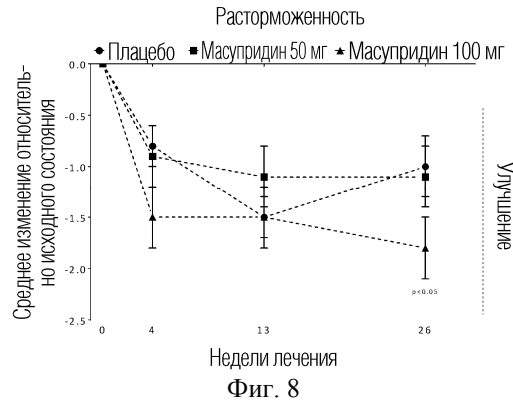
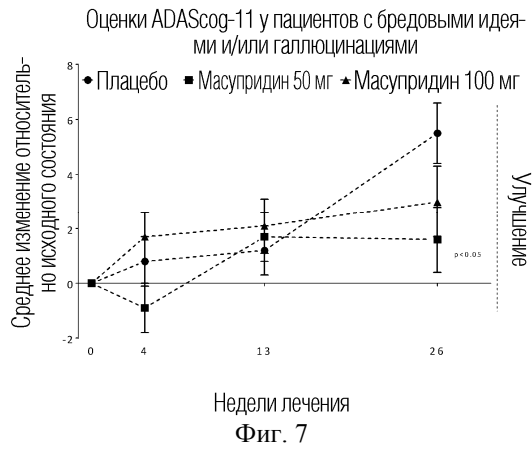
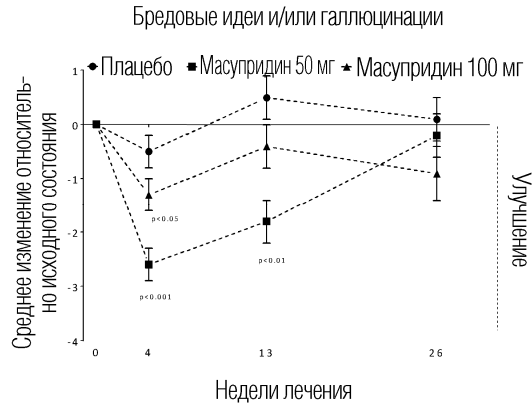
11. Способ по п.8, где фармацевтически приемлемой солью масупирдина является димезилата моногидрат.

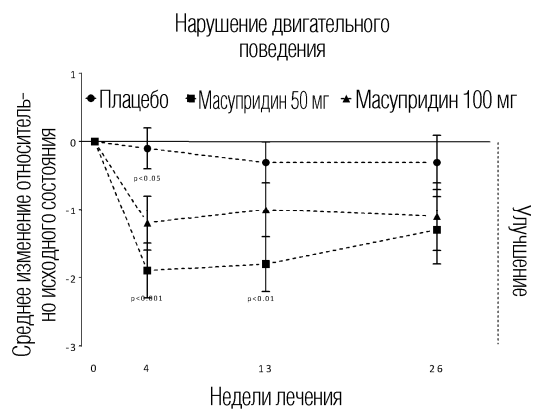
12. Способ по п.8, где фармацевтически приемлемой солью донепезила является гидрохлорид.

13. Способ по п.8, где фармацевтически приемлемой солью мемантина является гидрохлорид.

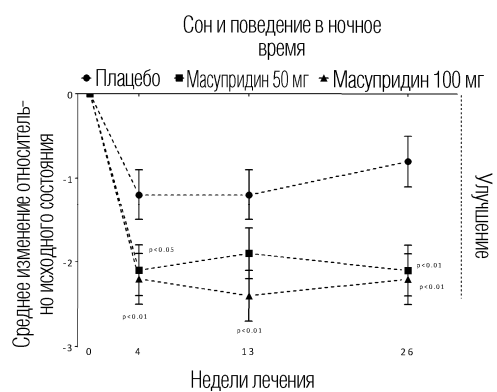








Фиг. 10



Фиг. 11

