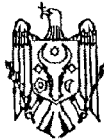




MD 4865 C1 2024.02.29

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4865** (13) **C1**
(51) Int.Cl.: *A61K 31/495* (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2015 0058 (22) Data depozit: 2013.11.28 (31) Nr.: P1200691 (32) Data: 2012.11.29 (33) Țara: HU (41) Data publicării cererii: 2015.11.30, BOPI nr. 11/2015	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2023.07.31, BOPI nr. 7/2023 (85) 2015.06.25 (86) PCT/IB2013/060465, 2013.11.28 (87) WO 2014/083522 A1, 2014.06.05
(71) Solicitant: RICHTER GEDEON NYRT., HU (72) Inventatori: PITTER János György, HU; SZATMÁRI Balázs, HU; DEBELLE Marc, FR; NÉMETH György József, HU; LASZLOVSZKY István, HU (73) Titular: RICHTER GEDEON NYRT., HU (74) Mandatar autorizat: GLAZUNOV Nicolae	

(54) Utilizarea trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilaminei în tratamentul simptomelor negative primare ale schizofreniei

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la utilizarea trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilaminei (cariprazinei) și sărurilor farmaceutic acceptabile, hidraților, solvaților și formelor

2
polimorfe ale acesteia în tratamentul simptomelor negative primare ale schizofreniei.

Revendicări: 2
Figuri: 5

MD 4865 C1 2024.02.29

(54) Use of trans-4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine for treating primary negative symptoms of schizophrenia

(57) Abstract:

1
The invention relates to the use of trans-4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine (cariprazine) and pharmaceutically acceptable salts and hydrates

2
and solvates and polymorphs thereof for the treatment of primary negative symptoms of schizophrenia.

Claims: 2

Fig.: 5

(54) Применение транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфенил)-пиперазин-1-ил]-этил}-N,N-диметилкарбамоил-циклогексиламина для лечения первичных негативных симптомов шизофрении

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к применению транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфенил)-пиперазин-1-ил]-этил}-N,N-диметилкарбамоил-циклогексиламина (карипразина) и его фармацевтически

2
приемлемых солей, гидратов, сольватов и полиморфных форм для лечения первичных негативных симптомов шизофрении.

П. формулы: 2

Фиг.: 5

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****DOMENIUL DE APLICARE A INVENȚIEI**

Prezenta invenție se referă la trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamină (cariprazină) și sărurile farmaceutic acceptabile, și hidrații, și solvații și polimorfii acesteia pentru utilizare în tratamentul simptomelor negative primare ale schizofreniei și/sau predominant a simptomelor negative ale schizofreniei.

STADIUL TEHNICII

Schizofrenia este predominant o tulburare psihiatrică ce provoacă invaliditatea pe viață. Simptomele principale ale schizofreniei se clasifică în trei domenii ca simptome pozitive (ex., halucinații, iluzii), simptome negative (de ex., apatie, retragere socială) și disfuncție cognitivă.

Simptomele negative ale schizofreniei reflectă absența sau diminuarea funcțiilor și comportamentului normal, inclusiv probleme legate de motivare, retragere socială, reacție afectivă, discurs și mișcare reduse, contribuie mai mult la rezultate funcționale și calitatea vieții slabă a indivizilor care suferă de schizofrenie decât simptomele pozitive.

Poate fi făcută o distincție între simptomele negative primare și cele secundare. Simptomele negative primare se referă la simptomele care sunt intrinsece schizofreniei, pe când simptomele negative secundare pot fi consecințe ale anumitor factori inclusiv efecte secundare ale medicamentelor (cum ar fi efecte secundare extrapiramidale) sau depresia. Simptomele negative secundare pot, de asemenea, fi consecințe ale simptomelor pozitive: retragerea socială poate fi cauzată de iluzii de persecuție, fiind tulburate și preocupate de procesul psihotic, sau de către pacienții care pierd nivelul lor de stimulare socială pentru a încerca să diminueze experiențele psihotice nedorite (Orientări bazate pe dovezi sau tratamentul farmacologic al schizofreniei: recomandări din partea Asociației Britanice pentru Psihofarmacologie, Journal of Psychopharmacology 0(0) 1-54).

Este de așteptat ca simptomele negative secundare să răspundă la tratamentul cauzei principale. De exemplu, dacă simptomele negative sunt secundare la tratamentul antipsihotic, simptomele pot fi diminuate prin trecerea la un alt antipsihotic cu efecte adverse extrapiramidale mai mici sau prin reducerea dozajului antipsihoticului curent la un nivel care nu cauzează efecte adverse extrapiramidale. Asemănător, dacă simptomele negative sunt secundare la efectul depresiv, pot fi luate în considerare tratamentele depresiei. Dacă simptomele negative, cum ar fi retragerea socială, sunt cauzate de imersiunea în simptomele pozitive, creșterea dozajului de medicament antipsihotic sau trecerea la un antipsihotic diferit poate fi justificată. Dacă opțiunile de tratare a cauzelor secundare a simptomelor negative nu au reușit, opțiunile pentru tratamentul farmacologic sunt limitate la prezentele.

În prezent sunt recomandate antipsihoticele atipice pentru tratamentul simptomelor negative. Conform Directivelor NICE (Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Adults in Primary and Secondary Care, The National Institute for Health & Clinical Excellence, 2010), simptomele negative pot avea un impact considerabil asupra funcționării psihosociale și sociale a pacienților schizofrenici.

Cariprazina este descrisă specific și generic în [1].

[2] descrie cariprazina pentru utilizarea în tratamentul schizofreniei inclusiv a simptomelor negative ale schizofreniei. [2] nu menționează nimic despre originea simptomelor negative descrise. După cum este menționat mai sus, referitor la eficiența tratamentului, este important să se diferențieze două tipuri de simptome negative. Simptomele negative secundare ar putea fi tratate prin tratarea cauzei dar simptomele negative primare rămân.

REZUMATUL INVENȚIEI

Prezenta invenție se referă la trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamină și hidrații, și solvații, și polimorfii, și sărurile farmaceutic acceptabile ale acesteia, de preferință, clorhidrat de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamină pentru utilizarea în tratamentul simptomelor negative primare ale schizofreniei și/sau preponderent a simptomelor negative ale schizofreniei.

DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENȚIEI

Am aflat în mod surprinzător că trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina (cariprazina) este foarte eficientă în tratamentul simptomelor negative primare ale schizofreniei.

Simptomele negative primare nu pot fi evaluate ca atare. Pentru a evalua efectul unui medicament asupra simptomelor negative primare este esențial să se excludă simptomele negative secundare cât mai mult posibil.

Așa cum este menționat mai sus simptomele negative secundare sunt în principal consecința simptomelor pozitive, efectelor secundare extrapiramidale și a depresiei. Cu cât mai puțin aceste cauze sunt prezente, cu atât mai mare devine posibilitatea de evaluare a simptomelor negative primare.

De exemplu, atunci când simptomele negative sunt dominante și simptomele pozitive sunt mai puțin vizibile (în cazul pacienților cu simptome negative predominante), se poate presupune că simptomele negative secundare simptomelor pozitive sunt mai puțin determinate decât simptomele negative primare.

Conform studiului clinic descris în Exemplu am aflat în mod surprinzător că simptomele negative primare ale schizofreniei pot fi tratate eficient cu cariprazină.

În studiul clinic alături de populația IDT (intenția de a trata) care a inclus numărul total de pacienți, a fost identificat un subgrup ce includea pacienți cu simptome preponderent negative. Acest subgrup a fost identic cu subpopulația de pacienți ce manifestau simptome negative severe definite de Lenert și al. (Schizophrenia Research 71 (2004) 155-165). Pacienții ce manifestau simptome negative severe au fost împărțiți în două grupe: Starea 4 și Starea 6 (definiții descrise în Exemplu). Starea 4 și Starea 6 împreună reprezintă subpopulația de pacienți cu simptome predominant negative.

Așa cum este menționat mai sus, dacă simptomele negative sunt secundare simptomelor pozitive, simptomele negative tind să se îmbunătățească împreună cu simptomele pozitive. În cazul pacienților cu simptome negative primare efectul atenuării simptomelor negative poate fi considerat ca un efect direct și nu ca un efect secundar ce se datorează îmbunătățirii simptomelor pozitive. Dacă îmbunătățirea simptomelor negative este în principal secundară îmbunătățirii simptomelor pozitive, îmbunătățirea scorului factorilor PANSS pentru simptomele negative se va aștepta să se diminueze sau să nu se schimbe în cazul subpopulației reprezentate de pacienți predominant cu simptome predominant negative comparate cu populația IDT.

Comparând îmbunătățirile scorului factorilor PANSS pentru simptomele negative în populația IDT și subpopulația reprezentând pacienții cu simptome predominant negative (fig. 1-4), am aflat în mod surprinzător că deși nu a fost nicio diferență în eficiența risperidonei asupra simptomelor negative comparând populația IDT și subpopulația reprezentată predominant de pacienți cu simptome negative, cariprazina a demonstrat îmbunătățiri numerice mai mari asupra scorului factorilor PANSS pentru simptome negative în cazul subpopulației reprezentate de pacienți cu simptome predominant negative comparat cu efectul acesteia în cazul populației IDT.

Așa cum s-a menționat mai sus simptomele extrapiramidale (SEP) sunt efecte secundare obișnuite ale medicamentelor antipsihotice. SEP pot, de asemenea, cauza simptome negative secundare; deci acestea pot influența efectul observat al cariprazinei asupra simptomelor negative. Conform efectelor secundare extrapiramidale experimentate a fost selectat un subgrup de pacienți fără SEP dintr-un grup de pacienți cu simptome predominant negative tratate cu cariprazină. Comparând eficiența cariprazinei în acele grupuri, aceasta nu pare a fi influențată de tratamentul SEP urgent (fig. 5).

Așa cum a fost menționat mai sus, depresia poate de asemenea duce la simptome negative secundare. În studiul descris în Exemplu, subgrupul de pacienți cu simptome predominant negative în toate cazurile de tratament cu cariprazină s-a înregistrat o tendință de simptome depresive de la slabe până la moderate. Înseamnă că ele au avut un scor maxim de 4 pentru întrebarea PANSS G6, care evaluează depresia pe o scară de 1-7.

Rezultatele acestui studiu demonstrează clar că cariprazina are un efect direct asupra simptomelor negative ale schizofreniei. Astfel, cariprazina are efect asupra simptomelor negative primare ale schizofreniei.

Recent a fost descoperit că trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina și sărurile farmaceutic acceptabile, și hidrații, și solvații, și polimorfii acesteia sunt utili în tratamentul simptomelor negative primare ale schizofreniei și/sau simptomelor predominant negative ale schizofreniei.

Sărurile farmaceutic acceptabile le includ pe cele obținute prin interacțiunea cu compusul principal, funcționând ca o bază cu un acid organic sau anorganic pentru a forma o sare, de exemplu, săruri ale acidului clorhidric, acid sulfuric, acid fosforic, acid metansulfonic, acid camforsulfonic, acid oxalic, acid maleic, acid succinic, acid citric, acid formic, acid bromhidric, acid benzoic, acid tartric, acid fumaric, acid salicilic, acid mandelic și acid carbonic. Sărurile farmaceutic acceptabile le includ, de asemenea, și pe cele în care compusul principal funcționează ca un acid și este supus interacțiunii cu o bază potrivită pentru a forma de exemplu săruri de sodiu, potasiu, calciu, magneziu, amoniu, și colină.

Cei abilitați în domeniu vor recunoaște în continuare că sărurile de adiție a acidului ale compusului revendicat pot fi obținute prin interacțiunea compușilor cu un acid anorganic sau organic potrivit prin oricare din metodele cunoscute. Alternativ, sărurile metalelor alcaline și alcalino-pământoase pot fi obținute prin interacțiunea compusului din prezenta invenție cu o bază potrivită prin oricare din metodele cunoscute.

În continuare sunt exemple de săruri ale acizilor care pot fi obținute prin interacțiunea cu acizi anorganici și organici: acetati, adipati, alginati, citrati, aspartati, benzoati, benzensulfonati, bisulfati, butirati, camforati, digluconati, ciclopentanpropionati, dodecilsulfati, etansulfonati, glucoheptanoati, glicerofosfati, hemisulfati, heptanoati, hexanoati, fumarati, hidrobromuri, hidroiduri, 2-hidroxi-etansulfonati, lactati, maleati, metansulfonati, nicotinati, 2-naftalensulfonati, oxalati, palmoati, pectinati, persulfati, 3-fenilpropionoati, picrati, pivalati, propionati, succinati, tartrati, tiocianati, tozilați, mezilați și undecanoati.

Într-un exemplu preferabil, sarea farmaceutic acceptabilă este o hidroclorură (clorhidrat).

Unii dintre compușii utili ai prezentei invenții pot exista în diverse forme polimorfe. După cum se cunoaște din stadiul anterior, polimorfismul este o capacitate a unui compus de a se cristaliza în mai mult decât o specie cristalină sau "polimorfă" distinctă. Un polimorf este o fază cristalină solidă a unui compus cu cel puțin două aranjamente sau forme polimorfe ale moleculei compusului în stare solidă. Formele polimorfe ale oricărui compus sunt definite prin aceeași formulă chimică sau compoziție și sunt ca o structură chimică distinctă în structura cristalină a doi compuși chimici diferiți. Utilizarea acestor polimorfi face parte din domeniul prezentei invenții.

Unii dintre compușii utili în prezenta invenție pot exista în diverse forme de solvat. Solvații compușilor din invenție se pot forma, de asemenea, atunci când moleculele de solvent sunt incorporate în structura rețelei cristaline a moleculei compusului în timpul procesului de cristalizare. De exemplu, solvații potriviți includ hidrați, de exemplu, monohidrați, dihidrați, sesquihidrați, și hemihidrați. Utilizarea acestor solvați face parte din domeniul prezentei invenții.

În plus, prezenta invenție se referă în particular la utilizarea trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilaminei și sărurilor farmaceutic acceptabile ale acesteia, în particular la utilizarea clorhidratului de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilaminei în tratamentul simptomelor negative primare ale schizofreniei.

DEFINIȚII

Termenul "simptome negative predominante" înseamnă că simptomele negative severe sunt dominante și scorul factorilor PANSS pentru simptomele negative este ≥ 24 .

Termenul "modificarea față de valoarea inițială" se referă la schimbarea valorii scorului factorilor PANSS pentru simptomele negative comparată cu valoarea înregistrată înaintea tratamentului început (valoare inițială). Valorile au fost calculate utilizând metoda celor mai mici pătrate. Metoda celor mai mici pătrate înseamnă (MCP) valorile rezultate în urma analizei modelului covarianței (ANCOVA) cu grupul supus tratamentului și centrul de studiu ca factori și valoarea inițială a scorului factorilor PANSS al simptomelor negative drept co-variabilă.

Scala sindroamelor pozitive și negative (PANSS)

Scala sindroamelor pozitive și negative (PANSS) este o scală medicală utilizată pentru măsurarea reducerii simptomelor la pacienții cu schizofrenie. Scala are șapte elemente de simptome pozitive (subscală pozitivă), șapte elemente de simptome negative (subscală negativă) și, 16 elemente de simptome de psihopatologie generală (subscala psihopatologiei generale). Fiecare element este evaluat pe o scală de la 1 (simptomul nu este prezent) la 7 (simptom extrem de sever). Obiectivitatea și standardizarea scalei sunt optimizate de un interviu bine structurat (Kay și al., Schizophr. Bull., 13, 261-76, 1987).

Scorurile factorilor PANSS

Scorurile factorilor PANSS sunt utilizați în studiile noastre clinice pentru a evalua simptomele negative, pozitive și cognitive ale schizofreniei. Fiecare dintre acestea este o sumă a scorurilor pentru anumite elemente ale scalei PANSS (Lenert și al.: Schizofrenia Research 71, 2004, 155-165).

Scorul factorilor PANSS pentru simptome negative: suma scorurilor pentru punctele 1, 2, 3, 4, și 6 în subscala negativă: reducere emoțională, retragere emoțională, reducere a comunicării, retragere socială pasivă, lipsă de spontanietate; și punctele 7 și 16 în subscala psihopatologiei generale: retard motoric, și evitare socială activă. Scorurile înalte indică agravarea.

Scorul factorilor PANSS pentru simptome pozitive: Suma scorurilor pentru punctele 1, 3, 5 și 6 în subscala pozitivă: iluzii, comportament halucinant, grandiozitate, suspiciune; și punctul 9 în subscala psihopatologiei generale: gândire neobișnuită. Scorurile înalte indică agravarea.

Scorul factorilor PANSS pentru simptome cognitive: Suma scorurilor pentru punctele 5, 10, 11, 12, 13 și 15 în subscala psihopatologiei generale: manierisme și atitudine, dezorientare, atenție scăzută, lipsă de judecată și înțelegere, tulburări de voință, preocupare; și punctul 2 în subscala pozitivă: dezorganizare conceptuală; și punctele 5, 7 în subscala negativă: dificultăți în gândirea abstractă, gândire stereotipizată. Scorurile înalte indică agravarea.

DESCRIEREA FIGURILOR

Figura 1: Îmbunătățiri ale scorului factorilor PANSS pentru simptomele negative în populația IDT și subpopulația reprezentând pacienți cu simptome predominant negative în cazul tratamentului cu risperidonă (4 mg/zi).

Figura 2: Îmbunătățiri ale scorului factorilor PANSS pentru simptomele negative în populația IDT și subpopulația reprezentând pacienți cu simptome predominant negative în cazul tratamentului cu cariprazină (1.5 mg/zi).

Figura 3: Îmbunătățiri ale scorului factorilor PANSS pentru simptomele negative în populația IDT și subpopulația reprezentând pacienți cu simptome predominant negative în cazul tratamentului cu cariprazină (3 mg/zi).

Figura 4: Îmbunătățiri ale scorului factorilor PANSS pentru simptomele negative în populația IDT și subpopulația reprezentând pacienți cu simptome predominante negative în cazul tratamentului cu cariprazină (4.5 mg/zi).

Figura 5: Efectul simptomelor extrapiramidale asupra schimbării scorului factorilor PANSS pentru simptomele negative în săptămâna 6. Două grupuri sunt comparate: pacienții tratați cu cariprazină (1.5 mg/zi, 3 mg/zi, 4.5 mg/zi), pacienți fără SEP de la tratament cu cariprazină (1.5 mg/zi, 3 mg/zi, 4.5 mg/zi).

Exemplul ce urmează este doar ilustrativ pentru prezenta invenție și nu trebuie considerat în niciun caz limitativ pentru domeniul prezentei invenții deoarece multe variații și echivalente care sunt cuprinse de prezenta invenție vor deveni evidente pentru cei abilitați în domeniu la citirea prezentei descrieri.

EXEMPLU DE REALIZARE

Un studiu clinic reprezentativ a fost efectuat ca un studiu internațional, multicentric, cu obligații duble, cu control placebo- și risperidonă, cu dozaj fix. Obiectivul studiului a fost evaluarea siguranței și eficacității cariprazinei în doze fixe în cazul pacienților cu schizofrenie.

Un total de 732 de pacienți au fost selectați utilizând criterii ce includ pacienți care: (i) în prezent manifestă sau au manifestat în trecut criteriile pentru schizofrenie din manualul - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR) (295.30 Tipul paranoid, 295.10 Tipul dezorganizat, 295.20 Tipul catatonie, sau 295.90 Tipul nediferențiat) bazat pe interviul clinic structurat pentru DSM-IV (SCID); (ii) au un scor total PANSS ≥ 80 și ≤ 120 ; (iii) au un scor ≥ 4 pe scala Impresiei Clinice Globale – Severitate; (iv) au un scor ≥ 4 pe cel puțin 2 dintre următoarele 4 simptome pozitive PANSS: iluzii, comportament halucinant, dezorganizare conceptuală, și suspiciune/persecuție.

Pe parcursul perioadei de 6 săptămâni, au fost comparate 3 doze de cariprazină (1.5 mg/zi, 3 mg/zi, 4.5 mg/zi) au fost comparate cu placebo și cu o doză eficientă de risperidonă (4.0 mg/zi).

Alături de populația IDT (intenția de a trata) care a cuprins numărul total de pacienți, a fost identificat un subgrup ce cuprindea pacienți cu simptome predominant negative. Acest subgrup a fost identic cu pacientul subpopulației care demonstra simptome negative severe definite de Lenert și al. (2004). Lenert și al. au împărțit schizofrenia în 8 stări, fiecare bazându-se pe o scară cu trei axe (scoruri de factori PANSS pozitivi, negativi și cognitivi). Pacienții care demonstau simptome negative severe au fost separați în două grupuri: Starea 4 (severă cu dominantă negativă a simptomelor) și Starea 6 (severă cu simptome negative și cognitive).

Definiția pentru Starea 4 este următoarea:

- Scorul factorilor PANSS pentru simptome negative este ≥ 24
- Scorul factorilor PANSS pentru simptome pozitive este ≤ 19
- Scorul factorilor PANSS pentru simptome cognitive este ≤ 26

Definiția pentru Starea 6 este următoarea:

- Scorul factorilor PANSS pentru simptome negative este ≥ 24
- Scorul factorilor PANSS pentru simptome pozitive este ≤ 19
- Scorul factorilor PANSS pentru simptome cognitive este ≥ 27

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. WO 2005/012266 A1 2005.02.10
2. WO 2008/142462 A1 2008.11.27

(57) Revendicări:

1. Utilizarea trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilaminei și/sau sărurilor farmaceutic acceptabile, și/sau hidraților, și/sau solvaților și/sau formelor polimorfe ale acesteia, în tratamentul simptomelor negative primare ale schizofreniei.

2. Utilizarea trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilaminei, conform revendicării 1, sub formă de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamină clorhidrat și/sau hidrați, și/sau solvați și/sau forme polimorfe ale acesteia.

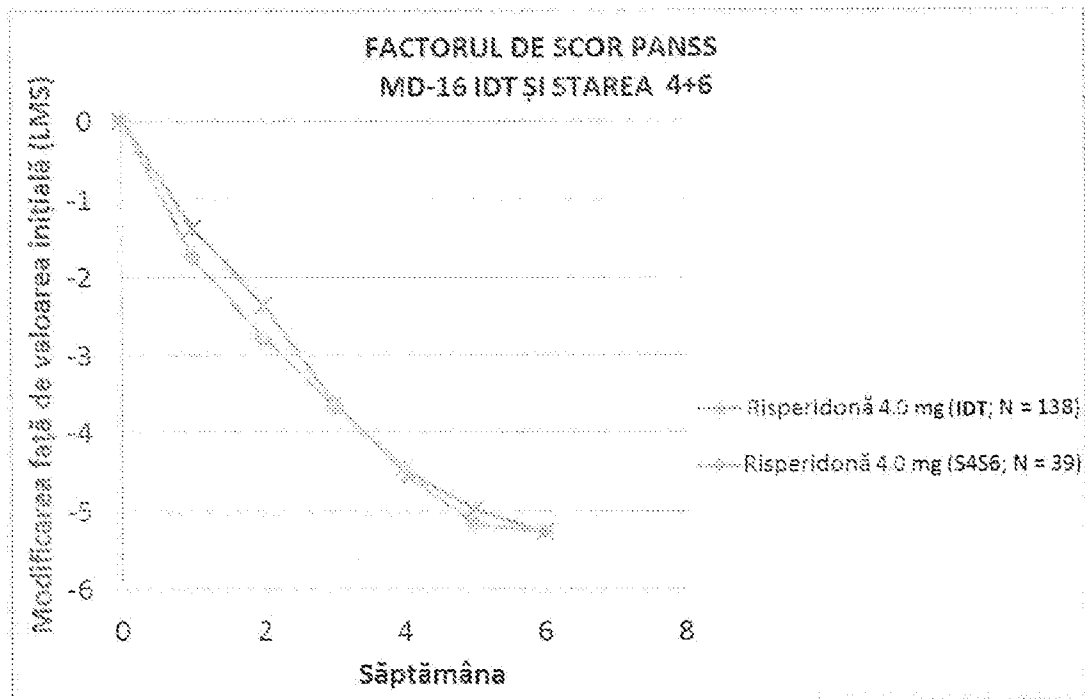


Fig. 1

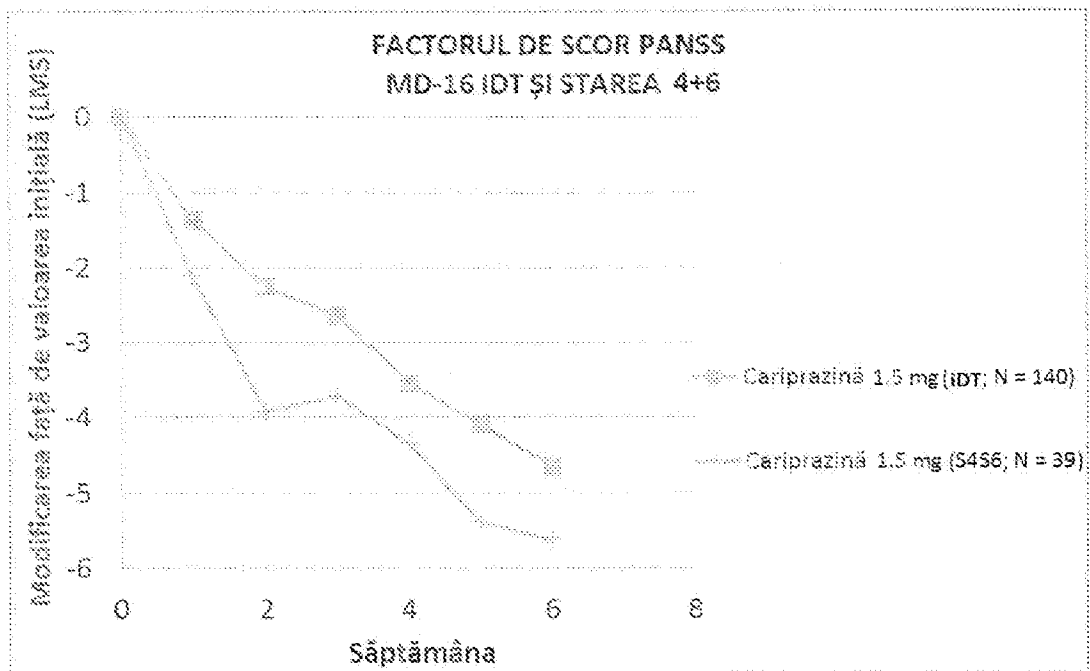


Fig. 2

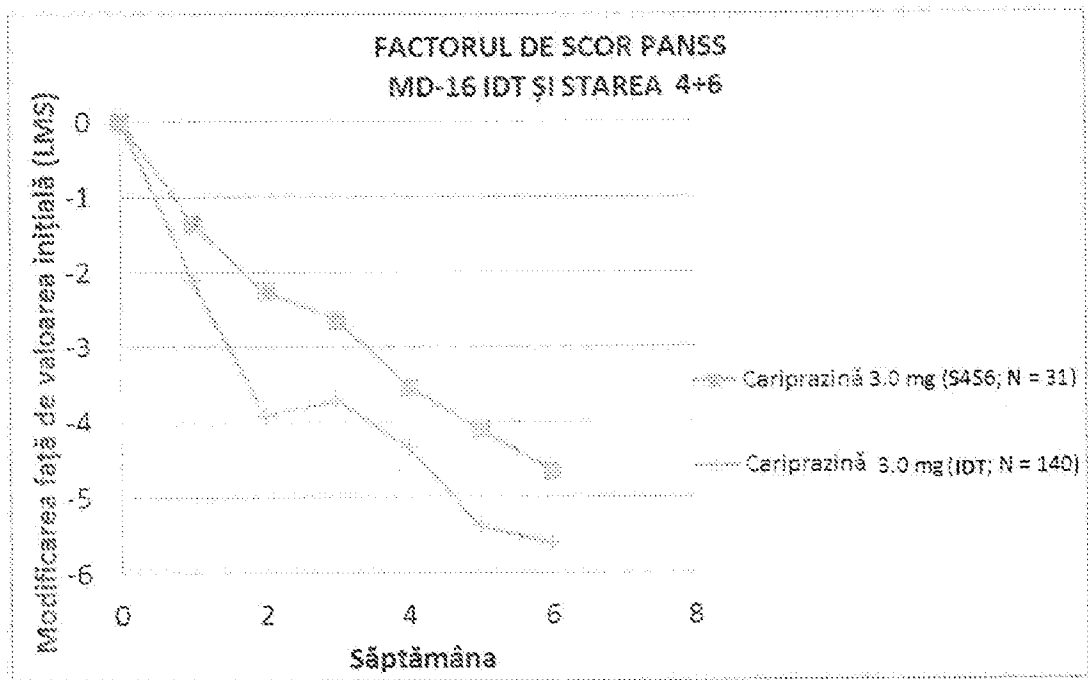


Fig. 3

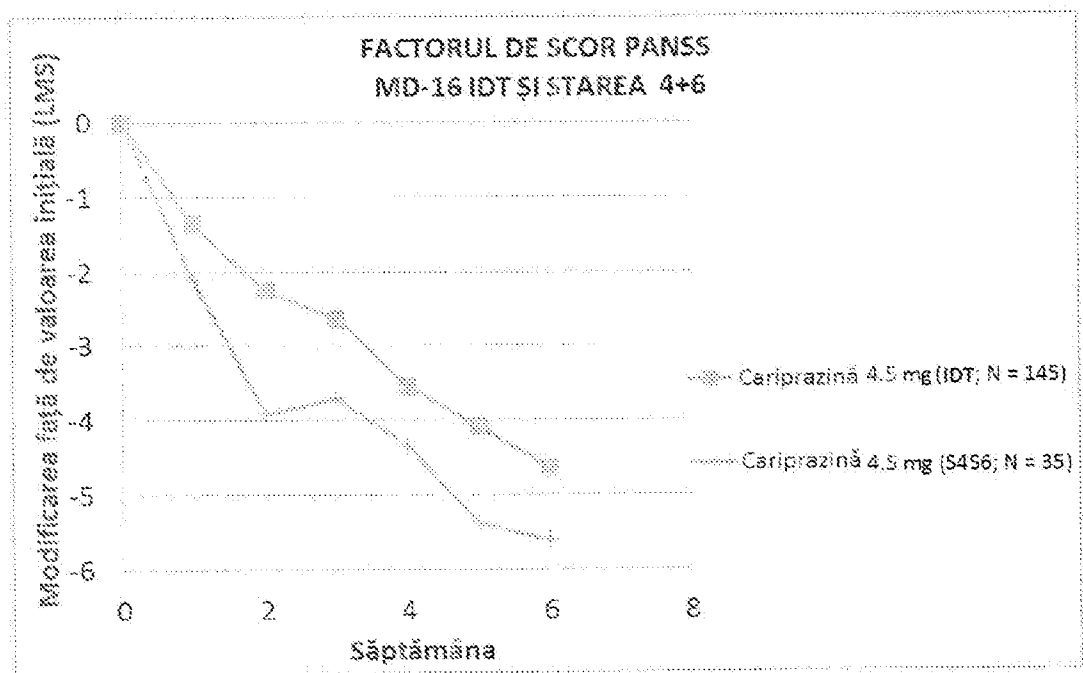


Fig. 4

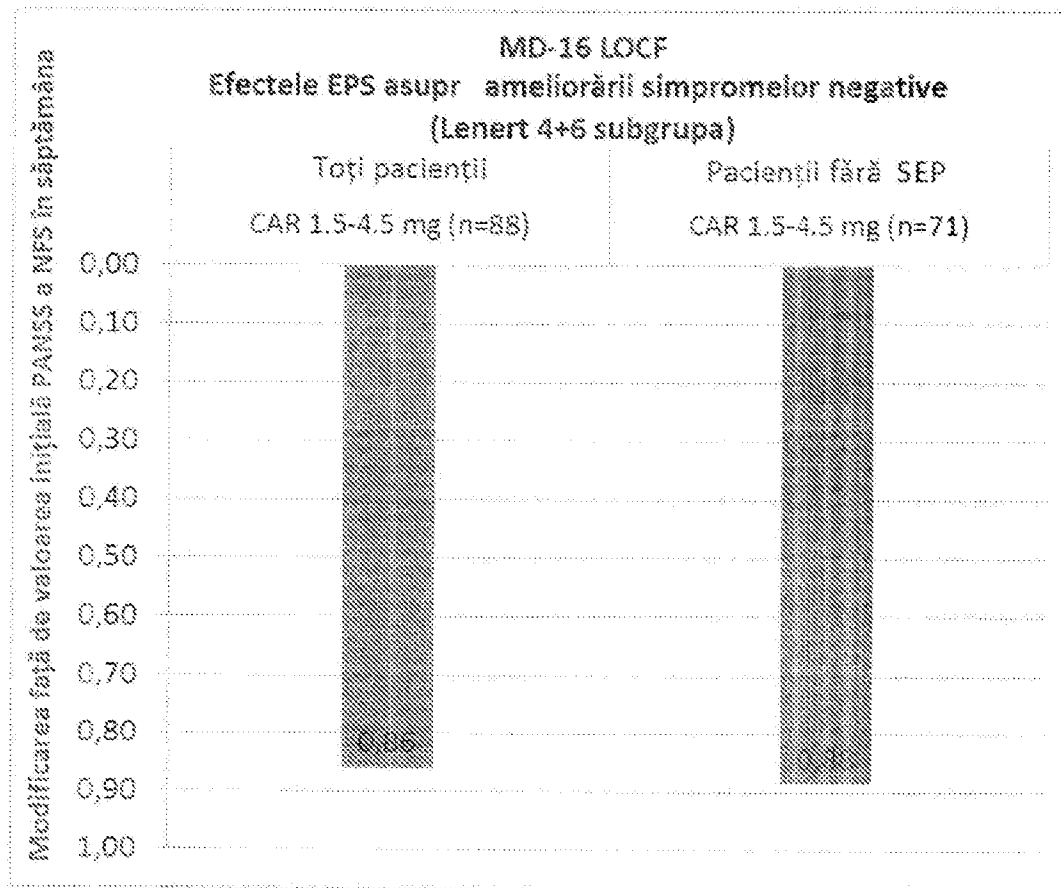


Fig. 5

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2015 0058 (32) Data de prioritate recunoscută: 2012.11.29
 (22) Data depozit: 2013.11.28 Raport de documentare internațională: ☒ da
 (85) Data deschiderii fazei naționale: 2015.06.25
 (86) Cerere internațională: PCT/IB2013/060465, 2013.11.28
 (87) Publicarea cererii internaționale: WO 2014/083522 A1, 2014.06.05
 (71) Solicitant: **RICHTER GEDEON NYRT., HU**
 (54) Titlu: **Utilizarea trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilaminei în tratamentul simptomelor negative primare ale schizofreniei**

II. Clasificarea obiectului invenției:

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

III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)

MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stânga/dreapta):

A61K 31/495 A61P 25/18

trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina, cariprazina, schizofrenie, simptome negative primare

"Worldwide" (Espacenet):

A61K 31/495 A61P 25/18

trans-4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine, cariprazine, primary negative symptoms, schizophrenia

EA, CIS (Eapatis):

A61K 31/495 A61P 25/18

транс-4-{2-[4-(2,3-дихлорфенил)-пиперазин-1-ил]-этил}-N,N-диметилкарбамоил-циклогексиламин, карипразин, первичные негативные симптомы, шизофрения

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

<https://scholar.google.com/>
<https://ardi.research4life.org/>

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, D	WO 2005/012266 A1 2005.02.10	1, 2
A, D, C	WO 2008/142462 A1 2008.11.27	1, 2

A	WO 2008/142461 A1 2008.11.27	1, 2
A	WO 2008/142463 A2 2008.11.27	1, 2
A	WO 2010/126527 A1 2010.11.04	1, 2
A	WO 2008/139235 A2 2008.11.20	1, 2
A	WO 2008/141135 A1 2008.11.20	1, 2
A	WO 2009/020897 A1 2009.02.12	1, 2
A	WO 2010/009309 A1 2010.01.21	1, 2
* categoriile speciale ale documentelor citate:		
A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția	
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată	
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet	
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție	
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete	
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri	
Data finalizării documentării, 2023.01.24		
Examinatoare, LEVIȚCHI Svetlana		Document semnat electronic