

TRADUZIONE DEL BREVETTO EUROPEO

No. 2 608 789

a nome: H. Lundbeck A/S

di nazionalità: danese

a: 2500 Valby - DANIMARCA

dal titolo: **Usi terapeutici della 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsolfanil)fenil]piperazina**

- - - - -

**Descrizione**

**CAMPO DELL'INVENZIONE**

La presente invenzione si riferisce a nuovi usi della 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsolfanil)fenil]-piperazina e dei suoi sali farmaceuticamente accettabili nel trattamento di malattie del SNC.

**Antefatto dell'invenzione**

La 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsolfanil)fenil]piperazina è un antidepressivo multimodale che si ritiene operi attraverso una combinazione di due modalità di azione farmacologiche: inibizione della ricaptazione ed attività di recettore. Studi in vitro indicano che la 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsolfanil)-fenil]piperazina è un antagonista dei recettori 5-HT<sub>3</sub> e 5-HT<sub>7</sub>, un agonista parziale del recettore 5-HT<sub>1B</sub>, un agonista del recettore 5-HT<sub>1A</sub> e un inibitore del transporter 5-HT. Studi non clinici in vivo hanno dimostrato che la 1-

[2-(2,4-dimetil-fenilsolfanil)fenil]piperazina aumenta i livelli dei neurotrasmettitori serotonina, noradrenalina, dopamina, acetilcolina e istamina in aree specifiche del cervello. Tutte queste attività sono considerate di rilevanza clinica e potenzialmente coinvolte nel meccanismo di azione del composto.

La 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsolfanil)fenil]piperazina ed il suo uso nel trattamento di malattie del sistema nervoso centrale (CNS) sono state per la prima volta descritte nella domanda di brevetto internazionale pubblicata come WO 02/029232. Domande di brevetto successive (WO 2007/144005; WO 2008/113359; WO 2009/062517) hanno descritto sali cristallini del composto, procedimenti di produzione, ed ulteriori usi terapeutici del composto. Il poster P.2.c. 040 presentato al 22° Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, 12-16 settembre 2009, Istanbul, Turchia e il poster NR4-024 presentato al 162° Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 16-21 maggio 2009, San Francisco, USA descrivono il risultato di uno studio di *proof of concept* (prova del concetto) per valutare l'efficacia e la tollerabilità del composto in pazienti con disturbo depressivo maggiore (MDD). I risultati di questo studio randomizzato di sei settimane controllato con

circa 100 pazienti in ciascun ramo mostrano che la 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsolfanil)fenil]-piperazina si distingue significativamente dal placebo nel trattamento dei sintomi depressivi e di ansia nei pazienti con MDD. I pannelli riportano anche che non sono stati osservati cambiamenti clinicamente rilevanti nei risultati del laboratorio clinico, nei segni vitali, nel peso o nei parametri dell'ECG. Un articolo completo del sopra citato studio di *proof of concept*, autore Alvares et al, è stato reso disponibile online da *Int. J. Neuropsychopharm.* il 18 luglio 2011.

L'aumento di peso è un evento avverso comunemente osservato per il trattamento con farmaci psicotropi. L'effetto più pronunciato visto è probabilmente l'aumento di peso associato con antipsicotici, come la clozapina e l'olanzapina, ma è anche osservato un aumento di peso clinicamente rilevante per gli antidepressivi [*Exp. Opin. Pharmacother.*, 1, 377-389, 2000].

*J.Clin.Psychpharm.*, 8, 323-330, 1988 riferisce che il trattamento con gli antidepressivi triciclici (TCA) amitriptilina, nortriptilina, imipramina e desimipramina ha dato origine ad un aumento di peso dipendente dalla dose di 0,57-1,37 kg/mese. Allo stesso modo, *J. Affective. Disord.* 7, 133-138, 1984 riporta

che i pazienti in trattamento con amitriptilina TCA, nortriptilina o imipramina hanno sperimentato un aumento di peso di 1,3-2,9 libbre al mese (0,58-1,31 kg/mese). Infatti, una metà dei pazienti è uscito dallo studio a causa dell'eccessivo aumento di peso.

*J.Clin.Psychiatry*, 65, 1365-1371, 2004 riferisce su uno studio di 2,5 anni che confronta l'aumento di peso nei pazienti con disturbo ossessivo-compulsivo (OCD) trattati con diversi antidepressivi. In questo studio (come in molti altri), un aumento del peso è considerato potenzialmente clinicamente significativo (PCS) se è del 7% o superiore rispetto al livello di base. Alla fine del periodo di studio le seguenti percentuali dei pazienti avevano un aumento di peso potenzialmente clinicamente significativo (PCS - potentially clinically significant): clomipramina (34,8%), citalopram (14,3%), fluoxetina (8,7%), fluvoxamina (10,7%), paroxetina (14,3%) e sertralina (4,5%).

*Int. Clin. Psychopharm.*, 13, 63-73, 1998 riporta uno studio di prevenzione della ricaduta che confronta gli effetti a lungo termine (fino a due anni) degli antidepressivi mirtazapina e amitriptilina. La percentuale di pazienti che mostrano un aumento del peso corporeo PCS è stata del 22% con amitriptilina,

del 12,7% con mirtazapina e del 3,6% con placebo.

*J. Clin. Psychiatry*, 61, 863-867, 2000 riporta uno studio a lungo termine (26-32 settimane) confrontando gli effetti del peso degli antidepressivi fluoxetina, sertralina e paroxetina. La percentuale di pazienti che mostrano un aumento PCS del peso corporeo è stata del 25,5% con la paroxetina, del 4,2% con la sertralina e del 6,6% con la fluoxetina. Queste osservazioni sono supportate da relazioni aneddotiche [*J.Clin.Psychiatry* 60 (suppl. 21), 16-19, 1999] che il 25-33% dei pazienti in terapie di mantenimento (cioè a lungo termine) con gli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) guadagnano una notevole quantità di peso e che la paroxetina può più probabilmente degli altri farmaci di questa classe indurre un aumento di peso.

D'altra parte, alcuni studi a breve termine con la paroxetina riportano una mancanza di aumento di peso o addirittura perdita di peso. *Acta Psychiatr. Scand.* 80 (suppl 350), 117-123, 1989 riporta che nessun aumento di peso è stato osservato in uno studio di sei settimane con paroxetina. *Am. J. Psychiatry*, 160, 749-756, 2003 riporta una piccola perdita di peso in 566 pazienti, otto settimane di studio con paroxetina. *J Clin. Psychiatry*, 62, 350-536, 2001, ri-

porta che non sono stati osservati effetti significativi sul peso in 324 pazienti, otto settimane di studio con paroxetina.

*Am.J. Psychiatry*, 156, 1170-1176, 1999 Riferisce su uno studio a lungo termine (un anno) sugli effetti del peso corporeo di fluoxetina. Mentre la fluoxetina nella fase acuta provoca una leggera diminuzione del peso, l'effetto a lungo termine sul peso è simile al placebo.

Infine, *Clin. Therapeutics*, 24, 662-672, 2002 riferisce sugli effetti a lungo termine (52 settimane) del peso corporeo di bupropione. Il bupropione genera una modesta, ma significativa diminuzione del peso corporeo.

I riferimenti di letteratura sopra riportati mostrano che è difficile prevedere gli effetti sul peso associato al trattamento con antidepressivi. Molti antidepressivi hanno un aumento di peso come un evento avverso, mentre altri no. Inoltre, sembra che sia difficile prevedere gli effetti del peso associati a un trattamento a lungo termine con un antidepressivo dai risultati riportati da studi a breve termine. Questa imprevedibilità è probabilmente spiegata da almeno due fattori. In primo luogo, nonostante la gravità degli aumenti di peso correlati al trattamen-

to con antidepressivi, è normalmente di dimensioni minori rispetto al trattamento con antipsicotici. Così, qualsiasi cambiamento di peso può richiedere più tempo per svilupparsi e diventare evidente. In secondo luogo, la perdita di peso o il guadagno può essere di per sé un sintomo di depressione. Pertanto, il guadagno di peso emergente da un trattamento (cioè l'aumento di peso associato al composto in quanto tale) può essere confuso con i cambiamenti di peso derivanti dal trattamento della malattia; pertanto può richiedere più tempo per separare i due effetti. Queste osservazioni sembrano essere supportate da una meta-analisi pubblicata di recente da 116 studi clinici sull'effetto degli antidepressivi sul peso corporeo [*J.Clin.Psych.*71, 1259-1272, 2010].

Il documento US 40475,122 descrive l'uso di paroxetina per il trattamento dell'obesità.

*Dialog Clin Neurosci* 10, 409-418, 2008 rileva che gli eventi avversi correlati al peso associati al trattamento con inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina non sono presenti all'inizio del trattamento, ma emergono nel tempo.

Date le importanti implicazioni che il guadagno emergente da un trattamento può avere sui pazienti, è importante essere in grado di fornire trattamenti con

antidepressivi associati a nessuno o solo a pochi eventi avversi correlati al peso.

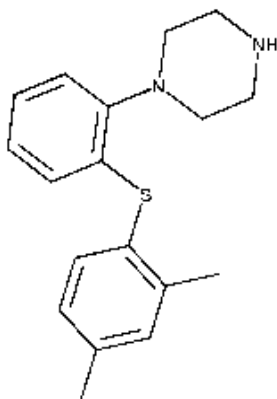
### **Sommario dell'invenzione**

I presenti inventori hanno sorprendentemente trovato che un trattamento a lungo termine con 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsolfanil)fenil]piperazina e suoi sali farmaceuticamente accettabili (Composto I) non è associato ad aumento di peso. Pertanto, in una forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce al Composto I per l'impiego nel trattamento della depressione o dell'ansia in un paziente che ha precedentemente ricevuto farmaci per il trattamento di detta malattia, il quale trattamento è stato cessato o ridotto a causa di eventi avversi correlati al peso.

In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce il Composto I per l'impiego nella fabbricazione di un medicinale per il trattamento della depressione o dell'ansia in un paziente che ha ricevuto in precedenza farmaci per il trattamento di detta malattia, il quale trattamento è stato sospeso o ridotto a causa di eventi avversi correlati al peso.

### **Descrizione dettagliata dell'invenzione**

La struttura molecolare della 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsolfanil)fenil]piperazina viene mostrata di seguito.



Nel presente contesto, la 1-[2-(2,4-dimetilfenilsolfanil)fenil]piperazina e suoi sali farmaceuticamente accettabili è indicata come Composto 1. Un particolare sale, ad es. il sale bromidrato, è indicato come Composto I HBr.

In una forma di realizzazione, detti sali farmaceuticamente accettabili sono sali di addizione acida che non sono tossici. Tali sali comprendono sali ottenuti da acidi organici, quali acido maleico, fumarico, benzoico, ascorbico, succinico, ossalico, bismetilensalicilico, metansolfonico, etandisolfonico, acetico, propionico, tartarico, salicilico, citrico, gluconico, lattico, malico, mandelico, cinnamico, citarico, aspartico, stearico, palmitico, itaconico, glicolico, p-amminobenzoico, glutammico, benzensolfonico, teofillinico, così come le 8-haloteofilline, ad esempio 8-bromoteofillina. Tali sali possono anche essere costituiti da sali inorganici, quali acidi cloridrico, bromidrico, solforico,

solfamnico, fosforico e nitrico.

Particolare menzione è fatta di sali ottenuti da acido metansolfonico, acido maleico, acido fumarico, acido meso-tartarico, (+)-acido tartarico, (-)-acido tartarico, acido cloridrico, acido bromidrico, acido solforico, acido fosforico e acido nitrico . Una menzione distinta è fatta del sale di bromidrato.

Le forme di dosaggio orale, e in particolare le compresse, sono spesso preferite dai pazienti e dal medico grazie alla facilità di somministrazione e della conseguente migliore accettabilità. Per le compresse, è preferibile che gli ingredienti attivi siano cristallini. In una forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce all'uso del composto I in forma cristallina. La cristallinità del composto I è evidenziata dall'XRDP mostrato, ad esempio, nel documento WO 2007/144005.

Come evidenziato dai dati forniti nel documento WO 2007/144005 (vedi Esempio 4a-f) il sale di bromidrato di 1-[2-(2,4-dimetilfenilsolfanil)-fenil]piperazina (Composto I HBr) può esistere in diverse forme, cioè è polimorfico. Le forme polimorfiche hanno proprietà diverse. Il composto 1 HBr di forma beta (come definito nel documento WO 2007/144005) è il più stabile, come dimostrato dal punto di fusione DSC più

elevato e dalla minore solubilità. Inoltre, la forma beta presenta una combinazione attraente di bassa igroscopicità e di solubilità, il che rende questo composto particolarmente adatto per realizzare compresse. Quindi, in una forma di realizzazione, l'invenzione prevede l'impiego del sale bromidrato di 1-[2-(2,4-dimetilfenilsolfanil)fenil]piperazina con riflessi XRDP a circa 6,89, 9,73, 13,78 e 14,62 ( $^{\circ}2\theta$  0,1), ad esempio a circa 6,89, 8,48, 9,73, 13,78, 14,62 e 24,73 ( $^{\circ}2\theta$ ) ( $\pm 0,1$ ).

In alternativa, se il composto I è fornito in una formulazione di goccia orale, altri sali caratterizzati da una maggiore solubilità possono essere preferiti. Quando un composto viene somministrato come una formulazione di goccia orale, alcune gocce di una formulazione liquida concentrata di detto farmaco vengono misurate e aggiunte ad un bicchiere d'acqua, succo o simili che il paziente beve. Ad esempio, l'antidepressivo cipramil viene fornito come una formulazione in gocce orali a 40 mg/ml. Il sale DL lattato del Composto I è stato trovato avere un'elevata solubilità e pertanto è particolarmente adatto per le formulazioni in gocce orali. Quindi, in una forma di realizzazione, l'invenzione prevede l'impiego del sale DL-lattato di 1-[2-(2,4-dimetilfenilsolfanil)-

fenil]piperazina.

Ci sono numerosi motivi per cui si dovrebbe evitare il peso in generale e in relazione al trattamento delle malattie del SNC in particolare. L'obesità e il sovrappeso sono associati a gravi condizioni, come diabete mellito di tipo II, ipertensione e malattie cardiache coronariche. Una persona che guadagna 5-7,9 kg come adulto è 1,9 volte più probabile che sviluppi il diabete mellito di tipo II rispetto a una persona che mantiene un peso stabile dopo l'età di 18 anni [*J. Clin. Psych.*, 1999, 60 (suppl 21), 5-9, 1999]. Quindi, un focus primario nel trattamento delle malattie, come il diabete mellito di tipo II, l'ipertensione e le malattie cardiache coronariche è uno sforzo dietetico affinché il paziente perda peso. In termini più generali, il guadagno di peso è associato a un funzionamento fisico danneggiato, una ridotta qualità della vita e una cattiva salute mentale. La accettabilità del trattamento è un'ulteriore considerazione. A causa del disagio fisico, della riduzione dell'autostima e del rischio aumentato per la salute associato con l'aumento del peso, molti pazienti che sperimentano l'aumento di peso emergente da un trattamento sono riluttanti a prendere il farmaco come prescritto con il conseguente risultato di

un trattamento negativo. Quindi, l'aumento di peso associato al trattamento delle malattie del SNC è un fattore essenziale ed è importante essere in grado di offrire un trattamento per malattie del SNC con nessun o solo pochi eventi avversi associati al peso.

Come dimostrato negli esempi, il Composto I non è associato a un aumento di peso nel trattamento a lungo termine. Pertanto, il Composto I è particolarmente adatto per il trattamento a lungo termine, il trattamento di pazienti che non possono accettare altri farmaci a causa di eventi avversi correlati al peso (cioè, come trattamento di seconda linea), per i pazienti che oltre alla loro malattia di SNC soffrono di una malattia in cui è importante evitare l'aumento di peso e nei pazienti in sovrappeso.

Nel presente contesto, a lungo termine, si intende comprendere il trattamento di mantenimento ed è caratterizzato da un periodo di trattamento superiore a 12 settimane, ad esempio oltre 24 settimane, come ad esempio superiore a 48 settimane, ad esempio, oltre 72 settimane. Il trattamento a lungo termine include il trattamento cronico, come il trattamento prolungato.

In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce il Composto I per l'uso nel trattamento della

depressione o dell'ansia in un paziente che ha ricevuto in precedenza farmaci per il trattamento di detta malattia il quale farmaco è stato sospeso a causa di eventi avversi correlati al peso. Gli eventi avversi associati a un aumento di peso comprendono l'ipertensione, un aumento del livello di zucchero nel sangue e una diminuzione dell'autostima o della qualità della vita. In particolare, detto evento avverso è l'aumento di peso. I farmaci precedentemente ricevuti sono tipicamente psicotropi, come un anti-psicotico o un antidepressivo.

Secondo il suo specifico profilo farmacologico, il Composto I dovrebbe essere utile nel trattamento di varie malattie del SNC. Le domande di brevetto internazionali pubblicate come WO 03/029232, WO 2007/144005, WO 2008/113359 e WO 2009/062517 descrivono esempi di tali malattie del SNC. In particolare, la malattia del SNC come usata nel presente contesto indica una malattia selezionata da disturbi della depressione, disturbi d'ansia, dolore cronico e abuso.

I disturbi della depressione includono disturbo depressivo maggiore, disturbo distimico, depressione associata a disturbo bipolare e depressione con caratteristiche ansiose (depressione ansiosa). Disturbi d'ansia includono disturbi d'ansia generalizzata, at-

tacchi di panico, fobie, disturbo ossessivo-compulsivo e disturbo da stress post-traumatico. Il dolore cronico include il dolore dell'arto fantasma, il dolore neuropatico, la neuropatia diabetica, la neuralgia post-erpetica, la sindrome del tunnel carpale, neuropatia dell'HIV, emicrania, cefalea del tipo tensivo e sindrome di fibromialgia. L'abuso include la voglia per o l'abuso di alcool, narcotici e droghe.

In una forma di realizzazione, l'invenzione prevede l'impiego del Composto I nella fabbricazione di un medicamento per il trattamento della depressione o dell'ansia in un paziente che abbia precedentemente ricevuto farmaci per il trattamento di detta malattia il quale medicinale è stato sospeso a causa di eventi avversi correlati al peso. Gli eventi avversi associati a un aumento di peso comprendono l'ipertensione, un aumento del livello di zucchero nel sangue e una diminuzione dell'autostima o della qualità della vita. In particolare, detto evento avverso è l'aumento di peso. I farmaci precedentemente ricevuti sono tipicamente psicotropi, come un antipsicotico o un antidepressivo.

Una "quantità terapeuticamente efficace" di un composto come qui usata significa una quantità sufficiente a curare, alleviare o parzialmente ad arresta-

re le manifestazioni cliniche di una determinata malattia e le sue complicazioni in un intervento terapeutico comprendente la somministrazione di detto composto. Un importo adeguato per raggiungere questo obiettivo è definito come "un importo terapeuticamente efficace". Gli importi efficaci per ciascuno scopo dipenderanno dalla gravità della malattia o dalla lesione, nonché dal peso e dallo stato generale del soggetto. Sarà inteso che la determinazione di un dosaggio appropriato può essere ottenuta usando la sperimentazione di routine, costruendo una matrice di valori e testando diversi punti della matrice, che è tutto all'interno delle abilità ordinarie di un medico addestrato.

I termini "trattamento" e "trattare", come usati qui, significano la gestione e la cura di un paziente allo scopo di combattere una condizione, come una malattia o un disturbo. Il termine intende ricomprendere l'intero spettro dei trattamenti per una determinata condizione di cui soffre il paziente, come la somministrazione del composto attivo per alleviare i sintomi o le complicanze, per ritardare la progressione della malattia, del disturbo o delle condizioni, per alleviare o sollevare i sintomi e le complicazioni e/o curare o eliminare la malattia, il di-

disturbo o la condizione così come per prevenire la condizione in cui la prevenzione deve essere intesa come la gestione e la cura di un paziente allo scopo di combattere la malattia, condizione o disturbo e comprende la somministrazione dei composti attivi per prevenire l'insorgenza dei sintomi o delle complicanze. Tuttavia, il trattamento profilattico (preventivo) e terapeutico (curativo) sono due aspetti distinti dell'invenzione. Il paziente da trattare è preferibilmente un mammifero, in particolare un essere umano.

Il composto I viene somministrato tipicamente in dosi giornaliere da 1 a 100 mg, come ad esempio da 2 a 40 mg, quali 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 mg. Una dose giornaliera può comportare una dose giornaliera una volta al giorno o il dosaggio di due o più volte al giorno.

Il Composto I è convenientemente somministrato come una composizione farmaceutica che può essere preparata con metodi convenzionali nella tecnica. Particolare menzione è fatta delle compresse, che possono essere preparate mescolando il principio attivo con adiuvanti e/o diluenti ordinari e successivamente compressa la miscela in una macchina compri- mitrice convenzionale. Esempi di adiuvanti o diluenti

comprendono: idrogenofosfato di calcio anidro, PVP, co-polimeri PVP-VA, cellulosa microcristallina, glicole di amido di sodio, amido di mais, mannitolo, amido di patate, talco, magnesio stearato, gelatina, lattosio, gomme e simili. Possono essere utilizzati eventuali altri additivi o additivi utilizzati di solito per tali scopi, quali coloranti, aromi, conservanti ecc., a condizione che siano compatibili con i principi attivi.

Le soluzioni per iniezioni possono essere preparate sciogliendo il principio attivo ed eventuali additivi in una parte del solvente per iniezione, preferibilmente acqua sterile, regolando la soluzione al volume desiderato, sterilizzando la soluzione e riempiendola in ampie fiale o flaconcini. Possono essere aggiunti adatti additivi convenzionalmente usati nel campo, quali agenti di tonicità, conservanti, antiossidanti, ecc.

Le formulazioni di gocce orali tipicamente comprendono, oltre al principio attivo, gli eccipienti scelti tra solvente, tampone, tensioattivo, modificatore di tensione superficiale, modificatore di viscosità, conservante, antiossidante, coloranti, sapori e sapore.

Le composizioni farmaceutiche che possono essere

impiegate nella presente invenzione possono essere somministrate mediante una qualsiasi via adatta, ad esempio, per via orale sotto forma di compresse, capsule, polveri, sciroppi, liquidi ecc. o per via parenterale sotto forma di soluzioni per iniezione. Per la preparazione di tali composizioni possono essere utilizzati metodi ben noti nel campo e possono essere utilizzati tutti i veicoli, i diluenti, gli eccipienti o gli altri additivi farmaceuticamente accettabili normalmente usati nella tecnica.

Convenientemente, il composto I viene somministrato in forma di dosaggio unitario contenente detto composto in una quantità da circa 1 a 50 mg, ad esempio 5, 10, 15 o 20 mg. Le compresse che comprendono il composto I possono essere convenientemente preparate mediante granulazione a umido. Utilizzando questo metodo, i solidi secchi (principi attivi, riempitivo, legante ecc.) vengono mescolati e inumiditi con acqua o un altro agente umettante (ad esempio, un alcool) e agglomerati o granuli sono costituiti dai solidi inumiditi. L'ammassamento umido viene mantenuto fino a quando non è stata raggiunta una dimensione particellare omogenea, dopo di che il prodotto granulato viene essiccato. Il Composto I è tipicamente mescolato con lattosio monoidrato, amido di mais e co-

povidone in un miscelatore ad alta resistenza al taglio con acqua. Dopo la formazione di granulati, questi granulati possono essere selezionati in un setaccio con una dimensione adatta di setaccio e asciugati. I risultanti granulati essiccati vengono poi mescolati con cellulosa microcristallina, croscarmellosio sodico e stearato di magnesio, e dopo questi le compresse vengono pressate. In alternativa, la granulazione ad umido del Composto I può essere ottenuta utilizzando mannitolo, amido di mais e copovidone, i quali vengono granulati con cellulosa microcristallina, glicolato di amido di sodio e stearato di magnesio prima che le compresse vengano pressate compresse. In alternativa, la granulazione a umido del composto I può essere ottenuta utilizzando fosfato di idrogeno di calcio anidro, amido di mais e copovidone, i quali vengono granulati con cellulosa microcristallina, glicole di amido di sodio (tipo A), talco e stearato di magnesio prima della pressatura delle compresse. Il copovidone è un copolimero PVP-VA. In alternativa, le compresse che comprendono il Composto I possono essere ottenute mescolando il Composto I, il mannitolo e la cellulosa microcristallina in un essiccatore di granulazione a letto fluido su cui viene spruzzata una soluzione acquosa di idrossipro-

pilcellulosa per dare una polvere granulata. I granuli ottenuti vengono quindi mescolati con cellulosa microcristallina, glicolato di amido di sodio e stearato di magnesio. La miscela ottenuta può successivamente essere pressata in compresse. Tipicamente, le compresse sono rivestite con un materiale di rivestimento adatto.

L'uso dei termini 'un, uno, una' e 'il, lo, la' e riferimenti simili nel contesto della descrizione dell'invenzione deve essere interpretato per coprire sia il singolare che il plurale, salvo nel caso di una diversa indicazione nel contesto o se chiaramente contraddetto dallo stesso. Ad esempio, la frase "il composto" deve essere intesa come riferimento a vari composti usati nell'invenzione o particolari aspetti descritti, se non diversamente indicato.

Se non diversamente indicato, tutti i valori esatti forniti qui sono rappresentativi di corrispondenti valori approssimativi (ad esempio, tutti i valori esemplificativi esatti forniti rispetto a un particolare fattore o misura possono essere considerati anche fornire una corrispondente misurazione approssimativa, modificata da "circa", dove appropriato).

La descrizione qui di un qualsiasi aspetto

dell'invenzione che utilizza termini come comprendente, avente, includente o contenente con riferimento ad un elemento o elementi, è destinato a fornire supporto ad un aspetto simile o ad un aspetto dell'invenzione che 'consiste in', 'consiste essenzialmente di' o 'comprende sostanzialmente' quel particolare elemento o elementi, salvo diversa indicazione o chiaramente contraddetto dal contesto (ad esempio, una composizione qui descritta comprendente un elemento particolare deve essere intesa come anche descrivente una composizione consistente in tale elemento, salvo diversa indicazione o chiaramente contraddetto dal contesto).

### **Esempi**

*Esempio 1 - Effetti a lungo termine sul peso corporeo in pazienti di MDD*

Gli effetti sul peso associato al trattamento con 1-[2-(2,4-dimetilfenilsolfanil)fenil]piperazina HBr sono stati studiati in uno studio di prevenzione della ricaduta in pazienti con disturbo depressivo maggiore. Circa 600 pazienti sono stati iscritti in uno studio *open-label* (studio in aperto) in cui hanno ricevuto 5 o 10 mg di Composto I HBr (calcolato come base libera). Dopo 12 settimane, i rispondenti (N=400) sono stati randomizzati a placebo o 5/10 mg di

HBr del Composto I per uno studio a doppio cieco controllato con placebo da 24 settimane. Il reclutamento dei pazienti si è verificato nel tempo e la fine dello studio è stata definita dall'ultimo paziente che ha completato lo studio di 24 settimane, alcuni pazienti hanno ricevuto il trattamento a doppio cieco controllato con placebo fino a 64 settimane. Questo studio è anche riportato nel pannello NR4-14 presentato alla 164° Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 14-18 maggio 2011, Honolulu, Hawaii, USA.

Le tabelle che seguono mostrano la differenza media del peso rispetto all'inizio del periodo di *open-label* e al tempo della randomizzazione e la frazione di pazienti che hanno sperimentato un aumento di peso durante lo studio pari o superiore al 7%, vale a dire un aumento potenzialmente clinicamente significativo.

Tabella 1 - Differenza in peso relativa all'inizio del periodo *open-label* (t=0)

Trattamento	Settimana	Numero di pazienti	$\Delta$ peso (kg)	Guadagno di peso $\geq$ del 7% (%)
Placebo	12	192	0,4	0,5
Placebo	24	188	0,9	4,8
Placebo	36	136	0,8	3,7

Trattamento	Settimana	Numero di pazienti	$\Delta$ peso (kg)	Guadagno di peso $\geq$ del 7% (%)
Placebo	48	66	0,3	4,5
Placebo	60	28	0,9	10,7
Placebo	72	12	0,0	8,3
Placebo	76	3	4,3	33,3
Composto	12	204	0,0	2,0
Composto	24	199	0,3	6,5
Composto	36	157	0,6	8,9
Composto	48	90	0,7	8,9
Composto	60	52	0,4	9,6
Composto	72	19	-0,2	10,5
Composto	76	3	-2,3	0,0

Tabella 2 - Differenza di peso relativa al tempo di randomizzazione (t = 12 settimane)

Trattamento	Settimana	Numero di pazienti	$\Delta$ peso (kg)	Guadagno di peso $\geq$ del 7% (%)
Placebo	24	188	0,5	2,7
Placebo	36	136	0,3	3,7
Placebo	48	66	0,1	4,5
Placebo	60	28	1,1	7,1
Placebo	72	12	0,2	16,7
Placebo	76	3	4,9	66,7

Trattamento	Settimana	Numero di pazienti	$\Delta$ peso (kg)	Guadagno di peso $\geq$ del 7% (%)
Composto	24	199	0,4	2,0
Composto	36	157	0,6	6,4
Composto	48	90	0,9	8,9
Composto	60	52	0,8	13,5
Composto	72	19	0,3	10,5
Composto	76	3	-0,8	0,0

Quando vengono valutati i dati della Tabella 1, occorre tenere presente che i pazienti nel braccio del placebo hanno ricevuto un trattamento attivo per le prime 12 settimane. Tuttavia, i dati presentati nelle Tabelle 1 e 2 mostrano chiaramente che anche dopo un trattamento a lungo termine non esiste una significativa differenza tra il placebo e la 1-[2-(2,4-dimetilfenilsolfanil)fenil]piperazina HBr per quanto riguarda l'aumento di peso in questione.

*Esempio 2 - Effetti a lungo termine sul peso corporeo in pazienti di GAD*

Gli effetti sul peso associati al trattamento con 1-[2-(2,4-dimetilfenilsolfanil)fenil]piperazina HBr sono stati studiati in uno studio di prevenzione della ricaduta in pazienti con disordine di ansia generalizzato. 687 pazienti sono stati iscritti in uno

studio *open-label* in cui hanno ricevuto 5 o 10 mg di HBr del composto I (calcolato come base libera). Dopo 20 settimane, i rispondenti al trattamento (N = 459) sono stati randomizzati a placebo o 5/10 mg di HBr del composto I per uno studio a doppio cieco controllato con placebo 24-56 settimane. Il reclutamento dei pazienti si è verificato nel tempo e la fine dello studio è stata definita dall'ultimo paziente che ha completato almeno 24 settimane, alcuni pazienti hanno ricevuto il trattamento a doppio cieco controllato con placebo fino a 56 settimane.

Le Tabelle che seguono mostrano la differenza media in peso rispetto all'inizio del periodo di *open label* e al tempo della randomizzazione e alla frazione di pazienti che hanno sperimentato un aumento di peso durante lo studio pari o superiore al 7%, vale a dire un aumento potenzialmente clinicamente significativo.

Tabella 3 - Differenza in peso relativa all'inizio del periodo *open-label* (t=0)

Trattamento	Settimana	Numero di pazienti	$\Delta$ peso (kg)	Guadagno di peso $\geq$ del 7% (%)
Placebo	20	227	0,1	4,0
Placebo	32	222	0,3	5,9
Placebo	44	153	0,4	8,5

Trattamento	Settimana	Numero di pazienti	$\Delta$ peso (kg)	Guadagno di peso $\geq$ del 7% (%)
Placebo	56	72	0,3	9,7
Placebo	68	20	0,3	5,0
Placebo	76	3	2,0	0,0
Composto	20	227	0,3	2,6
Composto	32	220	0,5	3,6
Composto	44	179	0,8	8,4
Composto	56	84	1,5	17,9
Composto	68	28	1,5	10,7
Composto	76	4	0,9	0,0

Tabella 4 - Differenza in peso relativa al tempo di randomizzazione (t = 20 settimane)

Trattamento	Settimana	Numero di pazienti	$\Delta$ peso (kg)	Guadagno di peso $\geq$ del 7% (%)
Placebo	32	223	0,2	2,7
Placebo	44	154	0,4	5,8
Placebo	56	72	0,3	5,6
Placebo	68	20	0,5	0,0
Placebo	76	3	1,6	0,0
Composto	32	221	0,3	0,9
Composto	44	180	0,5	4,4
Composto	56	84	1,1	10,7

Trattamento	Settimana	Numero di pazienti	Δ peso (kg)	Guadagno di peso ≥ del 7% (%)
Composto	68	28	1,7	10,7
Composto	76	4	1,6	0,0

Quando vengono valutati i dati della Tabella 3, occorre tenere presente che i pazienti nel braccio con placebo hanno ricevuto un trattamento attivo per le prime 20 settimane. I dati combinati presentati nelle Tabelle 1-4 mostrano che anche dopo un trattamento a lungo termine non esiste una differenza significativa tra il placebo e l'1-[2-(2,4-dimetil-fenilsolfanil)fenil]piperazina HBr per quanto riguarda l'aumento di peso.

- - - - -

### **Rivendicazioni**

1. 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsolfanil)fenil]piperazina e suoi sali farmaceuticamente accettabili Per l'uso nel trattamento della depressione o dell'ansia in un paziente che abbia precedentemente ricevuto farmaci per il trattamento di dette malattie, i quali farmaci siano stati interrotti a causa di eventi avversi correlati al peso.

2. 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsolfanil)fenil]piperazina e suoi sali farmaceuticamente accettabili secondo la rivendicazione 1 che sono il sale bromidrato.

3. Uso di 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsolfanil)fenil]piperazina e suoi sali farmaceuticamente accettabili nella produzione di un medicamento per il trattamento della depressione o dell'ansia in un paziente che abbia precedentemente ricevuto farmaci per il trattamento di detta malattia, i quali farmaci siano stati interrotti a causa di eventi avversi correlati al peso.

4. Uso secondo la rivendicazione 3, in cui detto sale farmaceuticamente accettabile è il sale bromidrato.

---

PER TRADUZIONE CONFORME AL TESTO ORIGINALE

Titan Patents & Trademarks s.r.l.