



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **82828** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**
A61K 31/343
A61P 25/24 (2008.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ЕНАНТІОМЕРНО ЧИСТОГО ЕСЦИТАЛОПРАМУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОМІРНОЇ АБО СИЛЬНОЇ ДЕПРЕСІЇ

1

2

(21) 2003098415
(22) 01.05.2002
(24) 26.05.2008
(86) PCT/DK02/00281, 01.05.2002
(31) PA 2001 00684
(32) 01.05.2001
(33) DK
(46) 26.05.2008, Бюл.№ 10, 2008 р.
(72) САНЧЕС КОННІ, ЛЮНГ ЙЕНСЕН ЙЕСПЕР,
МЬОРК АРНЕ
(73) Х. ЛУННБЕК А/С
(56) EP 0347066 A1, 20.12.1989
WO 0103694 A1, 18.01.2001
(57) 1. Застосування есциталопраму, що містить менше ніж 3 мас. % R-циталопраму, для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для лікування помірної або сильної депресії.
2. Застосування за п. 1, яке відрізняється тим, що есциталопрам використовується для приготування фармацевтичної композиції для лікування сильної депресії.
3. Застосування за п. 1 або 2, яке відрізняється тим, що есциталопрам використовується у вигляді

оксалатної солі, переважно кристалічної оксалатної солі.

4. Застосування за будь-яким з пп. 1 - 3, яке відрізняється тим, що використовуваний есциталопрам містить не більше 2 мас. % R-циталопраму.

5. Застосування за п. 4, яке відрізняється тим, що есциталопрам містить не більше 1 мас. % R-циталопраму.

6. Застосування за будь-яким з пп. 1 - 5, яке відрізняється тим, що фармацевтична композиція призначена для лікування один раз на добу серйозного депресивного розладу, при цьому фармацевтична композиція є стандартною дозою, що містить менше 10 мг есциталопраму.

7. Застосування есциталопраму за п. 6, яке відрізняється тим, що фармацевтична композиція є стандартною дозою, що містить 7,5 мг або менше есциталопраму.

8. Застосування есциталопраму за п. 7, яке відрізняється тим, що фармацевтична композиція є стандартною дозою, що містить 5,0 мг есциталопраму.

Цей винахід відноситься до застосування енантіомерно чистого есциталопраму (міжнародне непатентоване найменування), що є S-енантіомером добре відомого антидепресанту циталопраму, а саме (S)-1-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-(4-фторофеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрилу, або його фармацевтично прийнятної солі для одержання медикаментів, зокрема медикаментів для лікування серйозних депресивних розладів.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (далі SSRI), такі як циталопрам, є препаратами першого ряду в лікуванні депресій, певних форм тривоги й соціальних фобій, тому що вони ефективні, добре переносяться і мають кращий профіль безпеки в порівнянні з класичними трициклічними антидепресантами.

Проте, клінічні дослідження депресій і тривожних розладів свідчать, що частота випадків резис-

тентності або відсутності відповіді на дію SSRI, а саме відсутність зменшення симптомів як мінімум на 40 - 60% протягом перших 6 тижнів лікування, істотна і складає до 30%.

Більш того, існує затримка розвитку терапевтичного ефекту SSRI. Іноді симптоми можуть навіть погіршуватися під час перших тижнів лікування. Навіть у хворих, що відповідають на терапію SSRI, для зменшення симптомів необхідно кілька тижнів лікування.

До того ж, частим побічним ефектом усіх SSRI є сексуальна дисфункція.

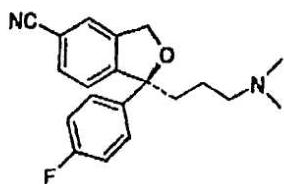
Без вирішення цих проблем не можна казати про досягнення реального прогресу у фармакотерапії депресії й тривожних розладів.

Есциталопрам, S-енантіомер добре відомого антидепресанту циталопраму, має наступну структуру:

(13) **C2**

(11) **82828**

(19) **UA**



Формула I

Есциталопрам і спосіб його одержання представлені в патенті США № 4943590. Також там описані стереоселективність циталопраму, а саме інгібування зворотного захоплення 5-HT S-енантіомером, і, відповідно, потенційний антидепресивний ефект зазначеного енантіомера. Виявляється, що увесь ефект інгібування зворотного захоплення 5-HT і, відповідно, антидепресивний ефект належать S-енантіомеру. Завдяки стереоселективності можна чекати, що для лікування депресії есциталопрам буде в два рази ефективніший за рацемат.

WO 103694 A1 відноситься до застосування есциталопраму для лікування невротичних розладів, включаючи тривожні стани й панічні атаки.

Зараз несподівано було виявлено, що присутність R-циталопраму негативно впливає на дію есциталопраму, а у фармакологічних і клінічних дослідженнях було виявлено, що есциталопрам суттєво більш ніж у два рази сильніший за рацемат. Більш того, було виявлено, що в дослідженнях на тваринних моделях і в клінічних дослідженнях есциталопрам має більш швидкий початок дії, ніж рацемат та інші SSRI, і викликає більш повну відповідь у різних дослідженнях на тваринах. Нарешті, у клінічних дослідженнях було показано, що есциталопрам може бути більш ефективним препаратом для лікування депресій у пацієнтів, що не відповідають на традиційні SSRI.

Механізм, що лежить в основі несподіваного негативного впливу R-енантіомера на дію S-енантіомера, невідомий. Одним з можливих пояснень може бути те, що R-енантіомер може негативно впливати на транспорт S-енантіомера через гематоенцефалічний бар'єр. Альтернативно, R-циталопрам може викликати інгібування локальної зворотної реакції вивільнення 5-HT, або R-енантіомер може модулювати дію S-енантіомера.

Таким чином, цей ся до застосування есциталопраму в низьких дозах та/або такого, що містить менш ніж 3 мас. % R-циталопраму, для одержання фармацевтичної композиції.

У наступному аспекті ся до фармацевтичної композиції, яка характеризується тим, що вона містить як активний інгредієнт есциталопрам з менш ніж 3 мас. % R-циталопраму.

У ще одному аспекті ся до застосування есциталопраму для лікування серйозних депресивних розладів, яке характеризується тим, що есциталопрам використовується в добовій дозі менше 10 мг.

Як згадано вище, цей винахід заснований на виявленні того факту, що R-циталопрам негативно впливає на ефект есциталопраму. Це може бути продемонстровано на функціональних фармакологічних моделях *in vivo*, та у дослідженнях ефекту

зворотного захоплення 5-HT, та/або на поведінкових моделях, наприклад, моделях депресій.

Також було виявлено, що есциталопрам викликає істотне поліпшення в порівнянні з подвійною кількістю циталопраму-рацемату та/або викликає більш повну відповідь. Так, у дослідженнях з фіксованою дозою було виявлено, що есциталопрам у дозі 10 мг виявляє як мінімум такий же ефект, як і циталопрам у дозі 40 мг, що визначалося за рейтинговою шкалою MADRS і за загальним клінічним враженням (як погіршення, так і поліпшення).

Також при дослідженнях на тваринних моделях виявлено, що есциталопрам викликає більш швидку відповідь, ніж циталопрам-рацемат. Це, зокрема, було виявлено на моделі хронічного легкого стресу (Willner P., Psychopharmacology 1997, 134, 319-329). Цей ефект був підтверджений у 8-тижневому подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні з гнучким дозуванням, у якому порівнювали есциталопрам і циталопрам із плацебо у первинних пацієнтів із серйозними депресивними розладами. Пацієнти одержували 10 мг есциталопраму (155 пацієнтів), 20 мг циталопраму (160 пацієнтів) і плацебо (154 пацієнти). Есциталопрам виявив ефект через 1 тиждень лікування, у той час як циталопрам не показав істотного ефекту.

Усі ці ефекти є абсолютно несподіваними з точки зору попереднього рівня техніки, де припускалося, що R-енантіомер не впливає на ефект S-енантіомера, і, відповідно, есциталопрам повинний бути тільки в два рази ефективніший за рацемат.

Наступною перевагою є той факт, що есциталопрам є ефективним в більш низьких дозах, і це припускає, що може бути досягнуто ефективне лікування з меншими побічними ефектами, зокрема, менша кількість інгібітору зворотного захоплення серотоніну може зменшити ризик розвитку індукованих SSRI сексуальної дисфункції й розладів сну.

Есциталопрам переважно використовується у виді оксалатної солі, переважно, кристалічної оксалатної солі.

Більш того, у використовуваному есциталопрамі кількість R-циталопраму переважно не перевищує 2 мас. %, більш переважно 1 мас. %. Процентний вміст R-циталопраму в цьому описі дано як мас. % у відношенні до кількості присутнього есциталопраму.

Фармацевтичну композицію за винаходом краще використовувати для лікування депресії, зокрема, серйозних депресивних розладів, невротичних розладів, гострих стресорних розладів, порушень харчової поведінки, таких як булімія, анорексія й ожиріння, фобій, дистимії, передменструального синдрому, когнітивних розладів, порушення імпульсної регуляції (impulse control disorder), дефіциту уваги при гіперактивності або токсикоманії.

У цьому описі й формулі винаходу термін "невротичні розлади" використовується для визначення групи психічних розладів, які включають стани тривоги, зокрема, генералізований тривож-

ний розлад і соціальний тривожний розлад, пост-травматичний стресорний розлад, обсесивно-компульсивний розлад і панічні атаки.

Терміни "генералізований тривожний розлад", "соціальний тривожний розлад", "посттравматичний стресорний розлад" і " obsесивно-компульсивний розлад" визначені в DSM IV.

Термін "панічні атаки" передбачає лікування будь-якого захворювання, пов'язаного з панічними атаками, включаючи панічний розлад, специфічні фобії, соціальну фобію й агорафобію, при яких мають місце панічні атаки. Ці розлади також визначені в DSM IV.

Термін "лікування панічного розладу" позначає зменшення кількості атак або їх запобігання та/або полегшення тяжкості атак. Аналогічно, лікування генералізованого тривожного розладу, соціального тривожного розладу, посттравматичного стресорного розладу й обсесивно-компульсивного розладу включає лікування або запобігання цих захворювань або полегшення їхніх симптомів.

Заснованими на фармакологічних і клінічних дослідженнях, кращими показниками є серйозний депресивний розлад й обсесивно-компульсивний розлад.

Іншими кращими застосуваннями є лікування невротичних розладів.

Особливо, композиція може бути корисною для лікування хворих, які не реагували на первісне лікування традиційними SSRI, особливо пацієнтів із серйозним депресивним розладом, які не реагували на первісне лікування традиційними SSRI. До таких стійких до лікування пацієнтів відносяться, зокрема, пацієнти, у яких не було досягнуто полегшення симптомів на 40 - 60% при лікуванні циталопрамом або

іншими SSRI, що є на ринку. Докладні визначення наведені в Komstein SC, Schneider RK, Clinical features of treatment-resistant depression. / CHn Psychiatr 2001, 62, Suppl 16, 18-25; Sackeim HA, The definition and meaning of treatment-resistant depression, J CHn Psychiatr 2001, 62 Suppl 16, 10-17; i Nierenber AA, DeCecco LM, Definitions of antidepressant treatment response, remission, non-response, partial response, and other relevant outcomes: A focus on treatment-resistant depression. J CHn Psychiatr 2001, 62 Suppl 16, 5-9.

Фармацевтична композиція за винаходом може містити в одній дозі препарату 2,5 - 20 мг есциталопраму.

Завдяки сильному ефекту есциталопраму, використовуюваного згідно з винаходом, він може бути ефективний у низьких дозах, а саме, добова доза менше 10 мг есциталопраму, наприклад, 7,5 мг або менше, така як 7,5 мг або 5 мг у день.

Фармацевтична композиція за винаходом переважно є пероральною формою, переважно таблеткою.

Так, таблетки можуть бути приготовлені шляхом змішування активного інгредієнта зі звичайни-

ми ад'ювантами та/або розчинниками і наступного пресування суміші в звичайній таблетувальній машині. Приклади таких ад'ювантів або розчинників включають: кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, тальк, стеарат магнію, желатин, лактозу, камеді тощо. Будь-які інші ад'юванти або добавки, звичайно використовувані в таких цілях, такі як барвники, ароматизатори, консерванти тощо можуть бути використані за умови підтвердження їхньої сумісності з активними інгредієнтами.

Розчини для ін'єкцій можуть бути одержані шляхом розчинення активного інгредієнта і можливих добавок у частині розчинника для ін'єкцій, переважно, стерильній воді, з наступним доведенням розчину до бажаного об'єму, стерилізацією розчину і наповненням придатних ампул або флаконів. Можуть бути додані будь-які придатні добавки, звичайно використовувані в даній галузі, такі як агенти ізотонічності, консерванти, антиоксиданти тощо.

Для досліджень були узяті випадковим чином 471 пацієнт. Група пацієнтів, яка проходила лікування, включала 469 пацієнтів, група, у якій був проведений повний аналіз, включала 468 пацієнтів. У повністю проаналізованій групі було 155 пацієнтів з підгрупи есциталопраму, 159 пацієнтів з підгрупи циталопраму і 154 пацієнти з підгрупи плацебо.

У кожній підгрупі співвідношення жінок до чоловіків було приблизно 3 до 1, майже всі пацієнти були європейської раси. Середній вік складав 43 роки (стандартне відхилення 11). Початково середня оцінка за загальною шкалою MADRS складала приблизно 29 для групи, яка проходила лікування, що означає виразність захворювання від помірної до сильної.

Аналіз ефективності на підставі змін встановлених середніх значень за загальною шкалою MADRS показав значно більш сильний ефект есциталопраму в порівнянні з плацебо з 1-го тижня ($p=0,023$) і до 4-го тижня ($p=0,002$) (zareєстровані випадки). На 4-й тиждень зміни встановлених середніх значень за загальною шкалою MADRS (останнє спостереження було прискореним) для есциталопраму в порівнянні з плацебо були на 2,7 бали більше ($p=0,002$) у порівнянні зі статистично незначущими змінами на 1,5 бала для циталопраму в порівнянні з плацебо.

Есциталопрам значно перевершував плацебо як за поліпшенням CGI, так і за шкалою тяжкості стану після 1-го тижня ($p<0,05$) (zareєстровані випадки) і у подальшому, у той час як циталопрам статистично не відрізнявся від плацебо протягом чотиритижневого періоду спостереження. На 4-й тиждень (останнє спостереження було прискореним) есциталопрам статистично перевершував плацебо, у той час як між циталопрамом і плацебо не було статистично помітних розходжень.

