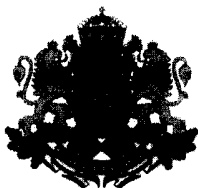


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 10110466A

(51) A61K 31/343

A61P 25/22

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 10110466

(22) Заявено на 04.01.2002

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) RA199900991 (32) 08.07.1999 (33) DK

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 1 | 29.01.2010

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

H. LUNDBECK A/S, ., DK-2500
VALBY-COPENHAGEN, OTTILIAVEJ 9 (DK);

(72) Изобретател(и):

SANCHEZ, Connie ., DK-2600
Glostrup (DK); HOGG, Sandra ., DK-1871 Frederiksberg C (DK);

(74) Представител по индустриална
собственост:

Георги Цветанов Перев, 1124
София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № на PCT заявка:

PCT/DK00/0 / 0377, 07.07.2000

(87) № и дата на PCT публикация:

WO2001 / 003694, 18.01.2001

(54) ЛЕЧЕНИЕ НА НЕВРОТИЧНИ РАЗСТРОЙСТВА

(57) Изобретението се отнася до използване на есциталопрам (S-(+)-енантиомера на циталопрам) или негова фармацевтично приемлива сол за получаването на лекарствен препарат, полезен при лечението на невротични разстройства, включващи тревожни състояния, по-специално генерализирано тревожно разстройство и социално тревожно разстройство, посттравматично стресово разстройство, обесивно компулсивно разстройство и панически атаки.

5 претенции, 0

BG 10110466A

15.09.09

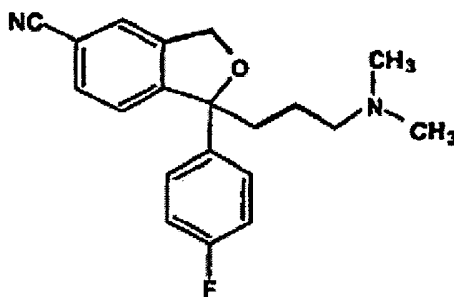
ЛЕЧЕНИЕ НА НЕВРОТИЧНИ РАЗСТРОЙСТВА

Област на приложение

Настоящото изобретение се отнася до използването на съединението есциталопрам (INN-име), което е S-енантиомера на известния антидепресивен лекарствен препарат циталопрам, т.е., (S)-1-[3-(диметил-амино)пропил]-1-(4-флуоро-фенил)-1,3-дихидро-5-изобензофуранкарбонитрил, или на негова фармацевтично приемлива сол за получаването на медикаменти за лечението на невротични разстройства, включващи тревожни състояния и панически атаки.

Предшестващо състояние на техниката

Циталопрамът е известно антидепресивно лекарство средство, което е в търговската мрежа от няколко години и има следната структура:



Формула I

Той е селективен, централно действащ инхибитор на повторното поемане на серотонин (5-хидрокситриптами; 5-НТ)

и съответно притежаващ антидепресивни активности. За антидепресивната активност на съединението се съобщава в няколко публикации, например J. Hyttel, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.*, 1982, 6, 277-295 и A. Gravem, *Acta Psychiatr. Scand.*, 1987, 75, 478-486 и сега се предлага на пазара за лечение на депресия и панически разстройства. Допълнително беше разкрито, че съединението проявява ефекти при лечението на деменция и мозъчно-съдови разстройства, EP-A 474580.

Есциталопрам и метод за неговото получаване са разкрити в патент на САЩ № 4,943,590. Описани са също и стерео-селективността на циталопрама, т.е., инхибирането на 5-НТ-повторното поемане в S-енантиомера и, в съответствие с това, антидепресивния ефект на споменатия енантиомер. Понастоящем S-циталопрамът е в стадий на разработка като антидепресант.

Изследванията са показали, че пациенти, страдащи от невротични разстройства, включващи тревожни разстройства, по-специално генерализирано тревожно разстройство и панически атаки, по-специално заедно с агорафобия, са с влошено качеството на живот, сравнимо или по-лошо от това на пациенти, страдащи от алкохолизъм, шизофрения или личностни разстройства. Освен това съвременните лечения не винаги са ефективни или предизвикват неприемливи странични ефекти.

Следователно съществува необходимост от алтернативни терапии, полезни при лечението на невротични разстройства.

Сега беше установено, че есциталопрамът показва мощни ефекти в модели на невротични разстройства, като анхиолитичен ефект и забележителен ефект при лечението на панически атаки и обесивно компулсивно разстройство.

Техническа същност на изобретението

Съгласно настоящото изобретение се предоставя ново приложение на есциталопрам, а именно за получаване на медикамент, който е полезен за лечение на невротични разстройства.

Навсякъде в описанието и претенциите терминът невротични разстройства се използва за обозначаване на група ментални разстройства, включващи състояния на тревожност, по-специално генерализирано тревожно разстройство и социално тревожно разстройство, пост-травматично стресово разстройство, obsесивно компулсивно разстройство и панически атаки.

Термините генерализирано тревожно разстройство и социално тревожно разстройство, пост-травматично стресово разстройство и obsесивно компулсивно разстройство са дефинирани в DSM IV.

Изразът "панически атаки" предполага лечението на всяко заболяване, което е свързано с панически атаки, включително паническо разстройство, специфични фобии, социална фобия и агорафобия, при които настъпват панически атаки. Тези разстройства са допълнително дефинирани в DSM IV. Паническата атака е дискретен период, в който става внезапна поява на силна тревога, страх или ужас, често свързани с чувство за надвиснала опасност. По време на атака се появяват симптоми като учестено сърцебиене, изпотяване, треперене, усещане за недостиг на въздух, чувство на задушаване, болка в гърдите или дискомфорт, гадене, чувство на обърканост, чувство за нереалност, страх от загуба на контрол или полудяване, страх от смърт, парестезии и студени тръпки или горещи вълни.

Паническите разстройства се характеризират с рекурентни внезапни панически атаки, за които е на лице непрекъснат интерес. Агорафобията е страх от или избягване на места или ситуации, от които може трудно да излезеш, или при които не може да намериш помощ в случай на паническа атака. Специфичната фобия и социалната фобия (заедно наричани по-рано просто фобия) се характеризират със значителен и непрекъснат страх, който е екстремнен или безпричинен, загатнат от присъствието или в очакване на специфичен обект или ситуация (летене, височини, животни, виждане на кръв и др.) или на социални прояви.

Разстройствата, при които настъпват панически атаки, се различават помежду си по предсказуемостта на появата на атаките, например, при паническото разстройство атаките са непредсказуеми и не са свързани с каквото и да е определено събитие, докато при специфичната фобия атаките се предизвикват от специфични стимули.

Изразът "лечение на паническо разстройство" означава намаляване броя или предотвратяване на атаките и/или облекчаване тежестта на атаките. Подобно на това, лечението на генерализирано тревожно разстройство, на социално тревожно разстройство, на пост-травматично стресово разстройство и на obsесивно компулсивно разстройство включва лечението или превенцията на тези болести или отстраняване на техните симптоми.

Съгласно изобретението есциталопрамът може да бъде използван под формата на основното съединение, или като негова фармацевтично приемлива киселинно присъединителна сол, или като анхидрид или хидрат на такава сол. Солите на

съединението, използвани в изобретението са соли, получени с нетоксични органични или неорганични киселини, по-специално оксалата.

Беше установено, че есциталопрамът показва значителни ефекти, различни от ефектите на рацемата, при теста "Провокиране на вокализация чрез удар с електрически ток по стъпалото на възрастни плъхове", при "Тестване на мишки в черно-бял опитен модел" и тестване за полидипсия. Тези модели са стандартни модели на животни за анхиолитичен ефект и ефект върху панически атаки и върху obsесивно компулсивно разстройство, респективно.

Съгласно изобретението, есциталопрамът или неговата фармацевтично приемлива сол могат да бъдат въвеждани по всеки подходящ начин, например перорално или парентерално, и могат да бъдат представени във всяка подходяща за такова въвеждане форма, например под формата на таблетки, капсули, прахове, сиропи или разтвори или дисперсии за инжектиране. За предпочитане и в съответствие с целите на настоящото изобретение съединенията от изобретението се прилагат под формата на твърда фармацевтична единица, съответно като таблетка или капсула или под формата на суспензия, разтвор или дисперсия за инжектиране.

Методите за получаване на твърди фармацевтични препарати са известни в тази област. Таблетките могат да бъдат получени чрез смесване на активните ingredienti с обичайните адюванти и/или разредители и впоследствие компресиране на сместа на подходяща таблетираща машина. Примерите за адюванти и разредители включват: царевично нишесте, лактоза, талк, магнезиев стеарат, желатин, смоли и други подобни. Могат

да бъдат използвани също и всякакви други адюванти и добавки като оцветители, променящи вкуса средства, консерванти и др., при условие, че са съвместими с активните ingrediente.

Съединенията от изобретението най-често се прилагат орално в единични дозирани форми като таблетки или капсули, съдържащи активния ingredient в дозировка от около 1.0 mg до 50 mg, за предпочитане 5 mg/ден до 40 mg/ден, най-добре 10 mg/ден до 20 mg/ден.

Оксалатът на есциталопрама може да бъде получен както е описано в патент на САЩ № 4,943,590 и по стандартни методи от него могат да бъдат получени базата му и другите фармацевтично приемливи соли.

И така, използваните съгласно изобретението киселинно присъединителни соли могат да бъдат получени чрез третиране на есциталопрам с киселината в инертен разтворител, последвано от утаяване, изолиране и евентуална прекристализация по известните методи и, при желание, микронизация на кристалния продукт чрез мокро или сухо смилане или по друг конвенционален метод или получаване на частици по метода на емулсификация на разтвор.

Фармакологични тестове

Есциталопрам е изпитан в познатите и достъпни опитни модели за ефекти върху невротични разстройства. За сравнение е включен рацемат на циталопрама.

Тест на провокиране на вокализация чрез удар с електрически ток по лапата на възрастни плъхове.

Тестът с провокиране на вокализация чрез удар с електрически ток по лапата на възрастни плъхове (описан

подробно в Hanchez C., Effect of serotonergic drugs on footshock-induced ultrasonic vocalization in adult male rats. Behav. Pharmacol. 267-277) е тест за анксиолитичните и антипанически ефекти.

Експериментална процедура

Използвани са мъжки плъхове (Wistar WU, Charles River, Germany) с тегло при започване на експеримента 150-175 g.

Накратко, използвани са клетки (22 cm x 22 cm x 22 cm), изработени от сив Perspex, снабдени с метален решетъчен под. Ударите с електрически ток по стъпалата се получават от двуполусно шоково устройство, а в центъра на капака на опитната клетка е позициониран микрофон, чувствителен на ултразвук в диапазона 20-30 kHz. От микрофона ултразвуците се изпращат към предусилвател и се превръщат от AC в DC сигнали в сигнален токоизправител. Записва се акумулираното време, през което напрежението на изправения сигнал е по-голямо от напрежението на предварително определеното прагово ниво.

Двадесет и четири часа преди първия опитен сеанс животните са нахранени обилно. Във всяка тестова клетка е поставен плъх и веднага след това плъхът получава четири 1.0 mA неизбежни удара по ходилото, всеки с времетраене 10 секунди и с интервал между ударите 5 секунди. След последния удар животните се оставят в продължение на 6 минути в тестовата клетка. В опитните дни 30 минути преди теста на животните се дава лекарство или физиологичен разтвор. Плъховете получават четири 1.0 mA неизбежни удара по ходилото, всеки с времетраене 10 секунди. Интервалът между ударите е 5 секунди. Записът на ултразвуковата вокализация започва 1 минута след последния удар и е с времетраене 5 минути. Записва се общото време на вокализация.

След едноседмичен период за елиминиране на лекарството от тялото, животните се използват в нов опитен сеанс. Плъховете се използват общо 7-8 седмици. При всеки опитен сеанс групите от животни са произволно разпределени за третиране с физиологичен разтвор или с тестваното лекарство. Всяка третирана група се състои от 8 животни, като във всеки сеанс участват една третирана с физиологичен разтвор и 2-4 третирани с лекарство групи. Всяко лекарство се тества най-малко в два отделни експеримента с припокриващи се дози.

Резултати

Експериментите показват, че максималният ефект е 60-70% за рацемата на циталопрам, докато есциталопрамът е в състояние да инхибира изцяло вокализацията.

Тест с черна и бяла кутия

Това е тест за анксиолитични ефекти. Опитният модел е допълнително описан в Sanchez, C. (1995) Pharmacol. Toxicol. 77, 71-78.

Опитна процедура

Мъжки мишки (щам на Lundbeck, Charles River, Germany) с тегло 30-35 g се поставят на групи по 4 в клетки от макролон, тип II при повтарящ се цикъл 12 часа ден/нощ (изключване на осветлението в 19 часа). Мишките се оставят да се адаптират към повтарящия се цикъл светло/тъмно поне три седмици преди тестването. Стайната температура ($21 \pm 2^{\circ}\text{C}$), относителна влажност ($55 \pm 5\%$) и въздушният обмен (16 пъти на час) се контролират автоматично. Животните имат свободен достъп до гранули готова храна и вода.

Използваната опитна кутия е конструирана както е описано от Sanchez (1995) (*supra*). Накратко, опитната кутия (45 cm x 27 cm x 27 cm) е отворена отгоре и е разделена на две отделения (съотношение 2:3) с преграда, която е черна от страната с лице към черното отделение и бяла от страната с лице към бялото отделение. От черен плексиглас е направена по-малка камера. По-голямата камера е изработена от бял плексиглас с изключение на най-долните 7.5 cm. Тази част е направена от прозрачен плексиглас (външните стени) и черен плексиглас (преградата). Бялото отделение е свързано с черното отделение с отвор в преградата 7.5 cm x 7.5. Подът на бялото отделение е разделен на 9 полета, а подът на черното е разделен на 6 полета. Бялото отделение е осветено посредством електронна лампа Schott KL 1500, която излъчва студена светлина, съответстваща на светлинен интензитет 560 Lux. Системата за тестване на мишките е напълно автоматизирана с 2 редици от 11 източника на инфрачервена светлина и фотоклетки в напречната посока и 1 редица от 16 в надлъжната посока (по-ниската редица). По-ниската редица от фотоклетки (2 cm над пода на клетката) отчита хоризонталната локомоторна активност (пресичане, влизания и време на престой във всяко отделение), докато по-горната редица от фотоклетки (5 cm над пода на клетката) отчита активността на изправяне. На едноминутни интервали се записват едновременно акумулираните данни от 4 опитни кутии и се съхраняват в база данни Paradox.

Опитните кутии се поставят в тъмна и тиха стая. Мишките се транспортират до опитната стая в затъмнен контейнер около 2 часа преди теста. Опитната стая е разделена на две части с черна завеса. Третирането с лекарство се прави в едната част на стаята, като се използва възможно най-слаба червена светлина. След

даването на дозата мишките се поставят поотделно в клетка от макролон тип II до провеждането на теста. Времето на предварително третиране е 30 минути. Опитните кутии се поставят в другата част на стаята. Тестът започва чрез поставяне на мишката в центъра на ярко осветеното бяло отделение с лице към отвора към черното помещение. Опитното време е 5 минути, като се определя броят на изправянията и пресичанията на линията между квадратите както в черното, така и в бялото отделение, броят на влизанията в черното отделение и времето, прекарано в бялото отделение.

Резултати

Есциталопрамът показва забележими ефекти при този модел.

Провокирана по схема полидипсия

Лишени от храна плъхове, подложени на процедура, при която храната се подава периодично, изпиват големи количества вода, ако съществува такава възможност. Този поведенчески феномен се нарича провокирана по схема полидипсия и може да се счита за абнормна експресия на нормалното поведение. Провокираната по схема полидипсия се разглежда като модел на obsесивно компулсивно разстройство (Woods et al. 1993).

Опитна процедура:

Мъжки плъхове Wistar (Møllegaard), поставени по двойки и държани на диета с ограничена храна (80% от нормалното телесно тегло) в продължение на 2 седмици преди началото и по време на изследването. За провокиране на полидипсия плъховете се поставят в опитни камери, където диспенсер за гранули автоматично освобождава една хранителна гранула от 6.0 mg на

15.09.09

всеки 6.0 секунди. През цялото време в опитната камера има вода на разположение. Плъховете се тестват 4-5 пъти седмично и след 3-4 седмици подготовка 70% от плъховете изпиват > 10 ml за 30 минути опитен сеанс.

Щом като изпитата от плъховете вода достигне постоянно ниво, могат да бъдат тествани съединенията. Циталопрам (40 mg/kg) или Lu 26-054 (20 mg/kg) се въвежда орално 60 минути преди тестването и в 10:00 часа в дните, в които не се извършва тестване. Приемът на вода се представя като процент от предварителното дозираното количество (базовата линия).

Резултати:

Есциталопрамът предизвиква значително намаление на приема на вода, докато при циталопрама няма ефект.

Всичките тези изследвания показват, че есциталопрамът притежава мощно действие върху невротичните заболявания, по-специално анксиолитични ефекти и ефекти върху панически атаки и obsесивно компулсивно разстройство.

15.09.09

12

Патентни претенции

1. Използване наесциталопрам или на негова фармацевтично приемлива сол като единствен активен ингредиент за получаването на медикамент, полезен при лечението на обесивно компулсивно разстройство.
2. Използване съгласно претенция 1, при което медикаментът е предназначен за приемане под формата на единична доза.
3. Използване съгласно претенция 1 или 2, при което единичната доза съдържа активния ингредиент в количество от 5 mg/ден до 40 mg/ден, най-добре от 10 mg/ден до 20 mg/ден.
4. Използване съгласно претенция 3, при което единичната доза съдържа активния ингредиент в количество 10 mg/ден,
5. Използване съгласно претенция 3, при което единичната доза съдържа активния ингредиент в количество 5 mg/ден.