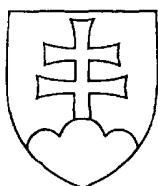


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **1. 5. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **PA 2001 00684**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **1. 5. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DK**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **6. 4. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **4/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/DK02/00281**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/087566**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1461-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**A61K 31/343,
A61P 25/00,
A61P 25/22,
A61P 25/24**

(71) Prihlasovateľ: **H. LUNDBECK A/S, Valby-Copenhagen, DK;**

(72) Pôvodca: **Sanchez Connie, Glostrup, DK;
Lyng Jensen Jesper, Kirke Hyllinge, DK;
Mork Arne, Malov, DK;**

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Použitie enantiomérne čistého escitalopramu a farmaceutický prostriedok s obsahom escitalopramu**

(57) Anotácia:
Opisuje sa použitie enantiomérne čistého escitalopramu a/alebo príslušných liekov s nízkym dávkovaním na zdokonalenú liečbu depresí, najmä najzávažnejších depresívnych ochorení, neurotických ochorení, akútnych ochorení spôsobených stresom, ochorení súvisiacich s prijímaním potravy, ako sú napríklad bulímia, anorexia a obezita, fobie, trudnomyseľnosť, predmenštruačného syndrómu, kognitívnych ochorení, porúch sebakontroly a impulzívneho správania, hyperaktivity a nedostatku pozornosti alebo drogovej závislosti. Lieky sa tiež môžu použiť na liečenie najzávažnejších depresívnych ochorení u pacientov „odolných voči liečbe“.

SK 1461-2003 A3

Použitie enantiomérne čistého escitalopramu a farmaceutický prostriedok s obsahom escitalopramu

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka použitia enantiomérne čistého escitalopramu (INN názov), ktorým je S-enantiomér dobre známeho antidepresívneho liečiva citalopramu, t.j. (S)-1-[3-(dimetylamino)propyl]-1-(4-fluorofenyl)-1,3-dihydro-5-izo-benzofurankarbonitril, alebo jeho farmaceuticky akceptovateľnej soli, na výrobu liekov, výhodne liekov na liečenie najzávažnejších depresívnych ochorení.

Doterajší stav techniky

Selektívne serotonínové reabsorpčné inhibítory (označované ako SSRI), ako sú napríklad citalopram, sa stali liekom prvého výberu pri liečbe depresí, niektorých foriem úzkostí a sociálnych fobií, pretože sú efektívne, dobre znášateľné a majú priaznivú charakteristiku v súvislosti s bezpečnosťou v porovnaní s klasickými tricyklickými antidepresívami.

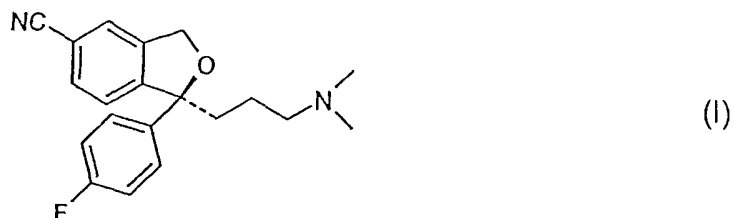
Avšak podľa klinických štúdií o depresívnych ochoreniach a úzkostiach veľmi často, a to konkrétne až v 30 % prípadoch, organizmus pacienta nereaguje, alebo je dokonca rezistentný na SSRI, t.j. nedosiahne sa najmenej 40 až 60%-ná redukcia symptómov počas prvých 6 týždňov liečenia.

Navyše sa liečebný efekt SSRI dostavuje s oneskorením. Niekedy sa symptómy dokonca zhoršia počas prvých týždňov liečenia. Aj u tých pacientov, ktorí reagujú na SSRI, je potrebných niekoľko týždňov liečenia, aby sa dosiahol ústup syndrómov.

A napokon vedľajším efektom bežným pre všetky SSRI je sexuálna dysfunkcia.

Bez riešenia týchto problémov nie je možné očakávať skutočný pokrok vo farmaceutickej liečbe ochorení depresie a úzkosti.

Escitalopram je S-enantiomér dobre známeho antidepresívneho liečiva citalopramu nasledovného vzorca I:



Escitalopram a spôsob jeho prípravy sú opísané v US patente č. 4,943,590. Súčasťou je aj opis stereo-selektivity citalopramu, t.j. 5-HT-reabsorpčnej inhibície v *S*-enantioméri a taktiež potenciálny antidepresívny účinok uvedeného enantioméru. Zdá sa, že ako 5-HT-reabsorpčný inhibičný účinok, tak aj antidepresívny účinok je v *S*-enantioméri. Vzhľadom na stereo-selektivitu sa očakáva, že pri liečení depresii bude escitalopram dvakrát účinnejší ako racemát.

WO 103694 A1 sa týka použitia escitalopramu pri liečení neurotických ochorení, vrátane stavov úzkosti a návalov paniky.

Teraz sa prekvapivo zistilo, že prítomnosť *R*-citalopramu má negatívny vplyv na účinok escitalopramu a podľa farmakologických a klinických štúdií je escitalopram oveľa viac než dvakrát účinnejší ako racemát. Ďalej sa zistilo, že nástup účinku escitalopramu je u pokusných zvierat a v klinických štúdiách rýchlejší ako je to v prípade racemátu a iných SSRI, a že vyvoláva úplnú reakciu vo väčšom množstve prípadov u rôznych pokusných živočíchov. A napokon klinické štúdie ukázali, že escitalopram môže byť efektívnym liekom pri liečení depresii u pacientov, ktorí nereagujú na bežné SSRI.

Mechanizmus prekvapivo nepriaznivého vplyvu *R*-enantioméru na účinok *S*-enantioméru nie je známy. Jedným možným vysvetlením by mohlo byť to, že *R*-enantiomér môže mať nepriaznivý účinok na transport *S*-enantioméru cez krvnú mozgovú bariéru. Inou možnosťou je, že *R*-citalopram môže rozvádzať lokálnu spätnú inhibíciu uvoľňovania 5-HT, alebo že *R*-enantiomér môže modulovať účinok *S*-enantioméru.

Podstata vynálezu

Predložený vynález sa teda týka použitia escitalopramu v malých dávkach a/alebo s obsahom menej ako 3 % hmotnostné *R*-citalopramu na výrobu farmaceutického prostriedku.

Vynález sa tiež týka farmaceutického prostriedku, ktorý obsahuje ako aktívnu zložku escitalopram s obsahom menej ako 3 % hmotn. *R*-citalopramu.

Ďalej sa vynález týka použitia escitalopramu na liečenie najzávažnejších depresívnych ochorení, kde množstvo escitalopramu nepresiahne 10 mg za deň.

Ako už bolo uvedené, základom predloženého vynálezu je zistenie, že *R*-citalopram má negatívny vplyv na účinok escitalopramu. Možno to dokázať na funkčných *in-vivo* farmakologických modeloch a pokusoch s 5-HT-reabsorpčným účinkom alebo na behaviorálnych modeloch, napríklad modeloch na depresiu.

Zistilo sa tiež, že vďaka escitalopramu sa dosahuje výrazné zlepšenie v porovnaní s dvojitým množstvom citalopram-racemátu a/alebo že vyvoláva úplnú reakciu vo viacerých prípadoch. Pokusmi s pevne stanovenou veľkosťou dávok sa zistilo, že 10 mg dávka escitalopramu má prinajmenšom rovnaký účinok ako 40 mg citalopramu tak, ako to stanovuje merná stupnica MADRS a Klinický celkový vnem (Clinical Global Impression) (závažnosť, ako aj zlepšenie).

Ďalej sa zistilo, že u pokusných zvierat sa reakcia na escitalopram objavuje rýchlejšie ako na citalopram-racemát. Okrem iného bol tento fakt zistený aj na modeli vystavenom chronickému miernemu stresu (Chronic Mild Stress model) (Willner P., Psychofarmakológia 1997, 134, 319-329). Tento účinok bol potvrdený aj 8 týždňov trvajúcim pokusom s dvojitým náhodným výberom naslepo, s kontrolným pokusom s použitím placeba a s meniacou sa veľkosťou dávok, pri ktorom sa porovnával escitalopram a citalopram s placebom u pacientov v primárnej starostlivosti s vážnym depresívnym ochorením. Pacienti dostali 10 mg escitalopramu (155 pacientov), 20 mg citalopramu (160 pacientov) a placebo (154 pacientov). Účinky escitalopramu sa objavili po jednom týždni, zatiaľ čo citalopram nevykazoval žiaden výrazný účinok.

Všetky tieto výsledky sú veľmi prekvapujúce vzhľadom na predchádzajúci stav techniky, podľa ktorého *R*-enantiomér neovplyvňuje účinok *S*-enantioméru a teda escitalopram by mal byť len dvakrát účinnejší ako racemát.

Ďalšou výhodou je, že vzhľadom na účinnosť escitalopramu v nižších dávkach je možné dosiahnuť efektívnu liečbu s menšími vedľajšími účinkami, konkrétne znížené množstvo serotonínového reabsorpčného inhibítora môže redukovať riziko sexuálnej dysfunkcie a poruchy spánku spôsobené SSRI.

Escitalopram sa výhodne používa ako oxalátová soľ, výhodnejšie kryštalická oxalátová soľ.

Ďalej sa v použitom escitaloprame nevyskytuje *R*-citalopram v množstve väčšom ako 2 % hmotn., výhodnejšie 1 % hmotn. Podiel *R*-citalopramu je v opise vždy udávaný v % hmotn. v porovnaní s množstvom prítomného escitalopramu.

Farmaceutický prostriedok podľa predloženého vynálezu sa výhodne používa na liečenie depresíí, konkrétne najzávažnejších depresívnych ochorení, neurotických ochorení, akútnych ochorení spôsobených stresom, ochorení súvisiacich s prijímaním potravy, ako sú napríklad bulímia, anorexia a obezita, fóbíí, trudnomyselnosti, predmenštruačného syndrómu, kognitívnych ochorení, porúch sebakontroly a impulzívneho správania, hyperaktivity a nedostatku pozornosti alebo drogovej závislosti.

Pojem „neurotické ochorenia“ sa v opise a v nárokoch používa na označenie skupiny mentálnych ochorení, vrátane stavov úzkosti, konkrétne celkovej úzkosti a sociálnej úzkosti, ochorení súvisiacich s posttraumatickými stresmi, nátlakovou posadnutosťou a návalmi paniky.

Názvy ochorení „celková úzkosť“, „sociálna úzkosť“, „posttraumatický stres“ a „nátlaková posadnutosť“ sú definované v DSM IV.

Pojem „návaly paniky“ zahŕňa akékoľvek ochorenie, súvisiace s návalmi paniky, vrátane panického ochorenia, špecifických fóbíí, sociálnych fóbíí a agorafóbíí, pri ktorých sa vyskytujú návaly paniky. Tieto ochorenia sú bližšie definované v DSM IV.

Výraz „liečenie panických ochorení“ znamená redukcii počtu alebo prevenciu vzniku návalov a/alebo zmiernenie intenzity návalov. Podobne aj liečenie celkovej úzkosti, sociálnej úzkosti, ochorení súvisiacich s posttraumatickými stresmi

a nátlakovej posadnutosti znamená liečenie alebo prevenciu vzniku týchto ochorení, prípadne zmiernenie ich symptómov.

Na základe farmakologických a klinických štúdií výhodnými indikáciami sú vážne depresívne ochorenia a ochorenia nátlakovej posadnutosti.

Výhodné je tiež použitie pri neurotických ochoreniach.

Prostriedok možno konkrétne použiť pri liečbe pacientov, u ktorých zlyhala prvotná liečba bežnými SSRI, najmä pacientov s depresívnymi ochoreniami, u ktorých zlyhala prvotná liečba bežnými SSRI. Takýmito pacientmi odolnými voči liečbe sa označujú tí pacienti, u ktorých sa nedosiahne zmiernenie 40 až 60 % symptómov liečbou citalopramom alebo inými SSRI dostupnými na trhu. Ďalšie definície možno nájsť v práci Kornsteina SC a Schneidera RK Klinické prejavy depresí rezistentných na liečbu, zverejnenej v J. Clin Psychiatr 2001, 62, Suppl 16, 18-25; Sackeim HA Definícia a význam depresí rezistentných na liečbu, J. Clin Psychiatr 2001, 62, Suppl 16, 10-17 a Nierenbera AA a DeCecca LM, Definície reakcie, zmiernenia, absencie reakcie a čiastočnej reakcie na antidepresívnu liečbu, a tiež v iných relevantných zdrojoch: Pohľad na depresie rezistentné na liečbu, J. Clin Psychiatr 2001, 62, Suppl. 16, 5-9.

Farmaceutický prostriedok podľa predloženého vynálezu môže obsahovať escitalopram v jednotkovej dávke s 2,5 až 20 mg escitalopramu.

Čo sa týka sily účinku escitalopramu podľa predloženého vynálezu, tento môže byť účinný v malých dávkach, t.j. denných dávkach nižších ako 10 mg escitalopramu, napríklad 7,5 mg alebo menej, napríklad 7,5 alebo 5 mg denne.

Farmaceutický prostriedok podľa predloženého vynálezu sa výhodne používa vo forme orálneho podania, výhodne ako tableta.

Tablety možno pripraviť zmiešaním aktívnych zložiek s bežnými pomocnými látkami a/alebo rozpúšťadlami a následným stlačením zmesi v bežnom tabletovacom stroji. Príkladmi pomocných látok alebo rozpúšťadiel sú: kukuričný škrob, zemiakový škrob, mastenec, stearan horečnatý, želatína, laktóza, gummy a podobne. Iné pomocné látky alebo prísady bežne používané na tieto účely, ako sú napríklad farbivá, príchute, konzervačné látky atď. možno použiť za predpokladu, že sú kompatibilné s aktívnymi zložkami.

Roztoky do injekcií možno pripraviť rozpustením aktívnych zložiek a prípadných prísad v časti injekčného rozpúšťadla, výhodne v sterilnej vode, doplnením roztoku do požadovaného objemu, sterilizáciou roztoku a plnením do vhodných ampuliek alebo liekoviek. Možno pridať akékoľvek vhodné prísady bežne používané v danej oblasti techniky, ako sú napríklad tonizačné činidlá, konzervačné látky, antioxidanty a podobne.

Klinický pokus

Pokusu sa zúčastnilo celkovo 471 pacientov. Skupina, v ktorej boli liečení všetci pacienti, pozostávala zo 469 pacientov a skupina, ktorá bola podrobená kompletnej analýze, pozostávala zo 468 pacientov. V skupine s kompletnou analýzou bolo 155 pacientov liečených pomocou escitalopramu, 159 pacientov bolo liečených citalopramom a 154 pacientom bolo podávané placebo.

Pomer žien k mužom bol približne 3 ku 1 v každej liečenej skupine a takmer všetci pacienti mali kaukazský pôvod. Priemerný vek mužov bol 43 rokov (SD 11). V zásade bolo priemerné celkové MADRS skóre 29 pre každú skupinu, čo znamená mierne až vážne chorí pacienti.

Analýzou účinnosti upravenej priemernej zmeny celkového MADRS skóre sa zistil výrazne nižší terapeutický účinok pre escitalopram verusus placebo od týždňa 1 ($p=0,023$) do týždňa 4 ($p=0,002$). V týždni 4 upravená priemerná zmena v celkovom MADRS skóre (posledné pozorovanie prenesené dopredu) pre escitalopram verusus placebo bola 2,7 bodu ($p=0,002$) v porovnaní so štatisticky významnou zmenou 1,5 bodu pre citalopram verusus placebo.

Escitalopram bol výrazne slabší v porovnaní s placebom čo sa týka CGI zlepšenia aj podškály závažnosti od týždňa 1 ($p<0,05$)(pozorované prípady) ďalej, zatiaľ čo citalopram nebol štatisticky odlišný od placeba počas 4-týždňového obdobia. V týždni 1 (posledné pozorovanie prenesené dopredu) bol escitalopram štatisticky výrazne silnejší ako placebo, zatiaľ čo v porovnaní citalopram verusus placebo nebol žiaden štatisticky významný rozdiel.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použitie escitalopramu s obsahom menej ako 3 % hmotn. *R*-citalopramu na výrobu farmaceutického prostriedku.

2. Použitie podľa nároku 1, kde escitalopram je vo forme oxalátovej soli, výhodne kryštalickej oxalátovej soli.

3. Použitie podľa nároku 1 alebo 2, kde escitalopram obsahuje najviac 2 % hmotn. *R*-citalopramu.

4. Použitie podľa nároku 3, kde escitalopram obsahuje najviac 1 % hmotn. *R*-citalopramu.

5. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, kde farmaceutický prostriedok je na liečenie depresí, konkrétne najzávažnejších depresívnych ochorení, neurotických ochorení, akútnych ochorení spôsobených stresom, ochorení súvisiacich s prijímaním potravy, ako sú napríklad bulímia, anorexia a obezita, fóbií, trudnomysel'nosti, predmenštruačného syndrómu, kognitívnych ochorení, porúch sebakontroly a impulzívneho správania, hyperaktivity a nedostatku pozornosti alebo drogovej závislosti.

6. Použitie podľa nároku 5, kde farmaceutický prostriedok je na liečenie najzávažnejších depresívnych ochorení.

7. Použitie podľa nároku 5, kde farmaceutický prostriedok je na liečenie neurotických ochorení.

8. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 5 až 7, kde farmaceutický prostriedok je na liečenie pacientov, u ktorých zlyhala prvotná liečba bežnými SSRI.

9. Použitie podľa nároku 8, kde farmaceutický prostriedok je na liečenie pacientov s najzávažnejšími depresívnymi ochoreniami, u ktorých zlyhala prvotná liečba bežnými SSRI.

10. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje ako aktívnu zložku escitalopram s najviac 3 % hmotn. *R*-citalopramu.

11. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 10, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje ako aktívnu zložku escitalopram s najviac 2 % hmotn. *R*-citalopramu.

12. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 11, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje escitalopram s najviac 1 % hmotn. *R*-citalopramu.

13. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 10 až 12, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je vo forme jednotkovej dávky s obsahom 2,5 až 20 mg escitalopramu.

14. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 13, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je vo forme jednotkovej dávky s obsahom najviac 10 mg escitalopramu.

15. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 14, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je vo forme jednotkovej dávky s obsahom najviac 7,5 mg escitalopramu, výhodne 5,0 mg.

16. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 10 až 15, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je vo forme na orálne podanie, výhodne vo forme tablety.

17. Použitie escitalopramu na liečenie najzávažnejších depresívnych ochorení, kde denná dávka escitalopramu je menej ako 10 mg denne.

18. Použitie escitalopramu na liečenie najzávažnejších depresívnych ochorení, kde denná dávka escitalopramu je 7,5 mg alebo menej.

19. Použitie escitalopramu na liečenie najzávažnejších depresívnych ochorení, kde denná dávka escitalopramu je 5,0 mg.