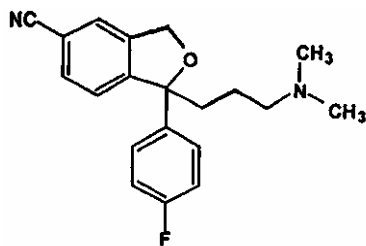


Цей винахід відноситься до застосування похідного есциталопраму (міжнародне непатентоване найменування (МНН)), що представляє собою S-енантіомер добре відомого антидепресанту циталопраму, (S)-1-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрил, або його фармацевтично прийнятної солі для одержання лікарських засобів, призначених для лікування невротичних розладів, які включають стани тривоги і панічні приступи.

Циталопрам являє собою добре відомий антидепресивний лікарський засіб, який представлений на ринку протягом декількох років і має наступну структуру:



Формула I

Він є селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну (5-гідрокситриптаміну; 5-HT) центральної дії, що відповідно проявляє антидепресивну активність. Антидепресивна активність розглянутої сполуки описана в декількох публікаціях, наприклад, у роботі [J. Hyttel, Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat., 1982, 6, 277-295], а також у [A. Graven, Ada Psychiatr. Scand., 1987, 75, 478-486], і зараз зазначена сполука надходить на ринок для лікування розладів, пов'язаних з депресією і панічними розладами. У Європейському патенті EP-A 474580 розкриті інші характеристики зазначеної сполуки, які демонструють її активність при лікуванні деменції і церебрально-судинних захворювань.

Есциталопрам і спосіб його одержання розкриті в патенті США №4943590. У зазначеному патенті описуються також стереоселективність циталопраму, тобто інгібування ним у формі S-енантіомера зворотного захоплення 5-HT і, відповідно, антидепресивний ефект зазначеного енантіомера. В наш час розвиваються дослідження, спрямовані на використання S-циталопраму як антидепресанту.

Проведені дослідження показали, що пацієнти, які страждають на невротичні розлади, які включають тривожні розлади, особливо розлад генералізованої тривоги, а також панічні приступи, особливо пов'язані з агорафобією, демонструють порушення якості життя таке ж або навіть більше у порівнянні з втратою працездатності, що виявляється у пацієнтів хворих на алкоголізм, шизофренію або розлади особистості. Крім того, сучасне лікування не завжди виявляється ефективним або викликає небажані побічні ефекти.

Отже, існує потреба в створенні альтернативних видів терапії, корисних при лікуванні невротичних розладів.

Було виявлено, що есциталопрам демонструє переконливі ефекти на моделях невротичних розладів, такі як седативна дія і виражений ефект при лікуванні панічних приступів і obsесивно-компульсивних розладів.

Відповідно до цього винаходу передбачається нове застосування есциталопраму для одержання медикаментів, корисних при лікуванні невротичних розладів.

У тексті опису і формули винаходу термін "невротичні розлади" використовується для визначення групи психічних розладів, що включають стани тривоги, зокрема розлад генералізованої тривоги, а також розлад, пов'язаний із соціальною тривогою, розлад, пов'язаний з посттравматичним стресом, obsесивно-компульсивний розлад і панічні приступи.

Визначення термінів "розлад генералізованої тривоги", "розлад, пов'язаний із соціальною тривогою", "розлад, пов'язаний з посттравматичним стресом", і "obsесивно-компульсивний розлад" дані відповідно до "Діагностичного і статистичного довідника щодо психічних захворювань (DSM IV)".

Термін "панічні приступи" відноситься до лікування будь-якого захворювання, яке пов'язано з панічними приступами, що включають панічний розлад, специфічні фобії, соціальну фобію та агорафобію, у яких присутні панічні приступи. Додаткове визначення згаданих розладів приведено в DSM IV. Панічний приступ являє собою дискретний період, який характеризується раптовим виникненням похмурих передчуттів, переляку або жаху, часто асоційованих з відчуттям неминучої смерті. У ході приступу виявляються такі симптоми, як прискорене серцебиття, пітливість, тремтіння, задишка, відчуття ядухи, грудні болі або дискомфорт, нудота, почуття запаморочення, втрата реальності, страх втрати контролю або початку божевілля, відчуття смерті, парестезія і лихоманка або припливи крові.

Панічні розлади характеризуються рецидивними несподіваними панічними приступами, які викликають постійне занепокоєння. Агорафобія являє собою страх або бажання уникнути попадання в місця або ситуації, вихід з яких може бути скрутним, або коли надання допомоги у випадку панічного приступу може бути проблематичним. Специфічна фобія або соціальна фобія (які раніше називалися просто фобією) характеризуються вираженням і стійким, надмірним або необґрунтованим страхом, який стимулюється наявністю або передбаченням специфічного об'єкта або ситуації (польоту, перебування на висоті, тварин, вигляду крові і т.п.) або публічних заходів.

Розлади, при яких відбуваються панічні приступи, диференціюються один від одного передбачуваністю виникнення приступів, так наприклад, при панічних розладах приступи є непередбачуваними і не пов'язані з будь-якою певною подією, тоді як у випадку специфічної фобії приступи ініціюються специфічними подразниками.

Фраза "лікування панічного розладу" означає зменшення кількості або запобігання приступів і/або полегшення тяжкості таких приступів. Таким же чином, лікування розладів, пов'язаних з генералізованою тривогою, соціальною тривогою, посттравматичним стресом, а також obsесивно-компульсивних розладів, включають лікування або запобігання зазначених захворювань, або полегшення їхніх симптомів.

Згідно з цим винаходом есциталопрам може застосовуватися у вигляді основи цієї сполуки або її

фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі, або ангідрату або гідрату такої солі. Солі сполуки, які використовуються в цьому винаході, являють собою солі нетоксичних органічних або неорганічних кислот, зокрема, оксалат.

Було встановлено, що есциталопрам демонструє значні ефекти, відмінні від дії рацемату, у тесті на "Інгібування ультразвукової вокалізації дорослих пацюків, викликаній шоким впливом на ступні лап", у "Чорному і білому тесті на мишах" (Mice Black and White Test) і в тесті на полідипсію. Зазначені моделі є стандартними тваринними моделями для визначення анксіолітичного ефекту, а також впливу на панічні приступи і obsесивно-компульсивний розлад, відповідно.

Згідно з цим винаходом есциталопрам або його фармацевтично прийнятна сіль може вводитися будь-яким підходящим шляхом, наприклад, перорально або парентерально, і може використовуватися у будь-якій підходжій для такого введення формі, наприклад, у формі таблеток, капсул, порошків, сиропів або розчинів або дисперсій для ін'єкцій. Переважно, і у відповідності з призначенням цього винаходу, сполуки цього винаходу вводяться у формі твердого фармацевтичного продукту, зручно у вигляді таблетки або капсули, або у формі суспензії, розчину або дисперсії для ін'єкцій.

Способи виготовлення твердих фармацевтичних препаратів добре відомі в цій галузі. Таким чином, таблетки можна виготовити за допомогою змішування активних інгредієнтів зі звичайними ад'ювантами та/або розріджувачами і наступного пресування суміші в звичайній таблетувальній машині. Прикладами ад'ювантів або розріджувачів можуть служити: кукурудзяний крохмаль, лактоза, тальк, стеарат магнію, желатин, смоли і т.п. Може також використовуватися будь-який інший ад'ювант або добавка, такі як барвники, ароматизатори, консерванти і т. ін., за умови, що вони сумісні з активними інгредієнтами.

Сполуку винаходу найбільш зручно вводити перорально в стандартних дозованих формах у вигляді таблеток або капсул, що містять активний інгредієнт в кількості від приблизно 1,0мг до 50мг, переважно від 5 до 40мг/день, найбільш переважно від 10 до 20мг/день.

Оксалат есциталопраму може бути приготовлений як описано в патенті США №4943590, а основа та інші фармацевтично прийнятні солі можуть бути одержані з нього за допомогою стандартних процедур.

Таким чином, кислотно-адитивні солі, що застосовуються згідно з винаходом, можуть бути одержані за допомогою обробки есциталопраму кислотою в інертному розчинникові з наступним осадженням, виділенням і необов'язковою перекристалізацією за допомогою відомих способів і, за бажанням, мікронізацією кристалічного продукту за допомогою вологого або сухого подрібнювання або іншого зручного способу, або отримання часток за допомогою способу емульгування розчинника.

#### Фармакологічні тести

Есциталопрам тестували на добре відомих і надійних тест-моделях впливу на невротичні розлади. З метою порівняння, тестування проводили з використанням рацемату циталопраму.

Тест на вокалізацію дорослих пацюків, індуковану шоким впливом на ступні лап

Тест на вокалізацію дорослих пацюків, індуковану шоким впливом на ступні лап [докладно описаний Sánchez C., у статті Effect of serotonergic drugs on footshock-induced ultrasonic vocalization in adult male rats, Behav. Pharmacol. 1993; 4:267-277], являє собою випробовування на анксіолітичний і протипанічний ефекти.

#### Методика експерименту

На початковому етапі дослідження використовували самців пацюків [Wistar WU, Charles River, Німеччина] вагою 150-175г.

В експерименті застосовували клітки для досліджень (22см×22см×22см), виготовлені із сірого Perspex і постачені металевою ґратчастою підлогою. Шоків впливи на ступні здійснювали за допомогою двополюсного шокера, причому в центрі кришки клітки для досліджень поміщали мікрофон, чуттєвий до ультразвуку з частотою 20-30кГц. Ультразвукові коливання надходили з мікрофона в попередній підсилювач і у випрямлячі сигналів перетворювалися із сигналів змінного струму (AC) у сигнали постійного струму (DC). Реєстрували загальний час, протягом якого напруга випрямленого сигналу перевищувала заздалегідь визначене її граничне значення.

За двадцять чотири години до першого тесту тварин піддавали первинному діянню. Пацюка розташовували в кожній клітці для досліджень і відразу після цього проводили чотири неминучих шоків діянню на ступні із силою струму 1,0мА тривалістю 10 секунд кожне, з інтервалом між шоками 5 секунд. Після останнього шоків діянню тварин залишали в клітці для досліджень на 6 хвилин. Удень тестування, за 30 хвилин до його початку, тварини одержували ліки або фізіологічний розчин. Пацюки одержували чотири неминучих шоків діянню на ступні із силою струму 1,0мА тривалістю 10 секунд кожний. Інтервал між шоків діяннями складав 5 секунд. Реєстрацію ультразвукової вокалізації починали через 1 хвилину після останнього шоків діянню і продовжували протягом 5 хвилин. Реєстрували загальний час вокалізації. Після періоду вимивання лікарського засобу тривалістю в один тиждень, пацюків використовували в новому тесті. Загальний час використання пацюків складав 7-8 тижнів. У кожній сесії досліджень з групи тварин випадковим чином вибирали групи для обробки фізіологічним розчином або лікарським засобом, що випробовується. Кожна дослідна група складалася з 8 тварин, причому в кожній сесії використовували одну групу тварин, що одержувала фізіологічний розчин, і 2-4 групи, що одержували ліки. Кожен лікарський засіб тестували, принаймні, у двох окремих експериментах з дозами, що перекривалися.

#### Результати

Проведені експерименти показали, що максимальний ефект інгібування для рацемату циталопраму складає 60-70%, тоді як есциталопрам цілковито інгібує вокалізацію.

Тест у чорному і білому боксах

Розглянутий тест являє собою дослідження на анксіолітичні ефекти. Зазначена тестова модель додатково описана [Sánchez, C. (1995) Pharmacol. Toxicol. 77, 71-78].

#### Методика експерименту

Самців мишей (лінія Lundbeck, Charles River, Німеччина) вагою 30-35г розміщували групами з 4 тварин у макролонових клітках типу II зі зверненням 12-годинним циклом день/ніч (початок освітлювання о 7 годині попудні). Адаптацію мишей до зверненого циклу світло/темрява проводили протягом, принаймні, 3 тижнів до тестування. Автоматично контролювали температуру приміщення (21±2°C), відносну вологість (55±5%) і

заміну повітряного середовища (16 циклів за годину). Тварини мали вільний доступ до комерційних харчових гранул і води.

Бокс для досліджень мав конструкцію, описану Sánchez (1995) (див. вище). Бокс для досліджень (45см×27см×27см) відкривався зверху і за допомогою перегородки був розділений на два відділення (у співвідношенні 2:3), причому зазначена перегородка мала чорний колір з боку чорного відділення і білий колір з боку білого відділення. Меншу камеру виготовляли з чорного перспексу (perspex). Більшу камеру виготовляли з білого перспексу, за винятком нижньої частини висотою 7,5см. Ця частина була виготовлена з прозорого перспексу (зовнішні стінки) і чорного перспексу (перегородка). Біле відділення було з'єднано з чорним відділенням за допомогою отвору в перегородці розміром 7,5см×7,5см. Підлога в білому відділенні була розділена на 9 ділянок, а підлога в чорному відділенні - на 6 ділянок. Біле відділення освітлювалося електронною лампою Schott KL 1500, що випромінює холодне світло з інтенсивністю 560лк. Система для тестування мишей була цілком автоматизована за допомогою 2 рядів з 11 джерел інфрачервоного світла і фотоелементів, розташованих по поперечнику, а також 1 ряду з 16 елементів у подовжньому напрямку (нижній ряд). Нижній ряд фотоелементів (розташований на 2см вище підлоги) детектував горизонтальну рухову активність (перетинання променів, входження у відділення і час перебування в кожному відділенні), тоді як верхній ряд фотоелементів (розташований на відстані 5см від підлоги клітки) детектував активність у відношенні підйому на задні лапи. Дані, зібрані з інтервалами у 1 хвилину, одночасно реєструвалися від 4 боксів для досліджень і зберігалися в базі даних Paradox.

Бокси для досліджень поміщали в темне і тихе приміщення. Мишей транспортували в приміщення для досліджень в затемненому контейнері за 2 години до тестування. Приміщення для досліджень поділяли на дві частини за допомогою чорної завіси. Лікарську обробку проводили в одній частині приміщення з використанням мінімального червоного світла. Після одержання доз, мишей, до початку тестування, по-окремі розміщували в клітках з макролону типу II. Час попередньої обробки складав 30 хвилин. Бокси для досліджень розташовували в іншій частині приміщення. Тест починали шляхом розміщення мишей у центрі яскраво освітленого білого відділення, орієнтуючи тварин у напрямку отвору, що веде в темне приміщення. Тривалість тесту складала 5 хвилин, протягом яких реєстрували кількість підйомів на задні лапи і перетинання ліній між квадратами як у темному, так і у білому відділеннях, кількість заходів у чорне відділення і час, проведений в білому відділенні.

#### Результати

Есциталопрам демонстрував помітні ефекти на цій моделі.

Полідипсія, індукована режимом

Позбавлені їжі пацюки, яких піддали процедурі нерегулярного харчування, споживають велику кількість води, якщо їм надана така можливість. Таке поведінкове явище називають полідипсією, індукованою режимом, і воно може розглядатися як надмірний прояв нормальної поведінки. Полідипсію, індуковану режимом, розглядають як модель obsесивно-компульсивного розладу [Woods et al., 1993].

#### Методика експерименту

Самців пацюків wistar (Mollegård) розміщували парами і витримували на обмеженому харчовому режимі (80% нормальної ваги тіла) протягом 2 тижнів до початку тестування та у ході його проведення. Для індукування полідипсії пацюків розміщували в камерах для досліджень, куди за допомогою дозатора гранул кожні 60 секунд подавали по одній харчовій гранулі вагою в 60мг. Доступ до води в камері для досліджень був забезпечений у будь-який час. Пацюків випробовували 4-5 разів на тиждень, і через 3-4 тижні тренувань 70% пацюків випивали більше 10мл протягом 30-хвилинного тесту.

Лише після того, як пацюки досягали стійкого рівня споживання питва, може проводитися тестування сполук. Циталопрам (40мг/кг) або Lu 26-054 (20мг/кг) вводили перорально за 60 хвилин до тестування та у 10:00 в день, вільний від тестування. Споживання води виражали у відсотках від рівня попереднього дозування (базова лінія).

#### Результати

Есциталопрам забезпечував значне зниження споживання води, тоді як циталопрам не мав ефекту.

Результати, отримані в цих дослідженнях, показали, що есциталопрам демонструє сильні антиневротичні ефекти, зокрема анксиолітичні ефекти і впливає на панічні приступи та obsесивно-компульсивний розлад.