



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77506 (13) C2  
(51) МПК (2006)  
A61K 31/343  
A61P 9/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЦИТАЛОПРАМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПІДВИЩЕНОГО КРОВ'ЯНОГО ТИСКУ

1

2

(21) 20041008333

(22) 13.03.2003

(24) 15.12.2006

(86) РСТ/HU03/00021, 13.03.2003

(31) Р 0200980

(32) 14.03.2002

(33) HU

(46) 15.12.2006, Бюл. № 12, 2006 р.

(72) Габор Паль С., HU

(73) ЕГІШ ДЬЙОДЬСЕРДЬЯР РТ., HU

(56) NAGAO et al.: "Citalopram a serotonin reuptake inhibitor and brain ischemia in SHR", BRAIN RESEARCH BULLETIN, 1995, vol. 38, no. 1, pages 49-52

EDDAHIBI et al.: Serotonin uptake and citalopram binding in platelets from patient with chronic pulmonary hypertension", AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE, 1999, vol. 159, no. 3, p. A165

(57) 1. Застосування циталопраму або його фармацевтично прийнятної солі для приготування фармацевтичних композицій, придатних для лікування підвищеного (високого) кров'яного тиску, нормалізації кров'яного тиску або зниження кров'яного тиску і/або профілактики підвищеного кров'яного тиску.

2. Застосування за п. 1 для приготування фармацевтичних композицій, придатних для лікування і/або профілактики нестабільного підвищеного кров'яного тиску.

3. Застосування за п. 1 або 2 для приготування фармацевтичних композицій, придатних для лікування і/або профілактики підвищеного кров'яного тиску у пацієнтів з панічними розладами.

4. Застосування за п. 1 для приготування фармацевтичних композицій, придатних для лікування і/або профілактики есенціальної гіпертензії.

5. Застосування за п. 1 для приготування фармацевтичних композицій, придатних для лікування і/або профілактики нападу.

6. Застосування за будь-яким з пп. 1-5, де використовують рацемічний циталопрам.

7. Застосування за будь-яким з пп. 1-5, де використовують (S)-циталопрам.

8. Застосування за будь-яким з пп. 1-7, де циталопрам або його фармацевтично прийнятна сіль ви-

користовуються разом з іншим гіпотензивним агентом.

9. Застосування за п. 8, де використовується щонайменше один з наступних гіпотензивних агентів: гіпотензивний засіб загальної дії, переважно метилдопа, клонідин, гуанфацин, гуанабенз; β-блокатор, переважно ацебутолол, атенолол, бетаксоллол, бісопролол, картеолол, пропранолол, метопролол, надолол, пенбутолол, піндолол, тимолол, буциндолол, лабетолол, карведілол, невілолол; α-блокатор, переважно празозин, теразозин, доксазозин, тримазозин, феноксibenзамід, фентоламін; прямий вазодилатор, переважно гідралазин, міноксидил, діазоксид, фенолдоприл; блокатор кальцієвих каналів, переважно верапаміл, дилтіазем, ніфедипін, німодипін, фелодипін, нікарпідин, ізрапідин, амлодипін, нізолпідин, лакідипін; інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту, переважно каптоприл, еналаприл, лізиноприл, хінаприл, раміпирил, беназеприл, фозіноприл, моексиприл, хінаприл, периндоприл, раміприл, трандолаприл; антагоніст рецепторів ангіотензину II, переважно лозартан, кандезартан, ірбезартан, валзартан, телмізартан, епрозартан; агоніст імідазолінових рецепторів, переважно моксонідин, рилменідин.

10. Застосування за будь-яким з пп. 1-9, де фармацевтичні композиції містять щонайменше один фармацевтично прийнятний носій і/або допоміжний агент.

11. Спосіб лікування підвищеного (високого) кров'яного тиску або нормалізації кров'яного тиску, або зниження підвищеного кров'яного тиску і/або попередження підвищеного кров'яного тиску, що включає введення пацієнту, потребуючому такого лікування, фармацевтично ефективної кількості циталопраму і/або його фармацевтично прийнятної солі.

12. Спосіб за п. 11, що включає лікування пацієнта з нестабільним підвищеним кров'яним тиском.

13. Спосіб за п. 11, що включає лікування пацієнта з нестабільним підвищеним кров'яним тиском, страждаючого панічними розладами.

14. Спосіб за п. 11, що включає лікування пацієнта з есенціальною гіпертензією.

(19) UA (11) 77506 (13) C2

15. Спосіб за п. 11, що включає лікування пацієнта, страждаючого на напади або схильного до на-

падів.

Даний винахід відноситься до нового застосування циталопраму.

Відомо, що 1-(3-(диметиламіно)пропіл)-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуран-карбонітрил (МНН - циталопрам) є добре відомим активним агентом, який має антидепресивну дію (DE 2657103). В патенті EP 346066 описаний оптично активний (S)-циталопрам, який також має антидепресивну дію.

Відомі декілька способів синтезу циталопраму (WO 98/19512 і WO 98/19513).

З інформаційної літератури про препарати, що містять циталопрам - наприклад, "Побічні ефекти препарату Селекса, Взаємодія препарату Селекса, Циталопрам-Rx - перелік монографій" - відомо, що при лікуванні депресії за допомогою циталопраму в якості небажаної побічної дії може виникати гіпотензія.

Проте це не означає, що циталопрам заявлений в якості препарату, який нормалізує кров'яний тиск пацієнтів, страждаючих на гіпертензію. По-перше, згадане вище посилання не стосується гіпертонічних хворих. По-друге, вказано, що "не дивлячись на те, що згадані випадки мали місце при лікуванні препаратом Селекса™, не обов'язково, що дана побічна дія була викликана саме Селекса™" ("Селекса™" є товарним знаком препарату, що містить циталопрам). По-третє, той факт, що гіпертензія, тобто стан, протилежний гіпотензії, також була вказана в якості небажаної побічної дії, переконливо підтверджує, що в посиланні не міститься однозначної інформації про гіпотензію, викликану циталопрамом. По-четверте, небажане індукування гіпотензії не означає нормалізації кров'яного тиску, оскільки гіпотензія сама по собі є аномальним кров'яним тиском. Через наведені вище причини, дане посилання не містить повідомлення або розкриття застосування циталопраму для лікування гіпертензії, для нормалізації кров'яного тиску або, відповідно, зниження підвищеного кров'яного тиску.

Все викладене вище також відноситься до інформаційної брошури "Препарат СЕРОПРАМ з активною речовиною ЦИТАЛОПРАМ", в якій в якості небажаної побічної дії згадується постуральна гіпотензія.

Метою даного винаходу є розробка нового застосування циталопраму або його фармацевтично прийнятних солей.

Дана мета досягається несподіваним способом за допомогою даного винаходу.

Даний винахід відноситься до застосування циталопраму або його фармацевтично прийнятної солі для приготування фармацевтичних композицій для лікування підвищеного (високого) кров'яного тиску, нормалізації кров'яного тиску або зниження підвищеного кров'яного тиску і/або профілактики підвищеного кров'яного тиску.

При описі даного винаходу використані насту-

пні поняття:

Термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до солей, утворених за допомогою фармацевтично прийнятних неорганічних або органічних кислот. Такими солями є гідрохлориди, гідроброміди, сульфати, фосфати, нітрати, ацетати, тартрати, малеати, фумарати, лактати, малеати, бензосульфونات і так далі.

Термін "гіпертензивний" відноситься до кров'яного тиску 180/110 мм рт. ст. або вище.

Термін "нормотензивний" відноситься до кров'яного тиску 130/80±10 мм рт. ст.

Циталопрам може використовуватися у вигляді рацемічної суміші або в оптично активній формі, наприклад, (S)-циталопрам.

Циталопрам має ряд переваг у порівнянні з відомими гіпотензивними засобами. Нерідко за допомогою гіпотензивних засобів, що використовуються в клінічній практиці, складно досягти нормалізації кров'яного тиску частково через флуктуацію останнього, а частково через падіння його нижче за нормальний рівень. Недоліком більшості відомих гіпотензивних препаратів є індукування інсомнії, втоми, дратівливості, особливо в ранкові години, порушення концентрації, проблем з пам'яттю і настроєм, зниження мотивації. З другого боку, циталопрам не викликає навіть тривожних і емоційних розладів, тим більше, що основне його призначення - лікування таких захворювань.

Циталопрам може бути з успіхом використаний для нормалізації кров'яного тиску. Достатньо часто при лікуванні за допомогою широко використовуваних гіпотензивних препаратів пацієнти, що мали раніше нормальний або знижений кров'яний тиск і проходили курс відновлення після депресії або тривожних розладів, через декілька місяців або років стають гіпертоніками. В таких випадках заміна використовуваного раніше гіпотензивного засобу циталопрамом дозволяє усунути афективні і тривожні розлади і, до того ж, нормалізувати кров'яний тиск.

Згідно з переважним здійсненням даного винаходу, циталопрам або його фармацевтично прийнятну сіль застосовують при лікуванні або попередженні нестабільного підвищеного кров'яного тиску.

Згідно з ще одним переважним здійсненням даного винаходу, циталопрам або його фармацевтично прийнятну сіль застосовують при лікуванні і/або попередженні підвищеного кров'яного тиску у хворих, що страждають на панічні розлади.

Нестабільна гіпертензія характерна не тільки для представників молодого покоління у віці близько 20 років. Практикою підтверджено, що нестабільна гіпертензія зустрічається від дитячого до старечого віку і часто є першим сигналом панічного розладу. Проте, це тільки уявне спостереження. Екстенсивний анамнез виявив, що афективні порушення або панічні розлади, іноді лише один або

два одиничні панічні напади, завжди присутні в історії хвороби пацієнтів похилого віку.

Відповідно до перерахованих вище причин циталограм найбільш придатний і є переважним при лікуванні підвищеного кров'яного тиску вказаного типу.

Нестабільна гіпертензія, що протікає з панічними розладами, може з часом перерости в серйозну стійку гіпертензію. Несподівано було встановлено, що циталограм можна використовувати при лікуванні вказаного вище захворювання, а саме для нормалізації нестабільного кров'яного тиску одночасно зі всіма симптомами панічного розладу, включаючи приступи паніки, рецидивуючу тривогу, агорафобію, і у ряді випадків панічних розладів, асоційованих з депресією.

У випадку вказаних вище захворювань показанням до застосування циталограму є поява гіпертензії.

Згідно з ще одним переважним здійсненням даного винаходу, циталограм або його фармацевтично прийнятну сіль застосовують при лікуванні і/або профілактиці есенціальної гіпертензії.

Есенціальна гіпертензія є у 80% пацієнтів, що страждають на підвищений кров'яний тиск. Передбачається, що термін "есенціальний" означає повну сприйнятливості по відношенню до циталограму (чутливість) в більшості випадків (релевантна гіпертонічна підгрупа).

Згідно з ще одним переважним здійсненням даного винаходу, циталограм або його фармацевтично прийнятну сіль застосовують для профілактики і/або лікування нападу (раптового мозкового нападу).

Відомо, що значна більшість пацієнтів, страждаючих на напади, відноситься до гіпертонічних хворих. У всьому світі напад є небезпечним явищем. Близько 55 мільйонів людей в світі страждають на нестабільну гіпертензію, проте кількість пацієнтів із стійкою гіпертензією, що виникла з нестабільної гіпертензії, у декілька разів вище.

В Угорщині в 1979р. померли 170000 пацієнтів молодше 40 років, які страждали ударами.

При довготривалому лікуванні гіпертензії циталограм може бути використаний в якості монотерапії або в комплексі з іншими гіпотензивними засобами.

У разі легкої або середньої гіпертонії циталограм покращує кров'яний тиск вже під час монотерапії. В більш важких випадках циталограм також виявляє істотну гіпотензивну дію, це означає, що додатковий гіпотензивний засіб може вводитися в значно меншій дозі. Таким чином, циталограм в щоденній медичній практиці забезпечує нормалізацію кров'яного тиску.

Згідно з ще одним переважним здійсненням даного винаходу, готують фармацевтичну композицію, що містить циталограм або його фармацевтично прийнятну сіль разом з додатковим гіпотензивним засобом. Для цієї мети можуть бути використані, наприклад, наступні гіпотензивні засоби: гіпотензивний засіб загальної дії, переважно, метилдопа, клонідин, гуанфацин, гуанабенз;  $\beta$ -блокатор, переважно, ацебутолол, атенолол, бетаксолол, біспролол, картеолол, пропранолол, метопролол, надолол, пенбутолол, піндолол, ти-

молол, буциндолол, лабеталол, карведілол, невіболл;  $\alpha$ -блокатор, переважно, празозин, теразозин, доксазозин, тримазозин, феноксibenзамід, фентоламін; прямий вазоділататор, переважно, гідралазин, міноксидил, діазоксид, фенолдопам; блокатор кальцієвих каналів, переважно, верапаміл, дилтіазем, ніфедипін, німодипін, фелодипін, нікарпідин, ізразпідин, амлодипін, нізолпідин, лакідипін; інгібітор інгіотензинперетворюючого ферменту (інгібітор АПФ), переважно, каптоприл, еналаприл, лізиноприл, хінаприл, раміприл, беназеприл, фозіноприл, моексиприл, хінаприл, периндоприл, раміприл, трандолаприл; антагоніст рецепторів ангіотензину II, переважно, лозартан, кандезартан, ірбезартан, вальсартан, телмізартан, епрозартан; агоніст імідазолинових рецепторів, переважно, моксонідин, рілменідин. Наведений вище перелік служить лише прикладом, але не є обмеженням.

Переважно, щоб гіпотензивні фармацевтичні композиції даного винаходу крім циталограму або його фармацевтично прийнятної солі містили, що найменше, один фармацевтично прийнятний інертний носій і/або допоміжний агент.

Гіпотензивна фармацевтична композиція, що містить циталограм, приготована згідно з даним винаходом, переважно може бути введена перорально або парентерально. Для перорального застосування можуть бути використані, наприклад, таблетки, таблетки з оболонкою, тверді або м'які желатинові капсули, драже, розчини, суспензії або емульсії. Фармацевтичні композиції для парентерального застосування можуть бути, наприклад, у формі розчинів для внутрішньовенного, внутрішньом'язового або внутрішньочеревного введення.

Тверді фармацевтичні композиції для перорального застосування містять крім активного агента звичайні фармацевтичні добавки. Для цієї мети можуть бути використані, наприклад, зв'язуючі речовини (наприклад, желатин, сорбіт і/або полівінілпірролідон), носії (наприклад, лактоза, глюкоза, крохмаль і/або фосфат кальцію), допоміжні таблетуючі засоби (наприклад, стеарат магнію, тальк і/або діоксид кремнію) і/або зволожувачі (наприклад, лаурилсульфат натрію).

Рідкими фармацевтичними композиціями для перорального застосування можуть бути, наприклад, розчини, суспензії або емульсії. До складу таких композицій можуть входити суспендуючі агенти (наприклад, желатина і/або карбоксиметилцелюлоза), емульгатори (наприклад, моноолеат сорбітана), розчинники (наприклад, вода, масла, гліцерин, пропіленгліколь і/або етанол) і/або консерванти (наприклад, метил-п-гідроксибензоат).

Фармацевтичні композиції для парентерального застосування переважно можуть бути стерильними розчинами активного агента у воді або ізотонічному розчині хлориду натрію.

Переважно, щоб добова доза циталограму як гіпотензивного агента складала приблизно від 0,01 до 2мг/кг ваги тіла, зокрема, приблизно від 0,07 до 1мг/кг ваги тіла. Переважно, щоб початкова доза циталограму складала близько 5мг/день, тоді постійна доза складатиме близько 20-60мг/день протягом декількох місяців. Доза (S)-циталограму дорівнює приблизно половині вказаних вище ве-

личин.

У випадку перорального лікування може бути необхідне введення циталопраму у формі інфузії (початкова "ударна" доза).

Згідно з ще одним аспектом даного винаходу, представлений спосіб лікування підвищеного (високого) кров'яного тиску, нормалізації кров'яного тиску або зниження підвищеного кров'яного тиску і/або профілактики підвищеного кров'яного тиску, що включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, фармацевтично ефективної кількості циталопраму і/або його фармацевтично прийнятої солі.

Згідно з переважним здійсненням винаходу, даний спосіб лікування використовують при лікуванні пацієнта з нестабільною гіпертензією.

Згідно з ще одним переважним здійсненням винаходу, даний спосіб лікування використовують при лікуванні пацієнта з нестабільним кров'яним тиском, що супроводжується панічними розладами.

Згідно з ще одним переважним здійсненням винаходу, даний спосіб лікування використовують при лікуванні пацієнтів з есенціальною гіпертензією.

Згідно з ще одним переважним здійсненням винаходу, даний спосіб лікування використовують при лікуванні пацієнтів, страждаючих на напади або схильних до нападів.

Гіпотензивна дія циталопраму продемонстрована за допомогою наступних тестів.

#### Тест I

Вивчення гіпотензивної дії циталопраму

В дослідженні брали участь 254 пацієнта. Усі хворі були гіпертоніками. До даної групи гіпертонічних хворих входили 120 пацієнтів, страждаючих панічним розладом і агорафобією, 70 пацієнтів, страждаючих на панічний розлад з агорафобією і депресією, і 64 пацієнти, страждаючих на панічний розлад з агорафобією і соціальною фобією і/або з обсесивно-компульсивним розладом (ОКР).

Пацієнти приймали циталопрам в дозі 5мг/день протягом першого тижня, 10мг/день протягом другого тижня і 20мг/день - протягом третього і четвертого тижнів.

Після закінчення 4 тижнів лікування відбулося повне одужання 170 пацієнтів (67%). У цих хворих нормалізувався кров'яний тиск і повністю зникли симптоми занепокоєння і афективних розладів.

Лікування циталопрамом 84 пацієнтів, що залишилися, продовжили з тижневою дозою 20мг/день при пероральному прийомі. 64 з вказаних 84 хворих додатково приймали перорально метопролол протягом 3 тижнів в дозі 2х50мг/день, а 20 пацієнтів приймали каптоприл в дозі 2х12,5мг/день. Через 6 тижнів спостерігалось повне одужання, у пацієнтів нормалізувався кров'яний тиск і повністю зникли симптоми тривоги і депресії.

В результаті лікування відбулося одужання пацієнтів, страждаючих на нестабільну гіпертензію.

Отримані результати однозначно продемонстрували, що циталопрам відновлює підвищений кров'яний тиск, нормалізує нестабільний високий кров'яний тиск, повертає пацієнтів до нормотензивного стану і, крім того, лікує різні симптоми три-

воги і депресії у пацієнтів з високим кров'яним тиском.

#### Тест II

Вивчення пацієнтів з високим кров'яним тиском, які заздалегідь лікувалися антидепресантами

В дослідженні брали участь 13 пацієнтів з нестабільним високим кров'яним тиском, страждаючих на різні тривожні розлади і депресію. Троє з цих хворих страждали на панічний розлад, один - обсесивно-компульсивний розлад і дев'ять - панічний розлад, що супроводжується депресією. Перед лікуванням наступними антидепресантами пацієнти були нормотензивними.

Пацієнти приймали перорально 40мг/день пароксетину або 100мг/день сертраліну, або 20мг/день флуоксетину, або 150мг/день флуоксаміну. Через 6 місяців 60% пацієнтів, а через 12-30 місяців - 40% пацієнтів стали гіпертоніками при нормалізації їх психічного стану.

Після цього вказані антидепресанти були замінені циталопрамом. Пероральна доза циталопрама складала 5мг/день протягом першого тижня, 10мг/день протягом другого тижня і 20мг/день протягом третього тижня. Несподіваним результатом стало те, що в кінці лікування пацієнти стали нормотензивними.

Отримані експериментальні результати підтвердили, що в протилежність вказаним антидепресантам циталопрам здатний нормалізувати нестабільний підвищений кров'яний тиск, що виникає при тривожних і афективних розладах. З отриманих результатів виходить, що вельми доцільно лікування тривожних і депресивних пацієнтів з високим кров'яним тиском починати з циталопрама.

#### Тест III

Вивчення пацієнтів з високим кров'яним тиском, не страждаючих на тривожні розлади або депресію

В тесті брали участь 102 пацієнти з гіпертензією, що скаржаться на наступні симптоми: напади, подібні головному болю, запаморочення, тремтіння, тремор, потовиділення, боязнь смерті, відчуття жару і холоду, а також шлунково-кишкові скарги. Пацієнти вважали, що їх скарги були слідством панічних нападів, проте це не було однозначно підтверджено їх психіатричним анамнезом.

Пацієнти приймали циталопрам перорально в дозі 5мг/день протягом першого тижня, 10мг/день протягом другого тижня і 20мг/день протягом третього тижня. Після закінчення трьох тижнів лікування відбулося одужання 47 пацієнтів (46%) і нормалізація їх кров'яного тиску.

З 55 несприйнятливих пацієнтів 40 чоловік (39%) приймали перорально беталок в дозі 100мг/день і 15 пацієнтів (15%) приймали каптоприл в дозі 2х12,5мг/день на додаток до прийому 20мг/день циталопраму. Через шість тижнів лікування було досягнуто повне одужання, і хворі стали нормотензивними.

Отримані результати належним чином демонструють, що циталопрам нормалізує високий кров'яний тиск, а також приводить до зникнення панічних симптомів, індукованих високим кров'яним тиском. Крім того, в подібних випадках доцільно починати лікування з циталопраму.

Таким чином, циталопрам придатний для ліку-

вання високого кров'яного тиску, що протікає з неафективними розладами як в якості монотерапії, так і в комплексі з іншими препаратами.

#### Тест IV

Вивчення пацієнтів, страждаючих панічними і/або афективними розладами, історія хвороби яких містить, щонайменше, один напад гіпертензії

В дослідженні брали участь 25 пацієнтів, страждаючих панічними розладами і/або афективними порушеннями. В історії хвороби цих пацієнтів, щонайменше, один раз зустрічається напад гіпертензії. Пацієнти приймали перорально циталопрам в дозі 5мг/день протягом першого тижня, 10мг/день протягом другого тижня і 20мг/день протягом третього тижня. В результаті лікування хворі повністю одужали, синдроми панічних і афективних розладів зникли, а кров'яний тиск залишився на нормальному рівні.

Отримані в ході тесту результати показують, що циталопрам є чудовим вибором для пацієнтів, страждаючих на панічні і/або афективні розлади,

історія хвороби яких містить, щонайменше, один випадок гіпертензії. Саме такий випадок гіпертензії може бути біологічним маркером необхідності застосування циталопраму.

#### Тест V

Вивчення хворих з депресією, батьки яких страждали високим кров'яним тиском або нападами

Досліджувалися хворі з тривожними або афективними розладами, хоча б один з батьків яких страждав на гіпертензію або напади. Встановлено, що при лікуванні таких пацієнтів циталопрамом при пероральному прийомі в дозах, описаних вище, кров'яний тиск залишається нормальним протягом довгого часу і, крім того, зникають симптоми тривоги і депресії. Лікування іншими антидепресантами не викликало повної сприйнятливості. Таким чином, використання циталопраму при лікуванні вказаної вище групи хворих є вельми важливим.