



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **104368**

(13) **C2**

(51) МПК

A61K 31/165 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2012 10538	(72) Винахідник(и):	Легль Лоранс (FR),
(22) Дата подання заявки:	10.02.2011		Мокьор Елізабет (FR),
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	27.01.2014		Мілан Марк Ж. (FR)
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	10000560	(73) Власник(и):	ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ,
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	11.02.2010		35, rue de Verdun, F-92284 Suresnes Cedex, France (FR)
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	FR	(74) Представник:	Петошевіч Діна Анатоліївна, реєстр. №284
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.10.2012, Бюл.№ 19	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2008/035177 A2, 27.03.2008
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	27.01.2014, Бюл.№ 2		WO 2005/002562 A1, 13.01.2005
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/FR2011/000080, 10.02.2011		WO 2006/096434 A2, 14.09.2006
			WO 2007/137227 A1, 29.11.2007

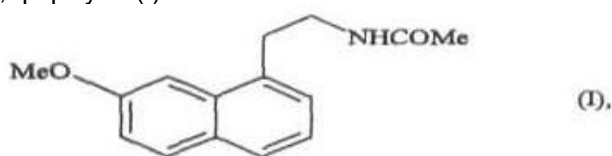
(54) ЗАСТОСУВАННЯ АГОМЕЛАТИНУ ЯК ЄДИНОГО АГЕНТА ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, ПРИЗНАЧЕНОГО ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОГО РОЗЛАДУ (ОКР)

(57) Реферат:

Винахід стосується застосування агомелатину, або N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетаміду, як єдиного агента в одержанні лікарського засобу, призначеного для лікування обсесивно-компульсивного розладу (ОКР).

UA 104368 C2

Даний винахід стосується використання агомелатину, або N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетаміду, формули (I):



а також його гідратів, кристалічних форм та адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою чи основою в одержанні лікарських засобів, призначених для лікування obsесивно-компульсивного розладу (ОКР).

Агомелатин, або N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетамід, має подвійну характеристику, будучи, з одного боку, агоністом рецепторів мелатонінергічної системи та, з іншого боку, антагоністом рецептора 5-HT_{2C}. Ці властивості забезпечують йому активність у центральній нервовій системі та, зокрема, при лікуванні глибокої депресії, сезонного афективного розладу, розладів сну, серцево-судинних патологій, патологій системи травлення, безсоння та втоми через десинхроноз після трансмеридіанного перельоту, розладів апетиту та ожиріння.

Агомелатин, його одержання та застосування у терапії було розкрито в описах до Європейських патентів EP 0 447 285 та EP 1 564 202.

Заявник наразі прийшов до висновку, що агомелатин, або N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетамід, а також його гідрати, кристалічні форми та адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою чи основою, має цінні властивості, що робить можливим його застосування у лікуванні obsесивно-компульсивного розладу (ОКР).

Obsесивно-компульсивний розлад (ОКР) - патологія, визначена присутністю нав'язливих та компульсивних станів. Ця патологія відповідає відмінно визначеним критеріям і становить повністю окремий нозографічний об'єкт (300-3, Disorder-DSM IV-Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, American Psychiatric Association).

Нав'язливі стани визначають як рекурентні думки, імпульси чи розумові конструкції, які іноді відчуються як нав'язливі та недоцільні і призводять до великого дистресу. Вони не тільки надлишково поглинають думки, призводячи до проблем у реальному житті. Пацієнт, з одного боку, здійснює спробу ігнорувати чи пригнічувати їх, а з іншого боку, - визнає, що їх походження є наслідком його чи її ментальної активності та що вони є надлишковими чи ірраціональними.

Компульсивні стани є рекурентною поведінкою чи ментальною активністю, призначеними для нейтралізації чи зменшення відчуття дистресу або запобігання очікуваної події чи ситуації. Комппульсивні стани або не мають реального відношення до того, що вони призначені нейтралізувати або попередити, або вони очевидно надлишкові.

Нав'язливі стани чи компульсивні стани призводять до виникнення вираженого відчуття дистресу та втрати значної кількості часу. Вони особливо перешкоджають соціо-професійному функціонуванню та повсякденній активності пацієнта.

Obsесивно-компульсивний розлад - хронічна патологія, яка не викликана безпосередніми фізіологічними ефектами речовини. Його домінування протягом періоду життя становить порядку 2-3 % (Kaplan A. et al., Psychiatric Services, 2003, 54 (8)).

На даний час не існує дійсно задовільного лікування obsесивно-компульсивного розладу. Найчастіше пацієнтів лікують антидепресантом кломіпраміном, трициклічним антидепресантом або, переважно, інгібіторами повторного поглинання серотоніну (SSRI) у комбінації з когнітивною та бехевіоральною терапією. Проте, лікування SSRI призводить до виражених побічних ефектів, таких як шлунково-кишкові розлади, наприклад, нудота, анорексія, втрата ваги, сексуальна дисфункція чи серотоніновий синдром. Їх ефективність, крім того, не є безпосередньою, а проявляється часто після періоду лікування від 15 днів до 3 тижнів, і лише 20 % пацієнтів відповідають на таке лікування.

Відповідно, все ще існує реальна потреба у новому лікуванні, що дає можливість покращити життя пацієнтів, які страждають від obsесивно-компульсивного розладу (ОКР).

Заявник наразі прийшов до висновку, що через фармакологічні властивості та, зокрема, через його відмінну переносимість, яку спостерігали під час клінічних досліджень, проведених у приблизно 3900 пацієнтів, агомелатин може бути застосований у лікуванні obsесивно-компульсивного розладу (ОКР).

Зокрема, агомелатин не має побічних ефектів, пов'язаних із традиційними психотропними агентами. Серед таких ефектів синдром припинення, який спостерігали під час припинення лікування традиційними психотропними агентами, відсутній у випадку агомелатина, що робить це лікування вибором для цих показань.

Даний винахід, відповідно, стосується застосування агомелатину, а також його гідратів, кристалічних форм та адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою чи основою в одержанні фармацевтичних композицій, призначених для лікування obsесивно-компульсивного розладу (ОКР).

5 Даний винахід, зокрема, стосується застосування агомелатину, одержаного у кристалічній формі II, описаній у патентній заявці EP 1 564 202, в одержанні фармацевтичних композицій, призначених для лікування obsесивно-компульсивного розладу (ОКР).

10 Фармацевтичні композиції будуть подані у формах, придатних для введення пероральним, парентеральним, трансдермальним, назальним, ректальним або перлінгвальним способами та, зокрема, у формі препаратів для ін'єкцій, таблеток, під'язичних таблеток, таблеток для повільного під'язичного розчинення, желатинових капсул, капсул, пастилок, супозиторіїв, кремів, мазей, шкірних гелів та ін.

15 Додатково до агомелатину фармацевтичні композиції за даним винаходом містять один чи більше ексципієнтів чи носіїв, вибраних із розріджувачів, мастильних агентів, агентів зв'язування, агентів розпаду, абсорбентів, барвників, підсолджувачів та ін.

Шляхом необмежуючого прикладу можна зазначити:

- як розріджувачі: лактозу, декстрозу, сукрозу, манітол, сорбітол, целюлозу, гліцерин;

- як мастильні агенти: діоксид кремнію, тальк, стеаринову кислоту та її солі магнію і кальцію, поліетиленгліколь;

20 - як агенти зв'язування: силікат магнію алюмінію, крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлозу, натрій карбоксиметилцелюлозу та полівінілпіролідон;

- як агенти розпаду: агар, альгінову кислоту та її натрієву сіль, шипучі суміші.

25 Корисне дозування варіюється відповідно до статі, віку та маси тіла пацієнта, маршруту введення, природи розладу та будь-якого пов'язаного лікування і знаходиться у діапазоні від 1 мг до 50 мг агомелатину на 24 години.

Щоденна доза агомелатину становитиме переважно 25 мг на добу з можливістю підвищення до 50 мг на добу.

Фармацевтична композиція:

Склад для одержання 1000 таблеток, де кожна таблетка містить 25 мг активного інгредієнта:

30	N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетамід	25 г
	Моногідрат лактози	62 г
	Стеарат магнію	1,3 г
	Повідон	9 г
	Безводний колоїдний двоокис кремнію	0,3 г
	Натрій гліколат целюлоза	30 г
	Стеаринова кислота	2,6 г

Доклінічне дослідження

35 Доклінічні дослідження були проведені з використанням моделі obsесивно-компульсивного розладу (ОКР), підтверджуючи здатність агомелатину лікувати цю патологію. Спонтанне заховання мармурових кульок у мишей є рекурентною поведінкою, яку розглядають як дуже релевантну до ОКР, а її пригнічення передбачає терапевтичну активність під час її лікування (Witkin J.M., Current Protocols Neurosciences, 2008, Chapter 9, Unit 9.30). Після інтраперітонеального введення у дозах 10, 40 та 80 мг/кг агомелатин значно зменшив заховання мармурових кульок у мишей, залежно від дози, що вказувало на терапевтичний потенціал для лікування ОКР. Дослідження проводили наступним чином. Самців мишей штаму NMRI (Iffa-Credo, L'Arbresle, France) масою 20-25 г в день експерименту поміщали окремо у бокси Macrolon (30 × 18 × 19 см), що містили 5 см деревної тирси та були покриті перфорованою плексигласовою плитою. Двадцять чотири скляних кульки під мармур "кошаче око" рівномірно розподілили на деревній тирсі на периферії боксу. Через 30 хвилин вільного користування тварин видаляли з боксу та підраховували кількість захованих мармурових кульок. Агомелатин або носій (контроль) вприскували за 30 хвилин до початку аналізу.

Отримані результати, виражені у термінах кількості захованих мармурових кульок, є такими:

Носій: 20,2±0,6 (n=14)

Агомелатин 10 мг/кг: 19,2±1,3 (n=6)

50 Агомелатин 40 мг/кг: 15,3±3,0 (n=6)

Агомелатин 80 мг/кг: 4,6±1,9 (n=5).

Аналіз розбіжностей: F (3,33)=23,4 P<0,01. При дозах 40 та 80 мг/кг агомелатину P<0,05 порівняно з носієм (тест Дуннета).

Отримані результати вказують на статистично значущу активність агомелатину у репрезентативній моделі обсесивно-компульсивного розладу.

Клінічне дослідження

Клінічне дослідження щодо порівняння агомелатину з плацебо проводили у 80 амбулаторних пацієнтів старше 18 та молодше 65 років, що мали первинний діагноз - обсесивно-компульсивний розлад, за критеріями DSM-IV-TR. Пацієнти повинні були мати, після зарахування на дослідження, кількість балів 20 чи більше за Y-BOCS шкалою (Обсесивно-компульсивна шкала Йєля-Брауна) та попереднє лікування з приводу обсесивно-компульсивного розладу інгібітором повторного поглинання серотоніну (SRI). Пацієнти повинні були мати кількість балів тяжкості депресії менш ніж 24 по шкалі депресії MADRS.

Це дослідження було подвійним сліпим плацебо-контрольованим дослідженням тривалістю лікування 16 тижнів. Пацієнтів рандомізували або у групу плацебо, або у 25 мг агомелатинову групу з можливістю підвищення дози агомелатину до 50 мг у випадку відсутності відповіді через 8 тижнів лікування (критерій відсутності відповіді: менш ніж 20 % зменшення загальної кількості Y-BOCS балів).

Основним критерієм для оцінки ефективності є зменшення загальної кількості балів за Y-BOCS шкалою. Іншими критеріями оцінки тяжкості обсесивного та/або компульсивного стану є кількість балів за NIMH-OC (Шкала обсесивно-компульсивного стану Національного інституту психічного здоров'я) та CGI-S (Загальна клінічна оцінка-тяжкість захворювання), а також покращення цього стану за CGI-I (Загальна клінічна оцінка-покращення). Наявність депресивних симптомів та їх протікання з часом аналізували за шкалою депресії MADRS на початку лікування та через 16 тижнів лікування.

Відповідь визначали як 35 % зменшення загальної кількості балів за Y-BOCS шкалою та 1 або 2 бали за CGI-I. Ремісію визначали як кількість балів, нижче чи рівну 10 за шкалою Y-BOCS та меншу або рівну 2 за CGI-S.

Результати, які спостерігали, підтверджують ефективність агомелатину у лікуванні обсесивно-компульсивного розладу (ОКР), а також його гарний профіль прийнятності.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Застосування агомелатину, або N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетаміду, або одного з його гідратів, кристалічних форм або адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою чи основою як єдиного інгредієнта для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування обсесивно-компульсивного розладу (ОКР).
2. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що агомелатин одержують у кристалічній формі II.
3. Фармацевтична композиція, яка містить агомелатин або один з його гідратів, кристалічних форм або адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою чи основою як єдиний активний інгредієнт, окремо або у комбінації з одним чи більше фармацевтично прийнятними ексципієнтами, для застосування у виготовленні лікарського засобу, призначеного для лікування обсесивно-компульсивного розладу (ОКР).
4. Фармацевтична композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що агомелатин одержують у кристалічній формі II.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601