



УКРАЇНА

(19) UA (11) 88322 (13) C2  
(51) МПК (2009)  
A61K 31/165  
A61P 25/24 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ АГОМЕЛАТИНУ ЯК ЄДИНОГО АКТИВНОГО АГЕНТА В ОДЕРЖАННІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ТРИВОЖНОГО РОЗЛАДУ

1

2

(21) а200703875

(22) 06.04.2007

(24) 12.10.2009

(46) 12.10.2009, Бюл.№ 19, 2009 р.

(72) ДЕЛАЛЬО БРЮНО, FR, ФАБІАНО АНЬЄ, FR,  
МІЛЛАН МАРК, FR, МОКЕР ЕЛІЗАБЕТ, FR

(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ, FR

(56) WO 2005/002562 A 13.01.2005

EP 1564202 A 18.08.2005

EP 04472785 A 18.09.1991

(57) 1. Застосування агомелатину або N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетаміду, а також його гідратів, кристалічних форм і адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, як єдиного активного агента в одержанні лі-

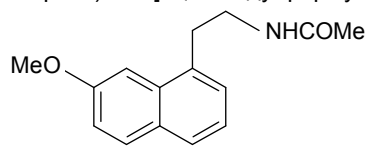
карського засобу, призначеного для лікування генералізованого тривожного розладу.

2. Застосування за п.1, яке **відрізняється** тим, що агомелатин одержують як кристалічну форму II.

3. Фармацевтична композиція, яка містить агомелатин або один з його гідратів, кристалічних форм і адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, окремо або в комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятними ексципієнтами, як єдиний активний агент для застосування у виробництві лікарського засобу, призначеного для лікування генералізованого тривожного розладу.

4. Фармацевтична композиція за п.3, яка **відрізняється** тим, що агомелатин одержують як кристалічну форму II.

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



а також його гідратів, кристалічних форм і адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою або основою в одержанні лікарських засобів, призначених для лікування генералізованого тривожного розладу або ГТР.

Агомелатин, або N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетамід, має двоякі властивості, з одного боку, він є агоністом рецепторів мелатонінергічної системи і, з іншого боку, антагоністом 5-HT<sub>2C</sub> рецептора. Такі властивості обумовлюють його активність в центральній нервовій системі і, більш конкретно, у лікуванні великого депресивного розладу, зимової депресії, розладів сну, серцево-судинних патологій, патологій травного тракту,

безсоння і втоми, яка виникає через порушення добового ритму організму, розладів апетиту і ожиріння.

Агомелатин, його одержання і терапевтичне застосування були розкриті в описах Європейських патентних заявок EP 0 447 285 і EP 1 564 202.

Заявник в даний момент виявив, що агомелатин, або N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетамід, а також його гідрати, кристалічні форми і адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, володіють цінними властивостями, які роблять можливим їх застосування у лікуванні генералізованого тривожного розладу.

Характеризуючись значною і необґрунтованою тривожністю, генералізований тривожний стан має дуже чітко визначені симптоми і складає цілісну нозографічну категорію (300.02 - DSM IV - Mental Troubles Diagnostic and Statistic handbook, 4<sup>th</sup> edition, American Psychiatric Association). Ця хронічна патологія приводить до численних пов'язаних з нею ускладнень і, особливо, когнітивних дисфункцій, більш конкретно тих, які стосуються образів мислення і ментальних репрезентацій, змін у мір-

(13) C2

(11) 88322

(19) UA

куванні, у судженнях і, таким чином, у виконаннях, а також вона веде до джерела психомоторних ускладнень незграбності, ослабленої здатності реагувати або навіть відсутності здатності реагувати (Wittchen HU et al, Arch Gen Psychiatry, 1994, 51(5), 355-364). Особливість такого стану визнана Американськими і Європейськими органами охорони здоров'я, які опублікували керівництва з розробки лікарських засобів, особливо враховуючи цей симптом (Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)/EWP/4284/02/London - 20 January 2005 - Guideline on the clinical investigation for the treatment of medicinal products indicated for Generalized Anxiety Disorder). Нещодавні епідеміологічні дослідження показують широке поширення цієї патології серед від 5 до 6% світового населення і серед до 10% жінок у віці, старше 40 років. Таким чином, вплив на цей патологічний стан як з точки зору здоров'я, так і з економічної точки зору, є важливим.

На даний момент лікування генералізованого тривожного розладу визнане незадовільним. Три-валлий час пріоритетним лікуванням захворювання було лікування бензодіазепінами, які і досі використовують у деяких країнах.

Зовсім нещодавно рекомендували введення молекул, таких як венлафаксин, пароксетин або есциталопрам. Проте були визначені численні побічні ефекти для таких різних лікувань, найбільш часто повідомляли про седативний ефект, залежність від лікарського засобу, взаємодію з алкоголем і незначний вплив на серцево-судинні і/або сексуальні функції. В іншому разі, в більшості випадків, припинення лікувань приведе до синдрому припинення прийому, який не є прийнятним для пацієнтів.

Таким чином, як підкреслено в керівництві CPMP, необхідна розробка нових лікувань цієї патології.

Агомелатин, нова хімічна одиниця з новими фармакологічними властивостями, показав високу ефективність у лікуванні великого депресивного розладу при контрольованих клінічних дослідженнях у порівнянні з плацебо. Заявники на даний момент виявили, що агомелатин, завдяки своїм фармакологічним властивостям, може застосовуватись при лікуванні генералізованого тривожного розладу.

Клінічне дослідження, проведене у порівнянні з плацебо на пацієнтах, які хворіють на генералізований тривожний розлад, у значній мірі виявило, що агомелатин є дійсно придатним для лікування цього розладу.

До того ж, окрім ефективності, яка спостерігається при лікуванні генералізованого тривожного розладу, агомелатин також має хороші характеристики переносимості пацієнтами: зокрема, агомелатин не має побічних ефектів психотропних лікарських засобів, які звичайно виникають. Серед таких ефектів, синдром припинення прийому, який спостерігається тоді, коли лікування класичними психотропними лікарськими засобами припиняється, не спостерігається при лікуванні агомелатином, що стає переважним лікуванням цієї патології.

Винахід відповідно стосується застосування агомелатину, а також його гідратів, кристалічних форм і адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, в одержанні фармацевтичних композицій, призначених для лікування генералізованого тривожного розладу.

Зокрема, винахід стосується застосування агомелатину, який одержують як кристалічну форму II, розкриту в описі патенту EP 1 564 202, в одержанні фармацевтичних композицій, призначених для лікування генералізованого тривожного розладу.

Фармацевтичні композиції будуть присутні у формах, придатних для введення оральним, парентеральним, черезшкірним, назальним, ректальним або перлінгвальним шляхом, і особливо у формі препаратів, які ін'єктуються, таблеток, під'язикових таблеток, повільно-розчинних під'язикових таблеток, желатинових капсул, капсул, пастилок, супозиторіїв, кремів, мазей, шкірних гелей і т.д.

Крім агомелатину і стабілізатора настрою, необов'язково приєднаного до нього, фармацевтичні композиції відповідно до винаходу включають один або більшу кількість ексципієнтів або носіїв, які вибирають з розріджувачів, змашувальних речовин, зв'язувальних речовин, агентів, які викликають дезінтеграцію, абсорбентів, барвників, підсолоджувачів і т.д.

З метою прикладу і не припускаючи жодних обмежень, можуть бути згадані:

- як розріджувачі: лактоза, декстроза, сахароза, маніт, сорбіт, целюлоза, гліцерин,
- як змашувальні речовини: кремнезем, тальк, стеаринова кислота і її магнієва і кальцієва солі, поліетиленгліколь,
- як зв'язувальні речовини: силікат алюмінію і магнію, крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза і полівінілпіролідон,
- як агенти, які викликають дезінтеграцію: агар, альгінова кислота і її натрієва сіль, розчинні суміші.

Корисне дозування змінюється в залежності від статі, віку і ваги пацієнта, шляху введення, природи розладу і будь-якого супутнього лікування, і знаходиться в діапазоні від 1мг до 50мг агомелатину на добу.

Добова доза агомелатину буде переважно складати 25мг на добу, з можливістю збільшення до 50мг на добу.

Фармацевтична композиція:

Формула для одержання 1000 таблеток, кожна з яких містить 25мг активного інгредієнта:

агомелатин	25г
моногідрат лактози	62г
стеарат магнію	1,3г
повідон	9г
безводний колоїдний кремнезем	0,3г
натрій гліколят целюлози ;	30г
стеаринова кислота	2,6г.

Клінічне дослідження:

Клінічне дослідження у порівнянні з плацебо було проведене на 121 пацієнті. Цих 121 пацієнти рандомізували у дві паралельні групи, і вони

отримували або агомелатин в кількості 25мг на день, або плацебо.

Після лікування протягом двох тижнів, і у випадку низької відповіді, дози були збільшені до 50мг на день при подвійному сліпому дослідженні для пацієнтів, які отримують агомелатин за допомогою системи IVRS (інтерактивної системи мовного зв'язку). Лікування проводять протягом 12 тижнів.

Ефективність оцінюють за допомогою інструментальних засобів оцінки, які рекомендуються органами охорони здоров'я, таких як Шкала Триожності Гамільтона (Hamilton M., I. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1959, 23, 56-62) або Шкала

Незадовільного Функціонування Шихана (International Clinical Psychopharmacology, 1996, 11, 89-95). Також оцінюють характеристику переносимості.

За повною кількістю балів за шкалою Гамільтона, одержані результати показують, як перший критерій оцінки, різницю між групою, яку лікують агомелатином, і групою, яка одержує плацебо, що складає значення -3,28 ( $p=0,040$ ), яке відповідає клінічно і статистично значущій різниці.

Дослідження також показує хорошу характеристику переносимості пацієнтами і відсутність синдрому скасування прийому, після того, як лікування припиняють.