



УКРАЇНА

(19) UA (11) 94042 (13) C2
(51) МПК (2011.01)
A61K 31/165 (2011.01)
A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ АГОМЕЛАТИНУ В ОДЕРЖАННІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ СМІТА-МАГЕНІСА

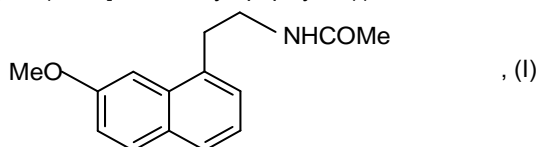
1

(21) a200713021
(22) 23.11.2007
(24) 11.04.2011
(31) 06.10296
(32) 24.11.2006
(33) FR
(46) 11.04.2011, Бюл.№ 7, 2011 р.
(72) ФАБІАНО АНЬЄ, FR, МОКЕР ЕЛІЗАБЕТ, FR
(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ, FR
(56) EP 1564202 A1, 17.08.2005
EA 200600600 A1, 27.10.2006
WO 2005/002562 A1, 13.01.2005
US 2005/0131071 A1, 16.06.2005
Gropman A.L., Duncan W.C., Smith A.C. / Neurologic and developmental features of the Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2) // Pediatr Neurol. - 2006, May. - 34 (5). - P.337-350
Banki M.C. / Agomelatine: the first "melatonergic" antidepressant // Neuropsychopharmacol. Hung. - 2006, Oct. - 8 (3). P.105-112
EP 0447285 A1, 18.09.1991
Smith Ann C.M., Dykens E., Greenberg F. / Sleep disturbance in Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2) // American Journal of Medical Genetics. - 28.03.1998. - vol.81, issue 2. - P.186-191
Leersnyder H.D. et al. / beta1-adrenergic antagonists and melatonin reset the clock and restore sleep in a circadian disorder, Smith-Magenis syndrome // Journal Med. Genet. - 2003. no 40. - P.74-78

2

(57) 1. Застосування агомелатину, або N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетаміду, або одного з його гідратів, кристалічних форм, а також адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, в одержанні лікарського засобу, призначеного для лікування синдрому Сміта-Магеніса.
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, а також адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, окремо або в комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятими наповнювачами, для застосування у виробництві лікарського засобу, призначеного для лікування синдрому Сміта-Магеніса.
4. Фармацевтична композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що агомелатин одержують як кристалічну форму II.
5. Спосіб лікування синдрому Сміта-Магеніса із використанням агомелатину, або N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетаміду, або одного з його гідратів, кристалічних форм, а також адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.
6. Спосіб лікування синдрому Сміта-Магеніса із використанням кристалічної форми II агомелатину.

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 синдрому Сміта-

Магеніса.

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_{2C} 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.

(13) C2

(11) 94042

(19) UA

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, мають цінні властивості, які роблять можливим їх застосування у лікуванні синдрому Сміта-Магеніса.

Описаний Ann Smith et al. у 1982 році (Smith A. C. M. et al, 1986, Am. J. Med. Genet., 24, 393-414) синдром Сміта-Магеніса (SMS) являє собою рідкісне генетичне захворювання, яке виникає через хромосомну мікроделецію. Це особливо серйозне захворювання викликає у дитини появу дисморфічного синдрому, олігофренії, особливо по відношенню до оволодіння мовою, гіперактивності з дефіцитом уваги і аутоагресії, пов'язаної із серйозними поведінковими розладами і розладами сну (Smith, A. C. M. et al., 1998, Am. J. Med. Genet., 81, 186-191).

Необхідно додати до цих елементів страждань сім'ї дитини, що зіштовхнулася із хворобою, якій не тільки необхідно прийняти ушкодження, але, крім того, вона піддається надзвичайним умовам життя (постійні тривожні ночі, збільшена пильність весь час, дитяча агресія, яку необхідно контролювати і т.д.), що в більшості випадків веде до повного розпаду сімейного осередку.

Кількість випадків захворюваності - один на 25000 народжень живих дітей. Діагноз базується на клінічних ознаках і підтверджується демонстрацією делеції хромосоми 17 за допомогою каріотипу високого розділення. Нещодавно був продемонстрований обернений циркадний ритм мелатоніну, який цілком може бути причиною розладів сну і поведінкових розладів (De Leersnyder H., 2006 Trends in Endocrinology and Metabolism, 17(7), 29-298).

Хоча немає справді задовільного і визнаного лікування для SMS, лікарські засоби, які в даний момент використовують головним чином, являють собою нейролептики, гіпнотичні засоби, психостимулятори, антидепресанти, антипсихотичні засоби і карбамазепін для контролювання поведінкових розладів. Ці лікування є причиною численних вторинних ефектів, таких як шлунково-кишкові розлади, збільшення ваги, дисліпідемія, статева дисфункція, пізня дискінезія і серцево-судинні впливи (Richelson E. et al, 1999, J. Clin. Psychiatry, 60(10), 5-14; Trenton A. J. et al., 2003, CNS Drugs, 17 (5), 307-324; Freedman R. et al., 2003, New England Journal of Medicine, 343, 1738-1749). Ці лікування, крім того, не мають ніякої активності по відношенню до порушення синхронізації мелатоніну, що є причиною значних розладів сну і певних поведінкових розладів, вплив яких є особливо руйнівним для дитини і сім'ї дитини.

В даний момент стратегією лікування десинхронізації секреції мелатоніну є введення вранці бета-адренергічних антагоністів (ацебутол, пропранолол) для того, щоб блокувати ендогенну секрецію мелатоніну, пов'язану з введенням екзогенного мелатоніну ввечері (De Leersnyder H. et al.,

2003, J. Med. Genet., 40, 74-78). Однак, мелатонін не є активними по відношенню до поведінкових розладів.

Відповідно, пріоритетом є забезпечення доступного нового лікування цієї рідкої патології у дітей. Зокрема, удосконалення лікування, яке дозволяє одночасне полегшення значних розладів сну і поведінкових розладів, повинне забезпечити дитині і сімейному колу дитини знов повернутись до більш прийнятного життя.

Заявник в даний момент виявив, що агомелатин, через свої фармакологічні властивості, є особливо прийнятним для цього показання. Фактично агомелатин робить можливою одночасну дію на поведінкові розлади і на ресинхронізацію порушених циркадних ритмів. Агомелатин, крім того, не має протипоказань щодо взаємодії з іншими лікарськими засобами і має оптимальний профіль переносимості: Більше ніж 4000 пацієнтів були піддані дії агомелатину в ході клінічних досліджень, які були проведені, і було можливим спостерігати відмінну клінічну і біологічну переносимість.

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 синдрому Сміта-Магеніса.

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 синдрому Сміта-Магеніса.

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, повільнорозчинних під'язикових таблеток, желатинових капсул, капсул, пастилок, супозиторіїв, кремів, мазей, шкірних гелів і т.д.

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

З метою наведення 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 лікуван-

ня, і знаходиться в діапазоні від 1 мг до 50 мг агомелатину на добу.

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

Фармацевтична композиція:

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

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

Фармакологічне дослідження

Клінічне дослідження фази II було проведене на дітях з синдромом Сміта-Магеніса. Агомелатин в кількості 1-5 мг/кг був співведений з ацебутолом в кількості 10 мг/кг, β_1 адренергічним антагоніс-

том. Головні критерії аналізу являли собою параметри реєстрації активності, які записують протягом п'яти періодів 30 з послідовних днів, через 30 днів лікування, і 3, 5 і 15 місяців лікування, а також опитувальник Ахенбаха, що дозволяє оцінити поведінкові розлади.

Одержані результати показують, що при лікуванні агомелатином відбувається зниження частоти і тривалості прокидань вночі, що супроводжується зниженням тривалості сну вдень. Головне клінічне удосконалення було виявлене спеціалістом по цій патології для тих дітей, яких лікували агомелатином: протягом першого разу фіксували спокійний, глибокий сон, не такі розбиті ночі і не таке раннє прокидання вранці. Також спостерігали дійсний прогрес відносно поведінки. Ці головні ефекти поширювались на сім'ї, які, слідуючи надзвичайно позитивним наслідками такого лікування для життя сім'ї, просили продовжити лікування на добродійно-дослідницькій основі.