



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **94043** (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 ПЕРИВЕНТРИКУЛЯРНОЇ ЛЕЙКОМАЛАЦІЇ

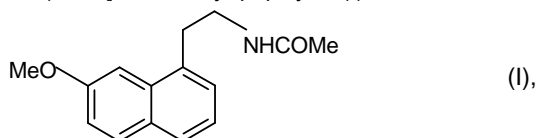
1

(21) а200713022
(22) 23.11.2007
(24) 11.04.2011
(31) 06.10294
(32) 24.11.2006
(33) FR
(46) 11.04.2011, Бюл.№ 7, 2011 р.
(72) СПЕДДІНГ МАЙКЛ, 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 6921775 B2, 26.06.2005
Banki M.C. / Agomelatine: the first "melatonergic" antidepressant // Neuropsychopharmacol. Hung. - 2006, Oct. - 8 (3). - P.105-112
EP 0447285 A1, 18.09.1991
(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 перивентрикулярної лейкомаляції.

2

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 перивентрикулярної лейкомаляції.
4. Фармацевтична композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що агомелатин одержують як кристалічну форму II.
5. Спосіб лікування перивентрикулярної лейкомаляції 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 перивентрикулярної лейкомаляції 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 перивентрикулярної лейкомаляції.

Агомелатин, або N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетамід, має двоякі властивості, з одного боку, він є агоністом рецепторів мелатоні-

нергічної 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.

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 мо-

C2
(13)

94043
(11)

UA
(19)

жливим їх застосування у лікуванні перивентрикулярної лейкомалації.

Перивентрикулярна лейкомалація є найбільш частою причиною коркового паралічу у недоношених дітей. Це раннє неонатальне захворювання виникає завдяки утворенню одного або множинних уражень кільця перивентрикулярної білої речовини, що виникають протягом антенатального або неонатального періоду, між 20 і 34 тижнями після зачаття, винятково навіть до цього строку. Перивентрикулярна лейкомалація є відповідальною за більшість рухових ускладнень недоношеності. Проте, також можуть спостерігатись інші неврологічні ушкодження або інші ускладнення, хоча й не так часто, зазначаючи поширення уражень за межами перивентрикулярної білої речовини: аномалії росту периметра черепа, особливо зазначаючи аномалії проліферації та/або регресії дендритів; розумове порушення, вторинне по відношенню до пов'язаного кортикального інсульту; специфічні розлади розвитку, що вражають одного з двох або трьох дітей у віці вступу по "початкової школи" (тобто, починаючи школу у віці семи років); порушення чутливості, хоча виняткове, вторинне по відношенню до ушкодження слухової або зорової променистості; збільшена частота раптової дитячої смерті. На додаток до страждання батьків, які зіткнулись з проблемою неврологічних ушкоджень або зі смертю їх дитини, є безпорадність медичної команди, яка повністю розгублена, коли зіштовхується з появою обширної перивентрикулярної лейкомалації у немовлят, які іноді не мають інших ускладнень недоношеності: фактично на сьогоднішній день немає терапевтичної стратегії, яка дає можливість запобігти або обмежити поширення таких ушкоджень. До того ж, збільшення частоти множинних вагітностей, а також у будь-який час подальше зниження обмежень життєздатності сильно недоношених дітей приводять до значного зростання випадків перивентрикулярної лейкомалації, що є головною проблемою, з якою зіштовхуються неонатологи. Нещодавно було встановлено, що причини розладів є багатофакторними: фактори, що стосуються періоду до зачаття, антенатальні і перинатальні фактори можуть бути залучені в утворення ушкоджень в період розвитку мозку. Серед цих факторів там можуть бути згадані епізоди гіпоксії-ішемії, ендокринний дисбаланс, генетичні фактори, розлади, пов'язані з факторами росту, материнські інфекційні захворювання, що приводять до надмірного продукування цитокіну, піддавання дії прозапальних агентів і т.д. Ці множинні фактори ризику мають загальні молекулярні прояви, особливо надмірне вивільнення кислот збуджувальних амінокислот і збільшене продукування активних окислених частинок.

Заявник в даний момент виявив, що агомелатин має нейропротективний вплив, який має ефект механізмів, які промотують виліковування вторинних уражень перивентрикулярної білої речовини. Агомелатин, відповідно, являє собою новий підхід до лікування перивентрикулярної лейкомалації. Крім того, агомелатин має таку властивість, що він відмінно переноситься і не викликає проблем відносно взаємодії лікарських засобів, що робить лі-

кування із його застосуванням особливо прийнятним для цього показання.

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 перивентрикулярної лейкомалації.

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 перивентрикулярної лейкомалації.

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 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, полі етиленгліколь;

* як зв'язувальні речовини: силікат алюмінію і магнію, крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза 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 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, г:

N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетамід	25
моногідрат лактози	62
стеарат магнію	1,3
повідон	9
безводний колоїдний кремнезем	0,3
натрій гліколят целюлози	30
стеаринова кислота	2,6.

Фармакологічне дослідження:

Нейропротективні впливи агомелатину спостерігають на мишенях віком 5 днів, у яких ура-

ження білої речовини мозку продуковане внутрішньомозковою ін'єкцією іботенату. Одразу після введення 10 мкг іботенату ін'єктують, внутрішньочеревинним шляхом, в кінцевому об'ємі 5 мкл, від 0,005 до 5 мг/кг агомелатину, 10 мг/кг флуоксетину, який використовують як стандартний антидепресантний контроль, або один розчинник. В другому експерименті, внутрішньочеревинну ін'єкцію, яка слідує за внутрішньомозковою ін'єкцією іботенату, проводять через 2 години, 4 години або 8 годин.

Результати:

Після введення іботенату, у мишенят розвивається кортикальне ураження, а також ураження у перивентрикулярній білій речовині. Співведення агомелатину проявляється залежним від дози чином зниженням уражень білої речовини, досягаючи 59 % зниження при введенні 5 мг/кг. При спів-

веденні флуоксетину або одного розчинника (PBS: "Фосфатно-сольовий Буферний Розчин") не спостерігають значного впливу на ураження білої речовини.

Нейрозахист, який спостерігають з агомелатином, коли проводять введення в період між 0 і 4 годинами після ін'єкції іботенату, і потім значний нейрозахист відновлюється, коли введення проводять через 8 годин після ін'єкції іботенату. Результати зображені на кресленні.

У тварин, яким вводять іботенат, розвиваються ураження, розмір яких зростає протягом перших 24 годин після за ін'єкції і потім стабілізується. У тварин, яких лікують сумісно агомелатином (супутньо або після періоду у 8 годин) ці ж ураження спостерігають протягом перших 24 годин, з наступним дуже значним регресом протягом наступних 4 днів.

