



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59397 (13) C2

(51) 7 A61K31/15, A61P11/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) СПЕЦИФІЧНИЙ АНТАГОНІСТ РЕЦЕПТОРА 5HT₂ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РОЗЛАДУ ДИХАННЯ УВІ СНІ

1

2

(21) 99126961

(22) 02 06 1998

(24) 15 09 2003

(86) PCT/FR98/01100, 02 06 1998

(31) 97/07998

(32) 26 06 1997

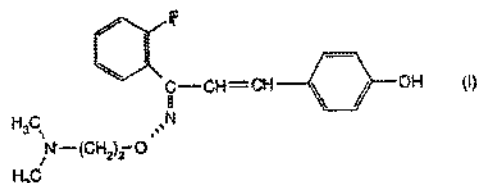
(33) FR

(46) 15 09 2003, Бюл. №9, 2003р

(72) Каттлен Франсуаз, FR

(73) САНОФІ-СЕНТЕЛ'ЄО, FR

(56) EP A 0373998 20 06 90

J Pharmacol Exp Ther 260 (2), 1992 - P 917 - 924
American Journal of Respiratory and Critical Care
Medicine 153 (2), 1996 - P 776 - 786(57) 1 Використання 1-(2-флуорофеніл)-3-(4-
гідроксифеніл)-проп-2-ен-1-он-0-(2-
диметиламіноетил)-оксиму або однієї з його фар-
мацевтично прийнятних солей для виготовленнялікарських препаратів, придатних для лікування
синдрому апное увісні2 Використання за п 1, яке відрізняється тим, що
сполукою є геміфумарат (1Z, 2E)-1-(2-
флуорофеніл)-3-(4-гідроксифеніл)-проп-2-ен-1-он-
0-(2-диметиламіноетил)-оксиму3 Використання за п 1, яке відрізняється тим, що
1-(2-флуорофеніл)-3-(4-гідроксифеніл)-проп-2-ен-
1-он-0-(2-диметиламіноетил)-оксим або одну з
його фармацевтично прийнятних солей викорис-
товують для виготовлення лікарських препаратів,
придатних для лікування синдрому апное увісні і
різкого зменшення частоти і глибини дихання4 Використання за п 3, яке відрізняється тим, що
сполукою є геміфумарат (1Z, 2E)-1-(2-
флуорофеніл)-3-(4-гідроксифеніл)-проп-2-ен-1-он-
0-(2-диметиламіноетил)-оксимуЦей винахід стосується нового використання
антагоністу специфічного рецептору 5HT₂1-(2-флуорофеніл)-3-(4-гідроксифеніл)-проп-2-
ен-1-он-0-(2-диметиламіноетил)-оксим формули(1)
і його фармацевтично прийнятні солі описані в EP
0 373 998 B1 як антагоністи рецептору 5HT₂Зокрема, досліджували фармакологічні і біохі-
мічні властивості геміфумарату(1Z, 2E)-1-(2-
флуорофеніл)-3-(4-гідроксифеніл)-проп-2-ен-1-он-
0-(2-диметиламіноетил)-оксиму, відомого під кодо-
вою назвою SR 46349 і далі позначеного як сполу-
чення А. Сполучення А - це антагоніст специфічно-
го рецептору 5HT₂, який не має спорідненості з
рецепторами 5HT_{1A}, 5HT_{1B} і 5HT_{1D} і незначну спо-
рідненість з рецептором 5HT_{2C}, при дослідженні наізолюваних тканинах, відсутність активності спо-
лучення А на шлунковому дні щура показує спе-
цифічність 5HT_{1A} в порівнянні з 5HT_{1B} [M Rinaldi-
Carmona et al, J Pharmacol Exp, Ther, 1192, 262
2, 759 - 768]. В дослідах на гризунах показано, що
це сполучення попадає головним чином до відділів
мозку, які містять рецептор 5HT₂ [M Rinaldi-
Carmona et al, Life Sciences, 1993, 54 119 - 127]Дослідження сну показали, що деякі антагоніс-
ти рецептору 5HT₂ такі як рітансерін, амоксапін і
ICI 169 369, модифікують структуру сну і регулю-
ють або підвищують тривалість повільнохвильово-
го сну [G - Loas, L'encephale, 1991, XVII, 423 - 425]Досліджували основні механізми, за допомо-
гою яких серотонін модулює респіраторну актив-
ність, і було знайдено, що серед різних видів ре-
цепторів тільки рецептори 5HT₁, і рецептори 5HT₂
впливають на респіраторну активність [R Monteau
et al, Eur J, Pharmacol, 1994, 259 71 - 74]В тій же роботі, використовуючи сполучення А,
автори досліджували in vitro на препаратах ткани-
ни новонароджених щурів, які підтипи рецептору
залучені до модуляції респіраторної активності.
Вони спостерігали, що попереднє введення сполу-
чення А перешкоджає або значно знижує цервіка-

(13) C2

(11) 59397

(19) UA

льну тонізуючу активність, спричинену 5-гідрокситриптамином завдяки активації спінальних рецепторів 5HT₂, таким же чином попереднє введення сполучення А затримує депресорну дію 5-гідрокситриптамину на активність під'язикового нерву. Крім того, автори пропонують застосування сполучення А для дослідження *in vivo* механізму, який відповідає за обструктивне апное.

Досліджували використання L-триптофану, попередника серотоніну, для лікування респіраторних розладів сну, [H. S. Schmidt, Bull. Eur. Physiopathol. Respir, 1983, 19: 635 - 629], а також флуоксетину, селективного інгібітору повторного захвату серотоніну [Hanzel D. A. Chest, 1991, 100, 416 - 421].

В EP 449 561 A описано використання (R)-флуоксетину для лікування різних хворобливих станів, включно з синдромом апное у сні.

В статті [M. Yoshioka et al. in J. Pharmacol. Exp. Ther., 1992, 260 (2), 917 - 924] наведена фармакологічна характеристика апное, індукованого 5-HT у щурів, доведено, що антагоністи рецептору 5-HT, наприклад, кетансерин і метисергид, інгібують апное, індуковане 5-HT, це свідчить про те, що апное, індуковане 5HT₂, опосередковано інгібуюванням активності аферентного діафрагмального нерву.

В нещодавній статті S. C. Veasy et al. [Am. J. Respirat. Critic Care Med., 1996, 153, 776 - 786] досліджували дію двох антагоністів серотоніну на моделі розладу сну тварини - англійського бульдогу. Автори прийшли до висновку, що ритансерин і метисергид, які викликають протидію рецепторів 5HT₂ зокрема, коли їх вводять системно, призводять до значного скорочення активності м'яза - розширювача верхніх дихальних шляхів і до незначного зменшення активності діафрагми, причому ці зменшення співпадають з десатурацією оксигемоглобіну. Автори припускають, що серотонін можливо грає роль в підвищенні активності верхніх дихальних шляхів, причетної до синдрому апное у сні.

D. Rose et al. у Fundum Clin. Pharmacol., 1996, 10 (1), 80 повідомляють про результати досліджень *in vivo*, проведених на децереброваних новонароджених тваринах (щурах і котах). Вони спостерігали, що у котів введення великих доз 5-гідрокситриптамину спричиняє пролонговане центральне апное у сні, пов'язане з періодами активного видиху. У щурах після введення 5-гідрокситриптамину апное не спостерігали, що суперечить результатам, одержаним *in vitro* у новонароджених щурів.

Різниця між результатами, одержаними при дослідженні респіраторного механізму тварин різних видів, а також різниця між результатами *in vitro* та *in vivo* в дослідях на щурах не підтверджували можливість дії сполучення(1) на апное у сні.

Несподівано було виявлено, що сполучення формули(1), зокрема сполучення А, антагоніст серотинінового рецептору 5HT_{2A}, є ефективним при лікуванні синдрому апное у сні.

Таким чином, цей винахід стосується використання сполучення формули(1), для виготовлення лікарських засобів, придатних для лікування синдрому апное у сні, зокрема обструктивного синдро-

му апное у сні з різким зменшенням частоти і глибини дихання.

Синдром апное у сні характеризується припиненням(апное) дихання або різким його зменшенням частоти і глибини. Це може статися як у бистрому, так і у повільному сні. Неодноразове припинення спричиняє зменшення насичення оксигемоглобіном(SaO₂) і пробудження, які призводять до фрагментації сну і зникнення стадій 3 і 4, відповідні глибокому повільному сну. Клінічні наслідки цього синдрому включають:

а) підвищення сприйнятливості до серцевосудинних ускладнень, таких як легенева гіпертензія, серцева нестача, підвищений кров'яний тиск, серцева аритмія, інсульт, розрив міокарда,

б) надмірна сонливість протягом дня і вторинно, ризик нещасних випадків.

Крім того, фрагментація сну і нічне зменшення насичення оксигемоглобіном призводить до втоми, роздратованості, ранкового головного болю, розладу пам'яті та/або зміни особистості.

Останні епідеміологічні дані показують, що цей синдром уражає від 2 до 4% або більше дорослого населення, особливо уражені чоловіки і люди, які страждають від ожиріння [New Engl. J. Med., 1993, 328 (17), 1230 - 1235].

У даний час, крім зменшення ваги і хірургічного втручання, основним лікуванням є штучна вентиляція легень, з застосуванням безперервного позитивного тиску. Принцип цього лікування базується на назальному застосуванні позитивного тиску вдиху і видиху для запобігання колапсу верхніх дихальних шляхів. Це лікування тяжке, супроводжується шумом, воно обмежує пацієнта, оскільки він має кожну ніч носити носову маску, крім того, спостерігають такі побічні явища як сухість у роті, чхання, кровотечу з носу або аерофагію. На цей час способи лікування фармакологічними засобами не відомі [D. W. Hudgel, Chest, 1996, 109/5: 1346 - 1358].

У даний час знайдено, що сполучення формули(1), зокрема сполучення формули А, ефективна для лікування синдрому апное у чоловіків.

Дослідження молодих здорових суб'єктів віком від 18 до 35 років показали, що введення дози в 1мг сполучення А подвоює тривалість стадій 3 і 4 повільного сну, стадії 1 і 2 повільного сну трохи зменшуються, а швидкий сон залишається незмінним.

Дію сполучення А на пацієнтів, які страждають від синдрому апное у сні, визначають подвійним сніпим методом і плацебо.

У пацієнтів, які беруть участь у цьому дослідженні, співвідношення випадків припинення(апное) дихання і різкого зменшення частоти і глибини дихання, складає більше 25, при цьому проявляються такі симптоми, як денна сонливість, підвищений кров'яний тиск, втома, ранковий головний біль, нічна поліурія і таке інше.

Апное характеризується відсутністю дихання принаймні протягом 10 секунд. При різкому зменшенні частоти і глибини дихання, дихання скорочується принаймні на 50% по відношенню до апное протягом принаймні 10 секунд. Співвідношення припинення(апное) дихання і стану, коли різко зменшується частота і глибина ди-

хання, - це кількість випадків, які трапляються протягом години. Це співвідношення отримують полісомнографічною реєстрацією параметрів дихання, тиску стравоходу і насичення оксигемоглобіном (SaO_2)

Капсулу, яка містить 5мг сполучення А, додають до вечірньої їжі кожний день протягом 14 днів. У пацієнтів спостерігають значне зменшення кількості випадків припинення (апноє) дихання і різкого зменшення частоти і глибини дихання.

Таким чином, ціль цього винаходу - використання сполучення формули(1) для виготовлення лікарських засобів, придатних для лікування синдрому апноє у сні.

Сполучення формули(1) і його фармацевтично прийнятні солі виготовляють згідно з описом, який подано в EP 0 373 998 B1.

Активний інгредієнт самостійно або в суміші з іншим активним інгредієнтом у складі фармацевтичної композиції згідно з цим винаходом, придатної для орального, під'язикового, внутрішньовенного, підшкірного, місцевого або ректального вживання, можна вводити як в одиничній формі, так і в суміші зі стандартними фармацевтичними носіями. Придатні одиничні форми включають такі оральні форми, як таблетки, капсули, порошки, гранули, а також оральні розчини і суспензії, під'язикові і ротові форми вживання, аерозолі, імпланти, підшкірні, внутрішньом'язові, внутрішньовенні, внутрішньоназальні, а також ректальні форми вживання.

В фармацевтичній композиції згідно з цим винаходом активний інгредієнт як правило виражають у формі дозованих одиниць. Дозована одиниця для денного вживання містить від 0.05 до 50мг, краще від 0.1 до 10мг, ще краще від 0.5 до 5мг антагоністу рецептору 5HT_{2A} .

Якщо тверда композиція має форму таблетки, до тонко подрібненого або неподрібненого активного інгредієнту додають змочувальну речовину, отриману суміш змішують з фармацевтичним носієм, таким як діоксид кремнію, крохмаль, лактоза, стеарат магнію, тальк і таке подібне. Таблетки покривають цукром, різними полімерами, або іншими придатними матеріалами, або навіть обробляють так, щоб вони мали пролонговану дію і щоб при цьому безперервно вивільнялася зазначена кількість активного інгредієнту.

Виготовлення капсули передбачає перемішування активного інгредієнту або активних інгредієнтів з розчинником і наступним включенням суміші в м'яку або тверду капсулу.

Сироп або еліксир може містити активний інгредієнт або активні інгредієнти, а також підсопідкуючу речовину, краще безкалорійну, антисептики, метилпарабен або пропілпарабен, а також ароматизатор або придатний барвник.

Порошки або гранули, які диспергуються у воді, можуть містити активний інгредієнт в суміші з диспергаторами або змочувальними речовинами або суспендуючими речовинами, наприклад, полівінілпіролідон або полівідон, а також підсопідкуючу речовину або ароматизаторами.

Для ректального вживання використовують супозиторії з сполучною речовиною, яка плавиться при ректальній температурі, наприклад, масло

какао або поліетиленгліколь.

Для парентерального вживання використовують водні суспензії, ізотонічні сольові розчини або стерильні розчини для ін'єкцій, які містять диспергатори та/або фармакологічно прийнятні розчинні речовини, наприклад, пропіленгліколь або бутіленгліколь.

Таким чином, для виготовлення водного розчину для внутрішньовенних ін'єкцій використовують сорозчинник, наприклад спирт, такий як етанол, гліколь, такий як поліетиленгліколь або пропіленгліколь, а також гідрофільну поверхнево-активну речовину, таку як полісорбат 80. Для виготовлення масляного розчину для внутрішньом'язових ін'єкцій активний інгредієнт можна розчинити тригліцеридом або гліцеролестером.

Для підшкірного вживання використовують багатощарові пластири або такі, до яких додається активний інгредієнт у формі спиртового розчину.

Активний інгредієнт може бути в формі мікрокапсул, як варіант з одним або більше носіїв або добавок.

Активний інгредієнт може бути в формі комплексного сполучення з циклодекстрином, наприклад, α -, β - або γ -циклодекстрином, 2-гідроксипропілом- β -циклодекстрином або метил- β -циклодекстрином.

Серед форм з пролонгованою дією для лікування хронічних захворювань можливо використання імплантів. Імпланти виготовляють у формі масляних суспензій мікросфер у ізотопному середовищі.

Згідно з цим винаходом кращими є оральні форми вживання.

Приклад 1

Капсула, яка містить 0.1мг(1Z, 2E)-1-(2-флуорофеніл)-3-(4-гідроксифеніл)-проп-2-ен-1-он-0-(2-диметиламіноетил)-оксиму

Сполучення А 0.118мг

Кристалізований ультратонкоподрібнений моногідрат лактози 99.132мг

Модифікований кукурудзяний крохмаль 25мг

Безводний колоїдний діоксид кремнію 0.11мг

Стеарат магнію 0.64мг

Для непрозорої білої капсули, розміром 0, максимумно 125мг

Приклад 2

Капсула, яка містить 1.0мг(1Z, 2E)-1-(2-флуорофеніл)-3-(4-гідроксифеніл)-проп-2-ен-1-он-0-(2-диметиламіноетил)-оксиму

Сполучення А 1.18мг

Кристалізований ультратонкоподрібнений моногідрат лактози 451.42мг

Модифікований кукурудзяний крохмаль 114мг

Безводний колоїдний діоксид кремнію 0.5мг

Стеарат магнію 2.9мг

Для непрозорої білої капсули, розміром 0, максимумно 570мг

Приклад 3

Капсула, яка містить 5мг(1Z, 2E)-1-(2-флуорофеніл)-3-(4-гідроксифеніл)-проп-2-ен-1-он-0-(2-диметиламіноетил)-оксиму

Сполучення А 5.9мг

Кристалізований ультратонкоподріб- 446.7мг

7	59397	8
нений моногідрат лактози		0-(2-диметиламіноетил)-оксиму
Модифікований кукурудзяний крохмаль	114мг	Сполучення А11 8мг
Безводний колоїдний діоксид кремнію	0 5мг	Кристалізований ультратонкоподрібнений моногідрат лактози440 8мг
Стеарат магнію	2 9мг	Модифікований кукурудзяний крохмаль114мг
Для непрозорої білої капсули, розміром 0, максимумно 570мг		Безводний колоїдний діоксид кремнію0 5мг
Приклад 4		Стеарат магнію2 9мг
Капсула, яка містить 10мг(1Z, 2E)-1-(2-флуорофеніл)-3-(4-гідроксифеніл)-проп-2-ен-1-он-		Для непрозорої білої капсули, розміром 0, максимумно 570мг