



(19) **UA** (11) **59 397** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 31/15, A 61P 11/00**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 99126961, 02.06.1998
(24) Дата начала действия патента: 15.09.2003
(30) Приоритет: 26.06.1997 FR 97/07998
(46) Дата публикации: 15.09.2003
(86) Заявка РСТ:
РСТ/FR98/01100, 19980602

(72) Изобретатель:
Каттлен Франсуаз, FR
(73) Патентовладелец:
САНОФИ-СЕНТЕЛЯБО, FR

(54) ПРИМЕНЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ 5HT₂ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ,
ВОЗНИКАЮЩИХ ВО СНЕ

(57) Реферат:
Изобретение относится к применению
специфического антагониста рецепторов 5HT₂
для изготовления лекарственных препаратов,
применяемых для лечения синдрома апноэ во сне.

Официальный бюлетьень "Промышленная
собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные
модели, топографии интегральных микросхем",
2003, N 9, 15.09.2003. Государственный
департамент интеллектуальной собственности
Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **59 397** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61K 31/15, A 61P 11/00**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 99126961, 02.06.1998

(24) Effective date for property rights: 15.09.2003

(30) Priority: 26.06.1997 FR 97/07998

(46) Publication date: 15.09.2003

(86) PCT application:
PCT/FR98/01100, 19980602

(72) Inventor:

Cattlen Francoise, FR

(73) Proprietor:

SANOFI-SYNTHELABO, FR

(54) **USE OF SPECIFIC ANTAGONIST OF 5HT₂ RECEPTORS FOR PREPARING MEDICINES USEFUL FOR TREATING SLEEP-DISORDERED BREATHING**

(57) Abstract:

The invention concerns the use of a specific antagonist of 5HT₂ receptors for preparing medicines useful for treating sleep-disordered breathing.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 9, 15.09.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **59 397** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 31/15, A 61P 11/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
99126961, 02.06.1998

(24) Дата набуття чинності: 15.09.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 26.06.1997 FR 97/07998

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.09.2003

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/FR98/01100, 19980602

(72) Винахідник(и):
Каттлен Франсуаз , FR

(73) Власник(и):
САНОФІ-СЕНТЕЛЯБО, FR

(54) ВИКОРИСТАННЯ СПЕЦИФІЧНОГО АНТАГОНІСТУ РЕЦЕПТОРІВ 5HT₂ ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ
МЕДИКАМЕНТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РОЗЛАДУ ДИХАННЯ УВІ СНІ

(57) Реферат:
Винахід стосується використання специфічного
антагоністу рецептору 5HT₂ для виготовлення

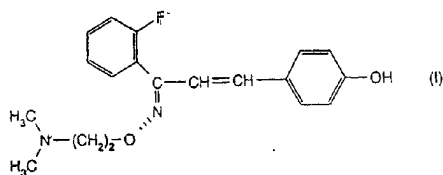
лікарських препаратів, придатних для лікування
синдрому апное увісні.

UA 59 397 C2

UA 59 397 C2

Опис винаходу

Цей винахід стосується нового використання антагоністу специфічного рецептору 5HT₂.
1-(2-флуорофеніл)-3-(4-гідроксифеніл)-проп-2-ен-1-он-0-2-диметиламіноетил-оксиму формули(1) і його фармацевтично прийнятні солі описані в EP 0 373 998 B1 як антагоністи рецептору 5HT₂:



Зокрема, досліджували фармакологічні і біохімічні властивості геміфумарату(1Z, 2E)-1-(2-флуорофеніл)-3-(4-гідроксифеніл)-проп-2-ен-1-он-0-(2-диметиламіноетил)-оксиму, відомого під кодовою назвою SR 46349 і далі позначеного як сполучення А. Сполучення А - це антагоніст специфічного рецептору 5HT₂, який не має спорідненості з рецепторами 5HT_{1A}, 5HT_{1B} і 5HT_{1D} і незначну спорідненість з рецептором 5HT_{2C}; при дослідженні на ізольованих тканинах, відсутність активності сполучення А на шлунковому дні щура показує специфічність 5HT_{1A} в порівнянні з 5HT_{1B} [M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp; Ther., 1192, 262. 2, 759 - 768]. В досліді 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 антагоністи рецептору 5HT₂ такі як рітансерін, амоксапін і ICI 169 369, модифікують структуру сну і регулюють або підвищують тривалість повільнохвильового сну [G. - Loas, L'encephale, 1991, XVII, 423 - 425].

Досліджували основні механізми, за допомогою яких серотонін модулює респіраторну активність, і було знайдено, що серед різних видів рецепторів 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 тканини новонароджених щурів, які підтипи рецептору залучені до модуляції респіраторної активності. Вони спостерігали, що попереднє введення сполучення А перешкоджає або значно знижує цервікальну тонізуючу активність, спричинену 5-гідрокситриптамінном завдяки активації спінальних рецепторів 5HT₂; таким же чином попереднє введення сполучення А затримує депресорну дію 5-гідрокситриптаміну 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 А описано використання (R)-флуоксетину для лікування різних хворобливих станів, включно з синдромом апное у сні.

В статті [M. Yoshioka et al в J. Pharmacol. Exp. Ther., 1992, 260. (2), 917 - 924] наведена фармакологічна характеристика апное, індукованого 5-НТ у щурів; доведено, що антагоністи рецептору 5-НТ, наприклад, кетансерин і метисергід, інгібують апное, індуковане 5-НТ, це свідчить про те, що апное, індуковане 5HT₂, опосередковано інгібуванням 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 рітансерин і метисергід, 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-гідрокситриптаміну спричиняє пролонговане центральне апное у сні, пов'язане з періодами активного видиху. У щурах після введення 5-гідрокситриптаміну 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 досліді 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 синдрому 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 недостатність, 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 утоми, 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 сліпим 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, утом, 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 дихання, - це кількість випадків, які трапляються протягом години. Це співвідношення отримують полісомнографічною реєстрацією параметрів дихання, тиску стравоходу і насичення оксигемоглобіном(SaO₂).

Капсулу, яка містить 5мг сполучення А, додають до вечірньої їжі кожний день протягом 14 днів. У пацієнтів спостерігають значне зменшення кількості випадків припинення(апное) 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 апное 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; внутріназальні, 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 1.0мг, 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 підсолодкуючу 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, полівінілпірролідіном або полівідоном, а також підсолодкуючою речовиною або ароматизаторами.

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

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 багат шарові пластирі 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, а-, b- або g-циклодекстрином, 2-гідроксипропілом-b-циклодекстрином або метил-b-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, максимально 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, максимально 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 ультратонкоподрібнений моногідрат лактози	446.7мг
Модифікований кукурудзяний крохмаль	114мг
Безводний колоїдний діоксид кремнію	0.5мг
Стеарат магнію	2.9мг

Для непрозорої білої капсули, розміром 0, максимально 570мг.

Приклад 4

Капсула, яка містить 10мг(1Z, 2E)-1-(2-флуорофеніл)-3-(4-гідроксифеніл)-проп-2-ен-1-он-0-(2-диметиламіноетил)-оксиму.

Сполучення А	11.8мг
Кристалізований ультратонкоподрібнений моногідрат лактози	440.8мг
Модифікований кукурудзяний крохмаль	114мг
Безводний колоїдний діоксид кремнію	0.5мг
Стеарат магнію	2.9мг

Для непрозорої білої капсули, розміром 0, максимально 570мг.

Формула винаходу

1. Використання 1-(2-флуорофеніл)-3-(4-гідроксифеніл)-проп-2-ен-1-он-0-(2-диметиламіноетил)-оксиму або однієї з його фармацевтично прийнятних солей для виготовлення лікарських препаратів, придатних для лікування синдрому апное увісні.

2. 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)-оксиму.

3. 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 використовують для виготовлення лікарських препаратів, придатних для лікування синдрому апное увісні і різкого зменшення частоти і глибини дихання.

5 4. 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)-оксиму.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 9, 15.09.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

U A 5 9 3 9 7 C 2

U A 5 9 3 9 7 C 2