



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **109551** (13) **C2**
(51) МПК
C07C 235/08 (2006.01)
A61K 31/164 (2006.01)

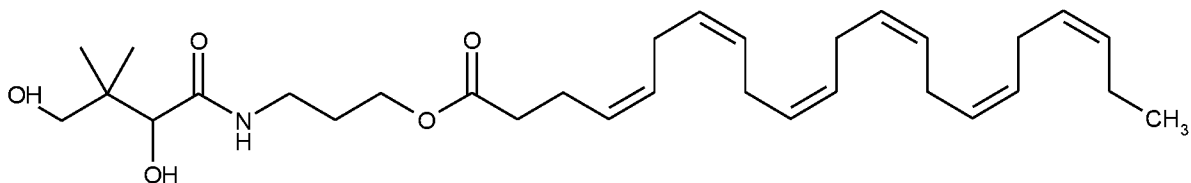
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2013 03028	(72) Винахідник(и): Лантуан-Адам Фредерік (FR), Летьєн Робер (FR), Дюпон-Пасселаж Елізабет (FR)
(22) Дата подання заявки: 11.08.2011	(73) Власник(и): ПЬСР ФАБР МЕДІКАМЕНТ, 45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne- Billancourt, France (FR)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.09.2015	(74) Представник: Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 1056560	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: GB 1 170 132 A, 12.11.1969 WO 2007/147899 A2, 27.12.2007 WO 2011/018480 A1, 17.02.2011
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 11.08.2010	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: FR	
(41) Публікація відомостей про заявку: 27.05.2013, Бюл.№ 10	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.09.2015, Бюл.№ 17	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2011/063854, 11.08.2011	

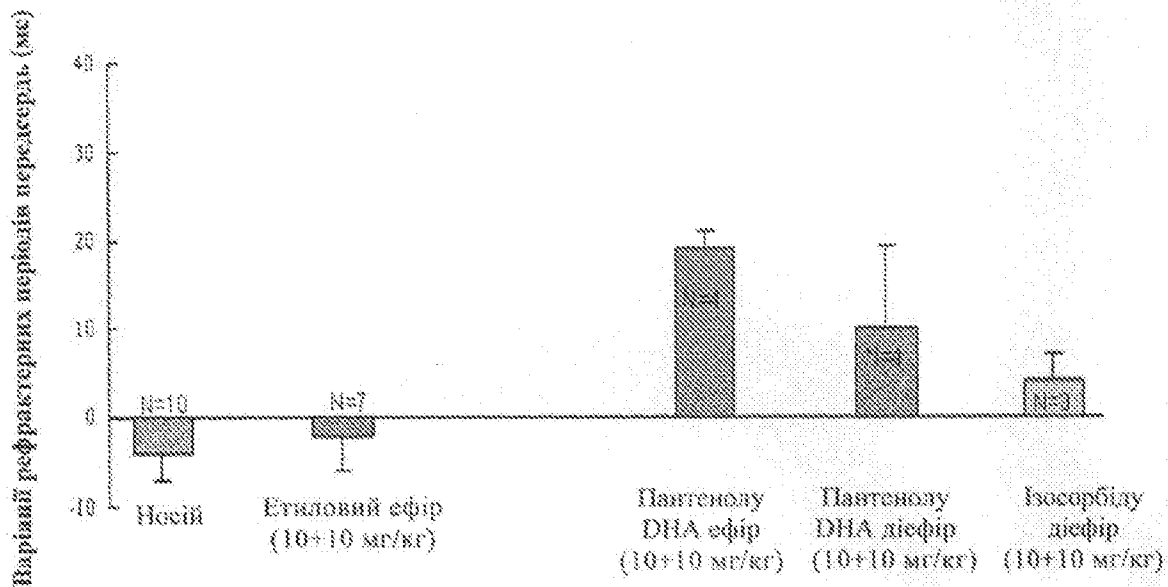
(54) ПАНТЕНОЛУ ДОКОЗАГЕКСАЕНОАТ І ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ І ПОПЕРЕДЖЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**(57)** Реферат:

Даний винахід стосується пантенолу докозагексаєноату наступної формули:



Даний винахід також стосується способу одержання зазначеної сполуки і фармацевтичної композиції, що містить дану сполуку, і застосування зазначеної сполуки для лікування або профілактики серцево-судинних захворювань, зокрема фібриляції передсердь.

UA 109551 C2



ФІГ. 1

Даний винахід відноситься до моноєфіру докозагексаєнової кислоти (DHA) з пантенолом, що має особливі властивості, що дозволяють використовувати його як ліки для лікування і попередження серцево-судинних захворювань.

5 Поліненасичені жирні кислоти з групи Omega-3, зокрема, докозагексаєнова кислота, відомі завдяки їх потенційному застосуванню в лікуванні певних серцево-судинних захворювань і в модуляції відповідних чинників ризику. Зокрема, вони відомі як лікарський засіб для лікування гіперліпідемії, гіперхолестеринемії і гіпертензії. Клінічні випробування, які проводять при використанні композицій, що містять високі концентрації етилового ефіру DHA, у пацієнтів, що перенесли інфаркт міокарда, показали ефективність цих препаратів за рахунок скорочення смертності, зокрема, випадків раптової смерті. Ці результати частково можна пояснити стабілізуючим впливом на клітинні мембрани кардіоміоцитів шлуночків, що запобігає появі злоякісної аритмії у присутності ішемічних міоцитів у пацієнтів, що перенесли інфаркт, або в експериментальних моделях, які відтворюють подібні стани.

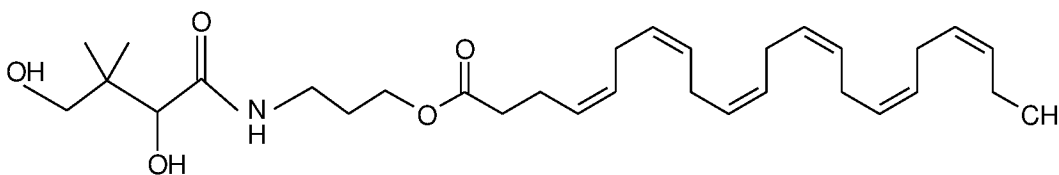
15 Більш того, з патентної заявки WO2004/047835 відомо, що етиловий ефір DHA може бути використаний для попередження розвитку фібриляції передсердь.

Крім того, WO2007/147899 описує одержання і використання певних ефірів DHA, зокрема, фармацевтичну дію одного з ефірів DHA - піридин-3-ілметилдокозагексаєноату (ефір DHA з нікотинним спиртом).

20 Однак, автори даного винаходу несподівано виявили, що моноєфір DHA з пантенолом має особливо сприятливі властивості стосовно лікування серцево-судинних захворювань.

Пантенол є спиртовим аналогом пантотенової кислоти, більш відомої як вітамін B5. В організмі пантенол перетворюється на пантотенову кислоту, яка згодом стає основною складовою сполуки "коензим А", яка представляє великий інтерес у зв'язку з клітинним метаболізмом. Дійсно, ця сполука бере участь у метаболізмі ліпідів, вуглеводів і білків. 25 Пантенол також бере участь в утворенні ацетилхоліну і стероїдів наднирниками. Також він робить внесок до детоксикації чужорідних речовин і до стійкості до інфекцій.

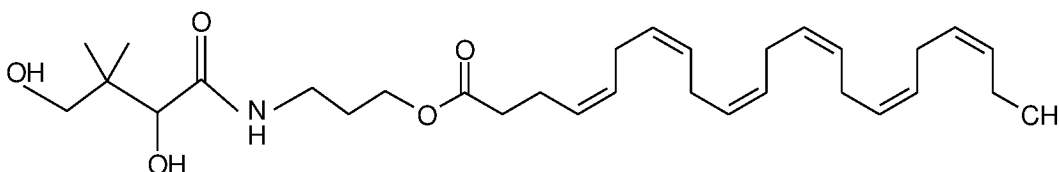
Автори даного винаходу несподівано виявили, що введення свиням пантенолу докозагексаєноату, що має наступну формулу:



30

приводить до значного збільшення тривалості рефрактерного періоду передсердь (див. Приклад 2 даного опису) у порівнянні з іншими ефірами DHA і, зокрема, у порівнянні з дієфірами DHA з пантенолом.

35 Таким чином, даний винахід відноситься до ефіру докозагексаєнової кислоти з пантенолом, або пантенолу докозагексаєноату наступної формули:



40

або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки, її енантіомеру або діастереомеру, або їх суміші, включаючи рацемічну суміш.

Іншими словами, даний винахід відноситься до (2,4-дигідрокси-3,3-диметилбутанамідо) пропілдокоза-4,7,10,13,16,19-гексаєноату або фармацевтично прийнятної солі, енантіомеру або діастереомеру цієї сполуки, або їх суміші, включаючи рацемічну суміш.

45

У контексті даного винаходу термін "енантіомери" відноситься до оптичних ізомерів, які мають однакові молекулярні формули, але розрізняються просторовою конфігурацією; вони є дзеркальним відображенням один одного і не можуть бути суміщені в просторі. Термін "діастереомери" відноситься до оптичних ізомерів, які не є дзеркальним відображенням один одного. У контексті даного винаходу, "рацемічна суміш" є еквімолярною сумішшю 50 лівообертального і правообертального енантіомерів хіральної молекули.

У контексті даного винаходу термін "фармацевтично прийнятний" відноситься до поняття, що позначає придатність для одержання фармацевтичної композиції, яка, як правило, є безпечною, нетоксичною і сприятливою в біологічному або іншому відношенні, а також є прийнятною для застосування у ветеринарії і в лікарських препаратах для людини.

5 Термін "фармацевтично прийнятні солі" сполуки відноситься до солей, які є фармацевтично прийнятними згідно з визначенням, даним вище, і мають необхідну фармакологічну активність початкової сполуки. Такі солі включають:

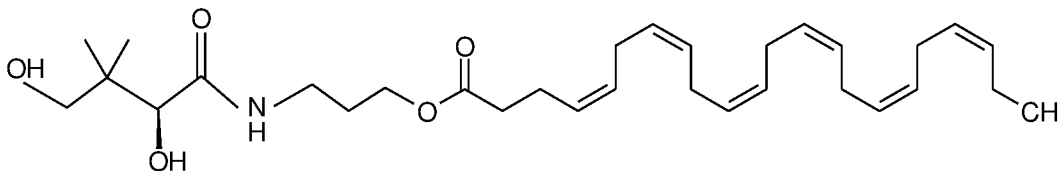
(1) Кислотно-адитивні солі, утворені з мінеральними кислотами, такими як соляна кислота, бромоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і т. п.; або утворені з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, бензолсульфонова кислота, бензойна кислота, камфорсульфонова кислота, лимонна кислота, етансульфонова кислота, фумарова кислота, глюкогоптонова кислота, глюконова кислота, глутамінова кислота, глікольова кислота, гідроксинафтоїна кислота, 2-гідроксietансульфофокислота, молочна кислота, малеїнова кислота, яблучна кислота, мигдалева кислота, метансульфофокислота, муконова кислота, 2-нафталінсульфофокислота, пропіонова кислота, саліцилова кислота, бурштинова кислота, дибензоїл-L-винна кислота, винна кислота, п-толуолсульфофокислота, триметилоцтова кислота, трифтороцтова кислота і т.п.; або

(2) Солі, які утворюються в результаті заміщення протона кислоти початкової сполуки на іон металу, наприклад, на іон лужного металу, іон лужноземельного металу, або іон алюмінію; або в результаті координаційного приєднання органічної або неорганічної основи. Прийнятні органічні основи включають діетаноламін, етаноламін, N-метилглюкамін, триетаноламін, трометамін і т.п. Прийнятні неорганічні основи включають гідроксид алюмінію, гідроксид кальцію, гідроксид калію, карбонат натрію і гідроксид натрію.

Кращими фармацевтично прийнятними солями є солі, утворені з соляної кислоти, трифтороцтової кислоти, дибензоїл-L-винної кислоти та фосфорної кислоти.

Необхідно розуміти, що всі згадки фармацевтично прийнятних солей включають форми з додаванням розчинника (сольвати) або кристалічні форми (поліморфи), як визначено в даному винаході, а також кислотно-адитивні солі.

В одному з варіантів здійснення ефіру даного винаходу є докозагексаєноатом пантенолу, або "DNA ефіром D-пантенолу" наступної формули A:



35 або фармацевтично прийнятною сіллю зазначеної сполуки, її енантіомером або діастереомером, або їх сумішшю, включаючи рацемічну суміш.

Спосіб синтезу даної сполуки запропонований у прикладі 1 даного винаходу.

Даний винахід також відноситься до способу одержання ефіру пантенолу даного винаходу за допомогою етерифікації докозагексаєнової кислоти з пантенолом, наприклад з D-пантенолом, що включає наступні стадії:

40 а) Вибірковий захист двох функціональних OH-груп пантенолу, зокрема D-пантенолу, за допомогою O-захисних груп, краще триметилхлорсилану,

б) Етерифікація незахищеної функціональної OH-групи за допомогою реакції з DNA у присутності 1-[(1H-імідазол-1-іл)карбоніл]-1H-імідазолу і N,N-диметилпіридин-4-аміну,

с) Депротекція двох захищених функціональних OH-груп.

45 Стадія депротекції с) широко відома фахівцям даної області техніки і може бути проведена, наприклад, у метанолі і п-толуолсульфофокислоті у разі, коли як O-захисна група використовується триметилхлорсилан.

У контексті даного винаходу термін "O-захисна група" відноситься до будь-якого замісника, який захищає гідроксильну групу від небажаних реакцій під час одержання моноєфіру, такого як O-захисні групи, описані у Greene, "Захисні групи в органічному синтезі" (John Wiley & Sons, New York (1981)) і Harrison et al. "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1 to 8 (J. Wiley & Sons, 1971 to 1996).

55 Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що містить DNA ефір пантенолу даного винаходу, наприклад DNA ефір D-пантенолу формули A даного винаходу, і, принаймні, один фармацевтично прийнятний ексципієнт.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть бути приготовані для введення ссавцям, включаючи людину. Дозування варіюють залежно від схеми лікування і конкретного захворювання. Ці композиції готують так, щоб вони вводилися перорально, під'язиково, підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, трансдермально або ректально. У цих випадках активний інгредієнт може бути введений тваринам і людині у вигляді одиничних дозованих форм, у суміші з традиційними фармацевтичними ексципієнтами. Відповідні одиничні дозовані форми для введення включають пероральні лікарські форми, такі як таблетки, желатинові капсули, порошки, гранули і розчини або суспензії для перорального прийому, форми для під'язикового і букального введення, лікарські форми для підшкірного, місцевого, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, інтраназального або внутрішньоочного введення, а також лікарські форми для ректального введення.

У разі, коли тверду композицію одержують у формі таблеток, основний активний інгредієнт змішують з фармацевтичним носієм таким, як желатин, крохмаль, лактоза, стеарат магнію, тальк, гуміарабік, кремнезем або їх аналоги. Таблетки можуть бути покриті цукрозою або іншими відповідними матеріалами, або вони можуть бути оброблені так, щоб одержати таблетки із сповільненою або пролонгованою дією, а також таблетки з безперервним вивільненням заданої кількості активного інгредієнта.

Препарати у формі желатинових капсул одержують при змішуванні активного інгредієнта з розчинником, після чого одержану суміш виливають у м'які або тверді желатинові капсули.

Препарат у формі сиропу або еліксиру може містити суміш активного інгредієнта з підсолоджувачем, антисептиком, а також ароматизатором і відповідним фарбником.

Порошки або гранули, які можуть бути дисперговані у воді, можуть містити суміш активного інгредієнта з диспергуючими речовинами, зволожувачами або суспендуючими речовинами, а також регуляторами смаку або підсолоджувачами.

Супозиторії, приготовані за допомогою зв'язуючої речовини, наприклад такої, як какао-масло або поліетіленгліколь, яка плавиться при ректальній температурі, використовуються для ректального введення.

Водні суспензії, ізотонічні сольові розчини або стерильні розчини для ін'єкцій, що містять фармакологічно сумісні диспергуючі речовини та/або зволожувачі, можуть бути використані для парентерального (внутрішньовенного, внутрішньом'язового, і т.д.), інтраназального або внутрішньоочного введення.

Активний інгредієнт може бути також приготований у формі мікрокапсул, можливо з однією або більше додатковими речовинами.

Краще, фармацевтична композиція даного винаходу призначена для перорального або внутрішньовенного введення, краще для внутрішньовенного введення у разі постінфарктного лікування.

У цьому випадку фармацевтична композиція краще містить поліоксиетиленову жирну кислоту, таку як Solutol HS 15, і, принаймні, одну похідну фосфоліпіду, таку як приведено в заявці FR0955612.

Фармацевтична композиція даного винаходу може включати інші активні інгредієнти, які дозволяють одержати додатковий, а можливо і синергічний ефект.

Даний винахід також відноситься до ефірів докозагексаєнної кислоти даного винаходу, тобто пантенолу докозагексаєнної кислоти, і, зокрема, пантенолу докозагексаєнної кислоти формули А, або фармацевтичній композиції даного винаходу для її застосування як лікарського засобу.

Даний винахід також відноситься до ефірів докозагексаєнної кислоти даного винаходу, тобто пантенолу докозагексаєнної кислоти, і, зокрема, пантенолу докозагексаєнної кислоти формули А, або фармацевтичній композиції даного винаходу для її застосування як лікарського засобу, призначеного для попередження та/або лікування серцево-судинних захворювань, краще вибраних з аритмії передсердь та/або шлуночків, тахікардії та/або фібриляції; для попередження та/або лікування захворювань, викликаних дефектами в електричній провідності клітин міокарда; для попередження та/або лікування множинних чинників ризику серцево-судинних захворювань, краще вибраних з гіпергліцеридемії, гіперхолестеринемії, гіпертензії, а саме артеріальної гіпертензії, зокрема артеріальної рефрактерної гіпертензії, гіперліпідемії, дисліпідемії, краще змішаної дисліпідемії, та/або гіперактивності чинника VII системи згортання крові; для лікування та/або первинного або вторинного попередження серцево-судинних захворювань в результаті аритмії передсердь та/або шлуночків, тахікардії та/або фібриляції, та/або дефектів електричної провідності, викликаних інфарктом міокарда, переважно раптовою смертю; та/або для постінфарктного лікування.

Іншими словами, даний винахід відноситься до ефіру докозагексаєнної кислоти даного винаходу, тобто пантенолу докозагексаєнної кислоти, і, зокрема, пантенолу докозагексаєнної кислоти

формули А, або фармацевтичної композиції даного винаходу для застосування при профілактиці та/або лікуванні захворювань, зазначених вище.

Краще, даний винахід відноситься до ефіру докозагексаєнової кислоти даного винаходу, тобто пантенолу докозагексаєноату, зокрема пантенолу докозагексаєноату формули А, або фармацевтичної композиції даного винаходу, для застосування як лікарський засіб, призначений для профілактики та/або лікування фібриляції передсердь.

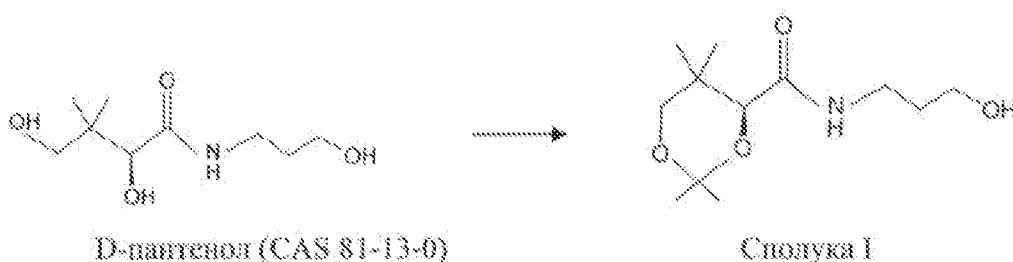
Суть даного винаходу розкривається краще за допомогою фігури і прикладів, які наведені нижче.

На Фіг. 1 представлені варіації рефрактерних періодів *in vivo* після введення носія, або етилового ефіру DHA, порівняно з пантенолу докозагексаєноатом даного винаходу, діефіру пантенолу і DHA, а також діефіру ізосорбиду і DHA, згідно з протоколом, описаним нижче в прикладі 2.

Наступні приклади ілюструють даний винахід, не обмежуючи його об'єму.

Приклад 1: Синтез пантенолу докозагексаєноату формули А

1. Синтез проміжної сполуки I, одержаної з пантенолу (захист спиртових функціональних груп на лівій стороні молекули пантенолу)



Синтез даної сполуки проводили у тригорлій колбі, об'ємом 2000 мл, яку очищали і витримували в атмосфері азоту.

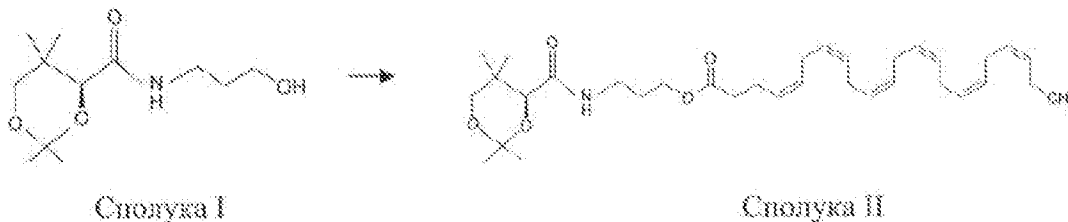
До розчину (2R)-2,4-дигідрокси-N-(3-гідроксипропіл)-3,3-диметилбутанаміду (D-пантенол, 100 г, 0.488 моль, 1.00 екв.) у ацетоні (1 л) додавали 120 мл триметилхлорсилану (TMCS) по краплинах при перемішуванні за температури 10-15 °С.

Одержаний розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі, а рН розчину доводили до 7 за допомогою триетиламіну. Далі одержаний розчин концентрували під вакуумом, і залишок наносили на колонку з силікагелем і сумішшю петролейного ефіру і ацетону (5.5:1).

В результаті було одержано 65 г (54 %) (4R)-N-(3-гідроксипропіл)-2,2,5,5-тетраметил-1,3-діоксан-4-карбоксаміду (сполука I) у вигляді білої твердої речовини.

LC-MS сполуки I: (ES, m/z):268 [M+Na]⁺, 513 [2M+Na]⁺

2. Синтез проміжної сполуки II=DHA ефіру сполуки I



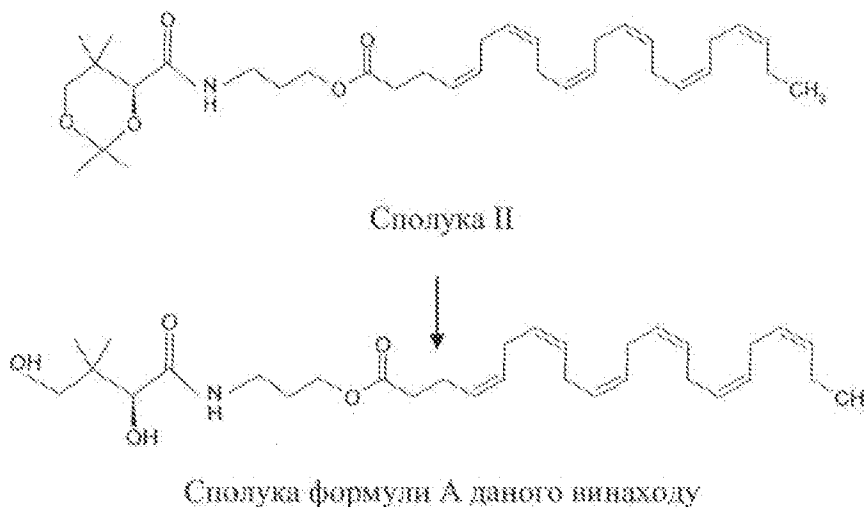
Синтез даної сполуки проводили у тригорлій колбі, об'ємом 1 л, яку очищали і витримували в інертній атмосфері аргону, а потім у неї поміщали розчин (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-докоза-4,7,10,13,16,19-гексаєнової кислоти (CAS 6217-54-5) (70 г, 0.213 моль, 1.00 екв.), 1'-[1H-імідазол-1-іл]карбоніл]-1H-імідазолу (51.9 г, 0.320 моль, 1.50 екв.), N,N-диметилпіридин-4-аміну (31.2 г, 0.256 моль, 1.2 екв.) і (4R)-N-3-гідроксипропіл-2,2,5,5-тетраметил-1,3-діоксан-4-карбоксаміду (сполука I) (62.7 г, 0.256 моль, 1.20 екв.) у дихлорметані (600 мл).

Одержаний розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім розбавляли 200 мл дихлорметану. Далі одержаний розчин промивали 2 × 100 мл води. Органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок наносили на колонку з силікагелем і елюювали за допомогою суміші петролейного ефіру і ацетону (40:1-20:1). В результаті був одержаний 71.0 г (60 %) 3-[[[4R)-2,2,5,5-

тетраметил-1,3-діоксан-4-іл]формамідо}пропіл(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-докоза-4,7,10,13,16,19-гексаєноату (сполука II) у вигляді безбарвної твердої речовини.

3. Синтез пантенолу докозагексаєноату даного винаходу (депротекція спиртової функціональної групи)

5



Синтез сполуки даного винаходу проводили у тригорлій колбі, об'ємом 1 л, яку очищали і витримували в інертній атмосфері аргону, в яку поміщали розчин 3-[[[(4R)-2,2,5,5-тетраметил-1,3-діоксан-4-іл]формамідо}пропіл(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-докоза-4,7,10,13,16,19-гексаєноату (сполука II) (71 г, 0.128 моль, 1.00 екв.) у метанолі (710 мл) і п-толуолсульфоїслоті (0.972 г, 5.12 ммоль, 0.04 екв.).

Далі одержаний розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Залишок наносили на колонку з силікагелем і сумішшю гексан:ацетон (8:1-3:1).

Було одержано 51.9г (79 %) 3-[(2R)-2,4-дигідрокси-3,3-диметилбутанамідо]пропіл(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-докоза-4,7,10,13,16,19-гексаєноату (сполука формули А) у вигляді жовтого масла.

LC-MS сполуки формули А: (ES, m/z): 516 [M+H]⁺, 538 [M+Na]⁺

UPLC сполуки формули А:

- Колонка: Waters X-bridge C18, 3.5 мкм, 2.1*50 мм

- Рухома фаза В: метанол

- Рухома фаза А: вода/0.05 % ТФУ

- Градієнт: від 15 % до 100 % фази В протягом 2.3 хвилин, 100 % фази В протягом 1.2 хвилини, від 100 % до 15 % фази В протягом 0.1 хвилини, потім зупинка.

- Швидкість потоку: 1.0 мл/хв

Хіральна ВЕРХ сполуки формули А: ee%=98.1 %

- Колонка: Chiralpak IA, 0.46*25 см, 5 мкм

- Рухома фаза: гексан:етанол (96:4)

- Швидкість потоку: 1.5 мл/хв

¹H-NMR сполуки формули А: (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 0.92-0.99 (m, 9H), 1.83-1.90 (m, 2H), 2.07-2.09 (m, 2H), 2.39-2.4 (m, 4H), 2.82-2.85 (m, 10H), 3.31-3.41 (m, 2H), 3.49-3.56 (m, 2H), 4.04 (s, 1H), 4.14-4.17 (t, J=6.0 Hz, 2H), 5.29-5.42 (m, 12H), 7.02 (s, 1H).

Приклад 2: Вплив пантенолу докозагексаєноату формули А даного винаходу на рефрактерний період у свині

Сприятливий ефект пантенолу докозагексаєноату формули А при лікуванні серцево-судинних захворювань був продемонстрований за допомогою вимірювання рефрактерного періоду передсердь. Відомо, що збільшення тривалості цього параметра приводить до ослаблення нападу аритмії і скорочення її тривалості, зокрема це було показано для фібриляції передсердь (Attuel et al., 1982; Wijffels et al., 1995).

У експерименті використовували самців свиней Landrace (20-25 кг). Анестезію проводили за допомогою ізофлюрану (0.5-3 % дихального об'єму легенів). Частоту дихання і дихальний об'єм легенів регулювали так, щоб рівень газів у крові не перевищував фізіологічних норм.

У лівій частині грудної клітки, в четвертій міжреберній області проводили торакотомію з подальшим розтином перикарду. Катетери з поліетилену вводили в найближчу грудну артерію для вимірювання артеріального тиску під час експерименту і в ліву підшкірну вену стегна для введення активних продуктів і контрольного носія.

5 Електрокардіограму передсердь (ECG) безперервно записували, при цьому три електрода помістили в епікард і закріпили їх накладанням швів, а четвертий використовували як масу, помістивши його в грудні м'язи. Таким чином, використання ECG дозволило одержати інформацію про активність передсердь. Два біполярних електрода також помістили в ліві передсердя з інтервалом у 0.3 см і закріпили їх рибальськими гачками. Електричну стимуляцію виконували за допомогою стимулятора (DS 8000, WPI).

10 Після операції тварини відновлювалися протягом певного часу (гемодинамічні параметри і рівень газів у крові стабілізувалися і нормалізувалися), після чого почали проводити визначення рефрактерного періоду у тварин, які одержували активний агент або контрольний носій.

15 Ряд безперервних стимулів (S1) ініціювали при відносно низькій напрузі (0.1 V), яка не достатня для стимуляції серця, а потім напругу поступово підвищували з кроком 0.1 V для того, щоб знайти порогове значення стимуляції, яке дозволило стежити за фіксованою частотою. Пошук цього порогового значення здійснювали для кожної частоти стимуляції.

20 Використовували дві основні тривалості циклу (BCL) - 400 мс і 500 мс. Після досягнення порогового значення стимуляція S1 (послідовність з 10 стимулів) була у два рази більше, а додатковий стимул S2 був у чотири рази більше, ніж порогове значення напруги. Кожні 10 стимулів S1 ініціювали додатковий стимул S2 під час рефрактерного періоду (тобто, 80 мс після останнього S1, рефрактерний період теоретично триває, принаймні, 100 мс), і потім, кожні 10 стимулів S1 ініціювали додатковий стимул після останнього стимулу S1 (збільшення на 5 одиниць через кожні 5 мс), поки не було збуджено серцебиття.

25 Найбільш тривалий інтервал без специфічної відповіді на S2 є рефрактерним періодом передсердь (Wirth et al., 2003).

Пантенолу докозагексаєноат формули А розчиняли у диметилацетаміді (DMA) і Cremophor® ELP (30/70), розбавленому на 1/4 у 5 %-ному розчині глюкози. 5 %-ний розчин глюкози можна додавати після обробки ультразвуком.

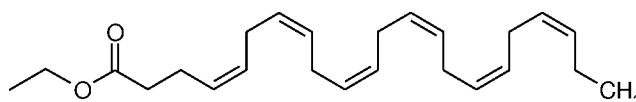
30 Пантенолу докозагексаєноат формули А (кількість: 10+10 мг/кг, n=4) вводили у вигляді болюса протягом 1 хвилини, а потім дозволяли йому дифундувати протягом 40 хвилин.

Носій складається з диметилацетаміду (DMA) і Cremophor® ELP (30/70), розбавленого на 1/4 у 5 %-ному розчині глюкози.

Носій вводили тим самим способом, що й активний агент.

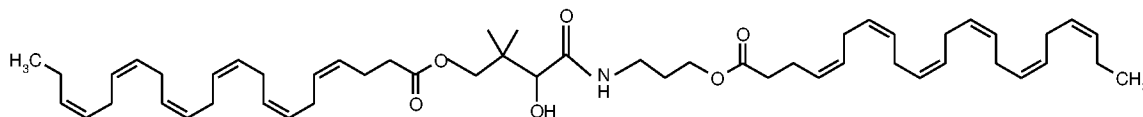
35 Пантенолу діефір, ізосорбїду діефір і етиловий ефір готували і вводили тим самим способом, що і пантенолу докозагексаєноат формули А.

Етиловим ефіром є етиловий ефір DHA наступної формули:



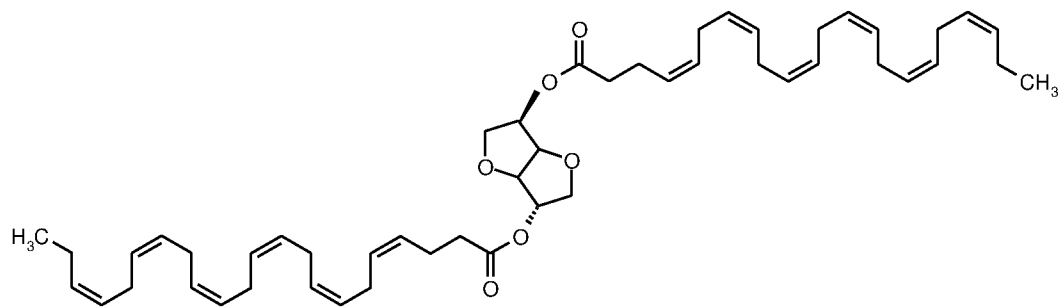
40

Пантенолу діефір має наступну формулу:



45

Ізосорбїду діефір має наступну формулу:



Результати представлені на Фіг. 1. На цій фігурі наведені варіації рефрактерних періодів *in vivo* після введення носія у порівнянні з пантенолу докозагексаєноатом формули А відповідно до способу, описаного вище.

Результати, представлені на Фіг. 1, показують, що пантенолу докозагексаєноат формули А значно збільшує рефрактерні періоди передсердь (ARPs) у експериментальних тварин. Внутрішньовенне введення 10 мг/кг + 10 мг/кг пантенолу докозагексаєноату формули А дійсно збільшує ARPs на 19 ± 2 мс ($n=4$, $p < 0.001$), тоді як плацебо взагалі не надає ніякого ефекту (-4 ± 3 мс, $n=10$, NS).

Крім того, несподівано виявили, що пантенолу докозагексаєноат формули А значно активніший, ніж пантенолу дієфір (незважаючи на наявність двох молекул ДНА в одній молекулі дієфіру), що посилює значущість сполуки даного винаходу.

Таким чином, введення пантенолу докозагексаєноату формули А збільшує рефрактерний період передсердь у експериментальних тварин, і тому може бути використаний для зменшення аритмії, наприклад, тривалості та/або частоти фібриляції передсердь (Attuel et al., 1982; Wijffels et al., 1995).

Джерела інформації:

Attuel et al., Failure in the rate adaptation of the atrial refractory period: its relationship to vulnerability, *Int J Cardiol.* 1982; 2(2): 179-97.

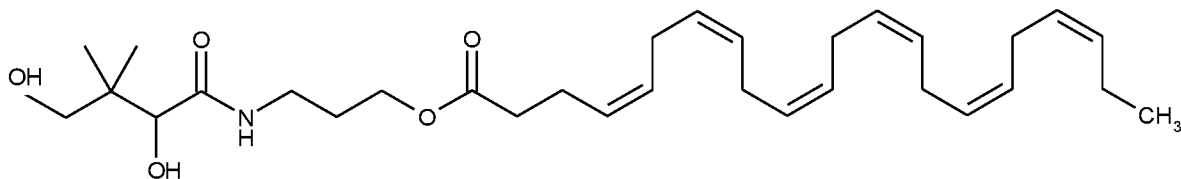
Harrison et al. "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1 to 8 (J. Wiley & Sons, 1971 to 1996).

Wijffels et al., Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation.* 1995 Oct. 1; 92(7): 1954-68.

Wirth KJ et al.; Atrial effects of the novel K(+)-channel-blocker AVE0118 in anesthetized pigs. *Cardiovasc Res.* 2003 Nov. 1; 60(2): 298-306.

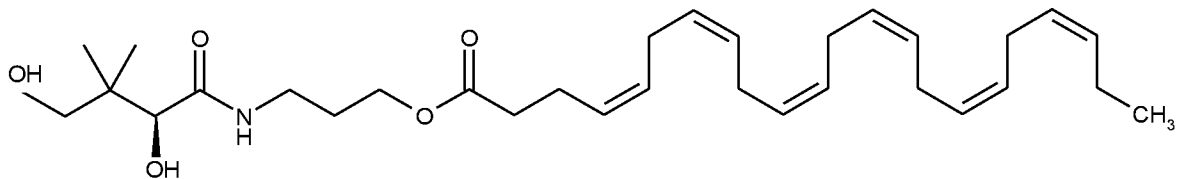
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Ефір докозагексаєнової кислоти з пантенолом формули:



або його фармацевтично прийнятна сіль, енантіомер або діастереомер, або їх суміш, включаючи рацемічну суміш.

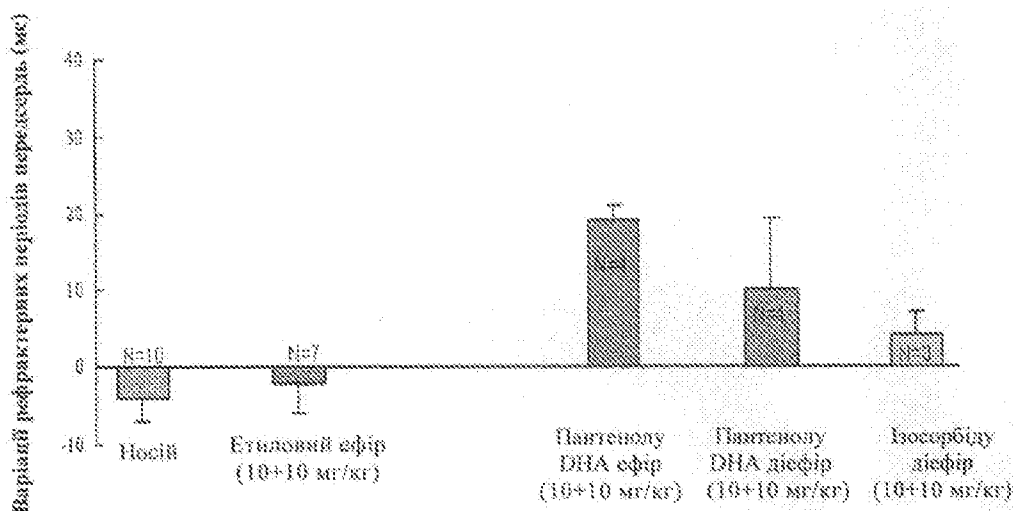
2. Ефір за п. 1 формули А:



3. Ефір за п. 1 або п. 2 для застосування як лікарського засобу.

4. Ефір за п. 1 або п. 2 для застосування при профілактиці та/або лікуванні серцево-судинних захворювань, вибраних з: аритмії передсердь та/або шлуночків, тахікардії та/або фібриляції; при профілактиці та/або лікуванні захворювань, викликаних дефектами електричної провідності клітин міокарда; при профілактиці та/або лікуванні множинних чинників ризику серцево-

- судинних захворювань, вибраних з: гіпертригліцеридемії, гіперхолестеринемії, гіпертензії, зокрема артеріальної рефрактерної гіпертензії, гіперліпідемії, дисліпідемії, краще змішаної дисліпідемії; або при первинній або вторинній профілактиці та/або лікуванні серцево-судинних захворювань, що виникли в результаті аритмії передсердь та/або шлуночків, тахікардії, фібриляції та/або дефектів електричної провідності, викликаних інфарктом міокарда, переважно раптовою смертю; та/або при постінфарктному лікуванні.
5. Ефір за п. 4, для застосування при профілактиці та/або лікуванні фібриляції передсердь.
6. Фармацевтична композиція, що містить ефір за п. 1 або п. 2 і фармацевтично прийнятний ексципієнт.
7. Композиція за п. 6 для застосування при профілактиці та/або лікуванні серцево-судинних захворювань, вибраних з: аритмії передсердь та/або шлуночків, тахікардії та/або фібриляції; при профілактиці та/або лікуванні захворювань, викликаних дефектами електричної провідності клітин міокарда; при профілактиці та/або лікуванні множинних чинників ризику серцево-судинних захворювань, вибраних з: гіпертригліцеридемії, гіперхолестеринемії, гіпертензії, зокрема артеріальної рефрактерної гіпертензії, гіперліпідемії, дисліпідемії, краще змішаної дисліпідемії; або при первинній або вторинній профілактиці та/або лікуванні серцево-судинних захворювань, що виникли в результаті аритмії передсердь та/або шлуночків, тахікардії, фібриляції та/або дефектів електричної провідності, викликаних інфарктом міокарда, переважно раптовою смертю; та/або при постінфарктному лікуванні.
8. Спосіб одержання ефіру за п. 1 або п. 2, в якому здійснюють наступні стадії:
- вибірковий захист двох функціональних ОН-груп пантенолу або D-пантенолу за допомогою О-захисних груп, краще триметилхлорсилану,
 - етерифікацію незахищених функціональних ОН-груп DHA у присутності 1-[(1H-імідазол-1-іл)карбоніл]-1H-імідазолу і N,N-диметилпіридин-4-аміну,
 - депротекцію двох захищених функціональних ОН-груп.



ФІГ. 1

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601