



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0024512

(51)⁷ A61K 31/4045; A61K 45/06; A61P 9/04; (13) B
A61K 31/55

(21) 1-2013-00135

(22) 14/06/2011

(86) PCT/FR2011/000345 14/06/2011

(87) WO2011/157908 22/12/2011

(30) 1002525 15/06/2010 FR

(45) 27/07/2020 388

(43) 25/04/2013 301A

(73) LES LABORATOIRES SERVIER (FR)

35, rue de Verdun, 92284 Suresnes Cedex, France

(72) Christan THUILLEZ (FR); Paulus MULDER (FR); Jean-Paul VILAINE (FR); Marie-Dominique FRATACCI (FR); Guy LEREBOURS-PIGEONNIERE (FR); Luc FELDMANN (FR); Jérôme ROUSSEL (FR).

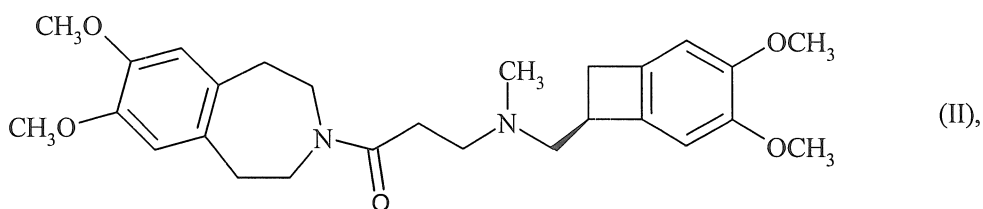
(74) Công ty TNHH Lê & Lê (LE & LE)

(54) HỖN HỢP CHỨA N- $\{[(7S)-3,4\text{-DIMETOXYBIXYCLO}[4.2.0]\text{OCTA-1,3,5-TRIEEN-7-YL}\}\text{METYL}\}$ -3-(7,8-DIMETOXY-1,2,4,5-TETRAHYDRO-3H-3-BENZAZEPIN-3-YL)-N-METYL-3-OXO-1-PROPANAMIN VÀ PERINDOPRIL

(57) Sáng chế đề cập đến hỗn hợp chứa N- $\{[(7S)-3,4\text{-dimetoxibixyclo}[4.2.0]\text{octa-1,3,5-trien-7-yl}\}\text{metyl}\}$ -3-(7,8-dimetoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-yl)-N-metyl-3-oxo-1-propanamin, và perindopril được sử dụng trong việc tạo ra các loại thuốc dùng để điều trị bệnh suy tim, đặc biệt hơn là bệnh suy tim có chức năng tâm thu bảo trì.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hỗn hợp chứa *N*-{[(7*S*)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]metyl}-3-(7,8-dimethoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepin-3-yl)-*N*-metyl-3-oxo-1-propanamin có công thức (II)



và các muối cộng của nó với một axit được dùng, các hydrat và các dạng tinh thể của chúng, và perindopril.

Hỗn hợp này có thể sử dụng để làm thuốc trong điều trị bệnh suy tim, đặc biệt hơn là bệnh suy tim với chức năng tâm thu bảo trì.

Trong số các axit được dùng, có thể đề cập đến, mà không bao gồm bất kỳ giới hạn nào, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulphuric, axit phosphoric, axit axetic, axit trifloaxetic, axit lactic, axit pyruvic, axit malonic, axit succinic, axit glutaric, axit fumaric, axit tartaric, axit maleic, axit xitric, axit ascorbic, axit oxalic, axit metansulphonic, axit benzensulphonic, axit camphoric, axit pamoic và axit 1,5-naphtalendisulphonic.

Các chất ức chế chọn lọc và đặc hiệu dòng I_f nút xoang, và đặc biệt hơn là *N*-{[(7*S*)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]metyl}-3-(7,8-dimethoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepin-3-yl)-*N*-metyl-3-oxo-1-propanamin, và các muối cộng của nó với một axit được dùng, và đặc biệt hơn là hydroclorua của nó và fumarat của nó, các hydrat và các dạng tinh thể của chúng, có các tính chất rất có giá trị được

lý và trị liệu, đặc biệt là các tính chất điều nhịp giảm (giảm số lần đập của tim), làm cho các hợp chất này có tác dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa, hoặc cải thiện việc chẩn đoán các bệnh tim mạch khác nhau có liên quan tới chứng thiếu máu cục bộ cơ tim như là chứng đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim và các rối loạn nhịp có liên quan, và cũng có tác dụng trong các bệnh lý khác bao gồm các chứng rối loạn nhịp, đặc biệt là rối loạn nhịp trên tâm thất, và trong bệnh suy tim mạn tính.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Quy trình điều chế và sử dụng trong trị liệu của *N*-{[(7*S*)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methyl}-3-(7,8-dimethoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepin-3-yl)-*N*-methyl-3-oxo-1-propanamin và các muối cộng của nó với một axit được dùng, đặc biệt hơn là hydroclorua và fumarat của nó, được mô tả trong bản mô tả sáng chế châu Âu EP 2 036 892.

Perindopril là chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin.

Các chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin là một trong những nhóm trị liệu quan trọng trong điều trị chứng tăng huyết áp động mạch. Chúng hoạt động chủ yếu bằng cách ức chế sự tổng hợp angiotensin II và ngăn chặn sự phân hủy của bradykinin.

Ngoài việc hạ thấp áp lực động mạch, chúng còn được chứng minh là làm cải thiện tỉ lệ mắc bệnh (nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não) và tỉ lệ tử vong do bệnh tim mạch của những bệnh nhân cao huyết áp, các bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường và các bệnh nhân mắc bệnh mạch vành từ trước.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hỗn hợp chứa *N*-{[(7*S*)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methyl}-3-(7,8-dimethoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepin-3-yl)-*N*-methyl-3-oxo-1-propanamin, và perindopril có các

tính chất có giá trị cho phép sử dụng nó trong điều trị bệnh suy tim, đặc biệt hơn là bệnh suy tim với chức năng tâm thu bảo trì.

Suy tim do rối loạn chức năng tâm thu của tâm thất trái không phải là dạng duy nhất của bệnh suy tim. Thông thường, các bệnh nhân suy tim có phân số tổng máu lớn hơn 40%. Tỷ lệ mắc bệnh suy tim được đề cập đến như "suy tim tâm trương" (hoặc là "suy tim với chức năng tâm thu bảo trì") tăng lên theo độ tuổi. Hiện nay chiếm khoảng 30 đến 40% các ca nhập viện vì bệnh suy tim và, ở sau tuổi 80, tần xuất của nó vượt quá con số đó về bệnh suy tim do rối loạn chức năng tâm thu. Bệnh suy tim tâm trương thường đặc trưng cho cả sự giãn nở tâm thất kéo dài và sự giảm khả năng căng phòng của buồng tâm thất trái. Những nguyên nhân cơ bản là chứng thiếu máu cục bộ, tăng huyết áp và bệnh tim ở những bệnh nhân cao tuổi. Các yếu tố dẫn đến bệnh là tuổi tác, giới tính (nữ), bệnh tiểu đường, béo phì và tăng huyết áp động mạch. Sự tái tạo đồng tâm của tâm thất trái, có hoặc không có chứng phì đại, luôn làm phát sinh sự phá vỡ chức năng tâm trương. Trong hầu hết các trường hợp, nhân tố kích hoạt được tìm thấy là nguyên nhân của cơn xung huyết. Tần xuất mắc bệnh suy tim "tâm trương" tăng lên theo độ tuổi. Tính năng và sự phức tạp còn lại trong sinh lý bệnh học của nó được hiểu rõ hơn bởi các thầy thuốc lâm sàng.

Cho đến nay, không có phương pháp điều trị nào được chứng minh là hiệu quả trong bệnh lý này, tỉ lệ tử vong (50% sau 4 năm) của bệnh lý này tương ứng với tỉ lệ tử vong của bệnh suy tim tâm thu.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 : biểu đồ thể hiện sự phụ thuộc số lần đập của tim vào các hợp chất được dùng để điều trị trên động vật thí nghiệm;

FIG. 2 : biểu đồ thể hiện sự phụ thuộc phân suất rút ngắn thất trái và số lần đập của tim vào các hợp chất được dùng để điều trị trên động vật thí nghiệm;

FIG. 3: biểu đồ thể hiện sự biến đổi các thông số tâm thu và tâm trương các hợp chất được dùng để điều trị trên động vật thí nghiệm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Người nộp đơn đã phát hiện ra rằng việc sử dụng hỗn hợp chứa *N*-{[(7*S*)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]metyl}-3-(7,8-dimethoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepin-3-yl)-*N*-metyl-3-oxo-1-propanamin, và perindopril cho phép thu được các tác dụng dược lý cao hơn so với tác dụng dược lý khi sử dụng hoặc một mình *N*-{[(7*S*)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]metyl}-3-(7,8-dimethoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepin-3-yl)-*N*-metyl-3-oxo-1-propanamin hoặc một mình perindopril. Việc sử dụng hỗn hợp chứa *N*-{[(7*S*)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]metyl}-3-(7,8-dimethoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepin-3-yl)-*N*-metyl-3-oxo-1-propanamin, và perindopril hơn nữa còn cho phép các thông số sinh lý quan sát được quay trở lại các giá trị rất gần với các giá trị bình thường. Những quan sát này cho phép dự kiến sử dụng hỗn hợp chứa *N*-{[(7*S*)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]metyl}-3-(7,8-dimethoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepin-3-yl)-*N*-metyl-3-oxo-1-propanamin, và perindopril trong điều trị bệnh suy tim, đặc biệt hơn là bệnh suy tim có chức năng tâm thu bảo trì.

N-{[(7*S*)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]metyl}-3-(7,8-dimethoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepin-3-yl)-*N*-metyl-3-oxo-1-propanamin tốt hơn là được sử dụng ở dạng hydroclorua hoặc fumarat của nó hoặc một trong các hydrat hoặc các dạng tinh thể của chúng.

Perindopril có thể được sử dụng ở dạng các muối cộng của nó với một axit hoặc bazơ được dùng, các hydrat và các dạng tinh thể của chúng, đặc biệt hơn là các muối *tert*-butylamin hoặc arginin của nó, các hydrat và các dạng tinh thể của chúng.

Đặc biệt hơn, sáng chế cũng đề cập đến *N*-{[(7*S*)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]metyl}-3-(7,8-dimethoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepin-3-yl)-*N*-metyl-3-oxo-1-propanamin, hoặc một trong các muối cộng của nó với một axit được dùng, các hydrat hoặc các dạng tinh thể của chúng, và perindopril, hoặc một trong các muối cộng của nó với một bazơ được dùng,

và đặc biệt hơn là các muối *tert*-butylamin hoặc arginin của nó, các hydrat và các dạng tinh thể của chúng.

Liều lượng hữu dụng thay đổi theo giới tính, độ tuổi và trọng lượng của bệnh nhân, phương thức cấp thuốc, bản chất của sự rối loạn và của bất kỳ phương pháp điều trị nào được kết hợp.

Liều lượng của N-{[(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methyl}-3-(7,8-dimethoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-yl)-N-methyl-3-oxo-1-propanamin (sau đây gọi là hợp chất A) có thể thay đổi từ 5 đến 100mg mỗi ngày.

Liều lượng hằng ngày của perindopril sẽ tốt hơn khi nằm toàn bộ trong khoảng từ 1 đến 10 mg.

Các dược phẩm có thể được sử dụng là các dược phẩm phù hợp để dùng theo đường miệng, đường ngoài tiêu hóa hoặc đường mũi, các viên nén, viên bao đường, viên ngậm dưới lưỡi, viên nang, viên thuốc hình thoi, viên thuốc đạn, kem, thuốc mỡ, các loại gel dùng bôi trên da v.v. và các dược phẩm có sự giải phóng có lập trình, giải phóng chậm, giải phóng kéo dài hoặc giải phóng trì hoãn.

Bên cạnh N-{[(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methyl}-3-(7,8-dimethoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-yl)-N-methyl-3-oxo-1-propanamin và perindopril, các dược phẩm này còn bao gồm một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang được chọn từ các chất pha loãng, chất làm trơn, chất dính kết, chất làm phân rã, chất hấp thụ, chất tạo màu, chất tạo ngọt, v.v.

Bằng các ví dụ không giới hạn, có thể kể đến:

- ♦ chất pha loãng: lactoza, dextroza, sucroza, mannitol, sorbitol, xenluloza, glyxerol,
- ♦ chất làm trơn: silic oxit, đá tan, axit stearic và các muối magiê và canxi của nó, polyetylen glycol,

- ♦ chất dính kết: magiê nhôm silicat, tinh bột, gelatin, nhựa tragacan, methylxenluloza, natri carboxymethylxenluloza và polyvinylpyrrolidon,
- ♦ chất làm phân rã: chất làm đông aga, axit alginic và muối natri của nó, các hỗn hợp sulfat bột.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây minh họa cho sáng chế.

Danh sách các từ viết tắt được sử dụng:

$dP/dt_{\max}$	:	áp lực tăng tối đa mỗi giây
$dP/dt_{\min}$	:	áp lực giảm tối đa mỗi giây
HF	:	bệnh suy tim
LVEDP	:	Áp lực cuối tâm trương thất trái
LVEDPVR	:	Mối liên quan thể tích - áp lực cuối tâm trương thất trái
LVESP	:	Áp lực cuối tâm thu thất trái
LVESPVR	:	Mối liên quan thể tích - áp lực cuối tâm thu thất trái
LV	:	Tâm thất trái

Các thí nghiệm được lý:

Bệnh suy tim được gây ra ở loài chuột bằng cách buộc động mạch vành trái (những động vật kiểm chứng cũng trải qua quá trình thực hiện nhưng không bị buộc), gây ra thiếu máu cục bộ một phần vách của tâm thất trái. Các động vật được hồi phục trong 7 ngày và sau đó, trong 12 tuần, chúng được cho dùng hoặc 3mg/kg hợp chất A, hoặc 0,4mg/kg perindopril, hoặc đồng thời perindopril và hợp chất A.

Sau mười hai tuần thực hiện, đã phát hiện rằng các động vật bị buộc mạch vành phát triển bệnh suy tim ở cả tâm thu (tổng máu bất thường) và tâm trương (nạp máu bất thường).

Ở những động vật này, hợp chất A, khi cho sử dụng một mình nó hoặc kết hợp với perindopril, cho phép giảm đáng kể số lần đập của tim (Bảng 1 và Fig. 1).

Bảng 1

Số lần đập của tim (bpm)	Quá trình điều trị					
			HF (không được điều trị)	HF + A	HF + perindopril	HF + A + perindopril
		4 tuần	372,5	349,3	388,2	352,8
		12 tuần	387,2	342,7 [†]	387,7	353,1 [†]

[†] p<0,05 so với HF

Phương pháp điều trị kết hợp perindopril và hợp chất cho phép làm tăng đáng kể phân suất rút ngắn của thất trái, có nghĩa là cải thiện tính co lại của nó (Bảng 2 và Fig.2). Do đó, nhịp tim được cải thiện so với những động vật bị suy tim mà không được điều trị.

Bảng 2

	HF (không được điều trị)	HF + A	HF + perindopril	HF + A + perindopril
phân suất rút ngắn (% đường kính của tâm thất trái)	14,4	18,0	17,1	22,3 [†]
số lần đập của tim (mL/phút)	114	127	142 [†]	140 [†]

[†] p<0,05 so với HF

Bảng 3 chỉ ra rằng (Fig. 3), các thông số tâm thu và tâm trương khác nhau bị biến đổi bởi bệnh suy tim. Sự co ngắn tâm thất trái kém đi (dp/dt_{max} và LVEESPVR ở những động vật HF thấp hơn đáng kể ở những động vật đối chứng khỏe mạnh), chỉ ra sự suy yếu tâm thu. Có sự suy giảm nghiêm trọng về chức năng tâm trương: áp lực bên trong tâm thất ở cuối tâm trương được nâng lên (LVEDP), thời gian giãn (tau) được kéo dài và tính đàn hồi (khả năng tâm thất căng phòng) là thấp (LVEDPVR tăng).

Bảng 3

	Đối chứng	HF (không được điều trị)	HF + A	HF + perindopril	HF + A + perindopril
LVE SP (mm Hg)	140	120	118	99	105
dP/dt _{max} (10 ³ mm Hg/s)	9,92	6,89*	6,78	5,97	7,69
LVE SPVR (mm Hg/RVU)	26,4	11,1*	16,1 [†]	16,4 [†]	15,6 [†]
LVEDP (mm Hg)	1,86	9,43*	4,89 [†]	5,17 [†]	3,32 [†]
dP/dt _{min} (-10 ³ mm Hg/s)	10,24	5,66*	5,87	5,11	6,19
tau (mili giây)	3,54	12,64*	8,37 [†]	7,31 [†]	6,05 [†]
LVEDPVR (mm Hg/RVU)	0,84	6,93*	2,70 [†]	2,36 [†]	1,37 ^{†‡}

* p<0,05 so với động vật đối chứng; [†] p<0,05 so với HF; [‡] p<0,05 so với HF+A và so với HF+perindopril

Đã phát hiện rằng việc điều trị các động vật bị suy tim, hoặc với riêng mình perindopril hoặc với riêng mình hợp chất A, cải thiện chức năng tâm thu, có thể nhìn thấy từ LVE SPVR, thông số độc lập với tải duy nhất.

Áp lực cuối tâm trương và thời gian giãn được cải thiện rõ ràng bởi khi dùng riêng perindopril hoặc riêng hợp chất A, và xu hướng giảm tiếp tục hai thông số này được ghi nhận khi hai hợp chất được cho dùng cùng với nhau. Tính đàn hồi của tâm thất trái (được đo bằng LVEDPVR), thông số độc lập với tải duy nhất, được cải thiện rõ ràng bởi perindopril và bởi hợp chất A. Ngạc nhiên là, tác dụng này được tăng lên đáng kể khi các động vật được cho dùng đồng thời hai phương pháp điều trị.

Thực vậy, hỗn hợp của hợp chất A và perindopril cho phép cải thiện đáng kể tính đàn hồi, trở lại mức gần với tính đàn hồi của các động vật đối chứng.

Hỗn hợp perindopril và N-{[(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methyl}-3-(7,8-dimethoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-yl)-N-methyl-3-oxo-1-propanamin vì vậy cho phép cải thiện sự suy giảm chức năng tâm trương.

Dược phẩm:

Công thức để điều chế 1000 viên nén, mỗi viên chứa các hoạt chất là 10mg hợp chất A và 2mg perindopril *tert*-butylamin:

Hợp chất A ở dạng fumarat	12,48 g
Perindopril <i>tert</i> -butylamin	2 g
Lactosa monohydrat	62 g
Magiê stearat	1,3 g
Povidon	9 g
Silic oxit khan dạng keo	0,3 g
Xenluloza natri glycolat	30 g
Axit stearic	2,6 g

Các ví dụ khác về dược phẩm theo sáng chế được đưa ra dưới đây, mà không bao gồm bất kỳ giới hạn nào:

Ví dụ	Hợp chất A (mg)	Muối perindopril <i>tert</i> - butylamin (mg)	Muối perindopril arginin (mg)
5	60	2	-
6	80	4	-
7	60	-	2,5
8	80	-	5

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hỗn hợp chứa N -{[(7*S*)-3,4-dimetoxybixyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]metyl}-3-(7,8-dimetoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepin-3-yl)- N -metyl-3-oxo-1-propanamin, hoặc một trong các muối cộng của nó với một axit được dụng, các hydrat và các dạng tinh thể của chúng, và perindopril, hoặc một trong các muối cộng của nó với một bazơ được dụng, các hydrat hoặc các dạng tinh thể của chúng.
2. Hỗn hợp theo điểm 1, được đặc trưng ở chỗ, N -{[(7*S*)-3,4-dimetoxybixyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]metyl}-3-(7,8-dimetoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzazepin-3-yl)- N -metyl-3-oxo-1-propanamin ở dạng hydroclorua hoặc fumarat, hoặc một trong các hydrat hoặc các dạng tinh thể của chúng.
3. Hỗn hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, được đặc trưng ở chỗ, perindopril là ở dạng muối *tert*-butylamin hoặc arginin hoặc một trong các hydrat hoặc các dạng tinh thể của chúng.

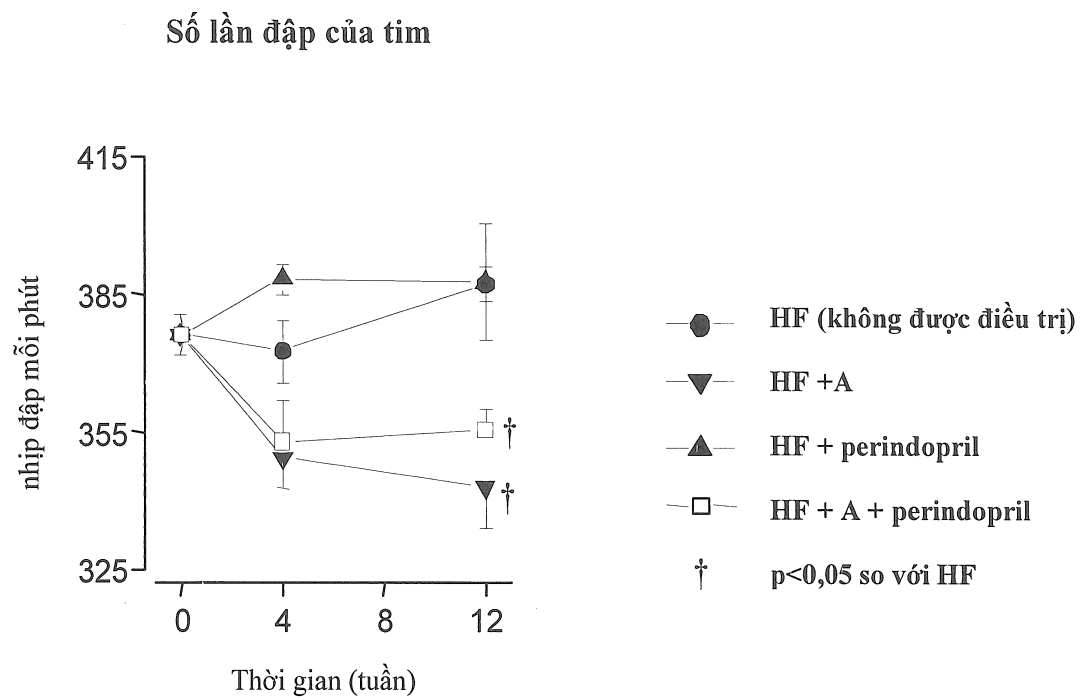
Fig. 1

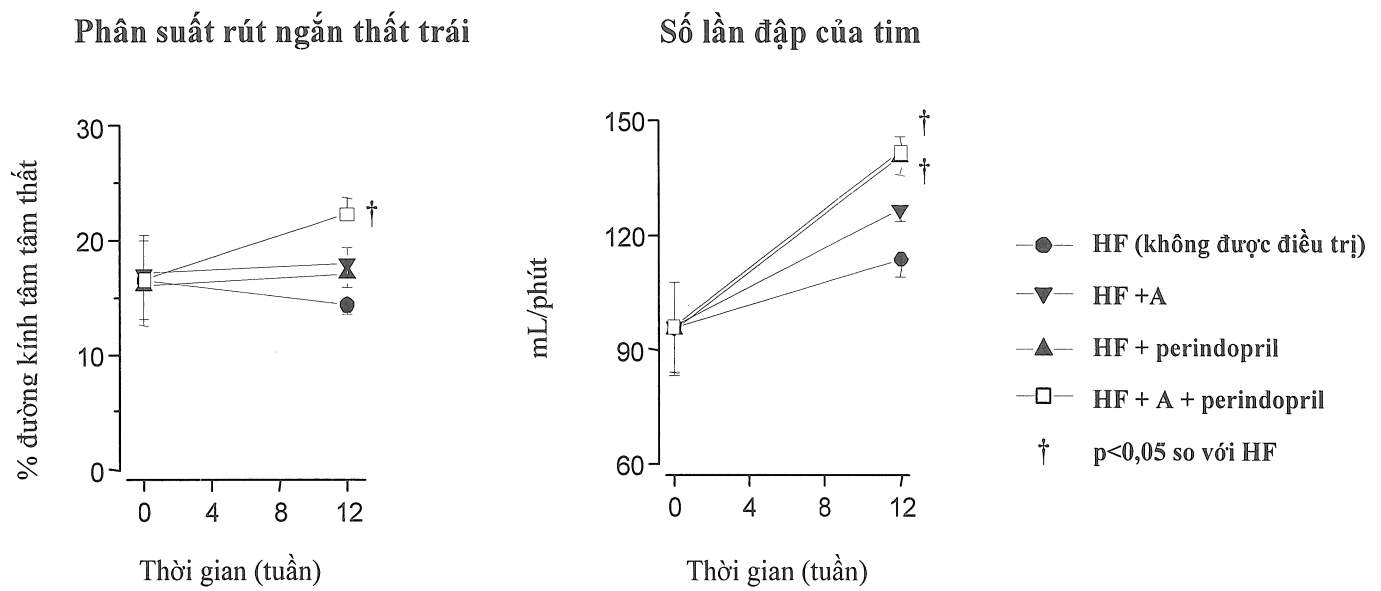
Fig.2

Fig. 3