

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036085**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.09.24

(21) Номер заявки
201890122

(22) Дата подачи заявки
2016.08.02

(51) Int. Cl. **A61K 31/4015** (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ 2-(5S-МЕТИЛ-2-ОКСО-4R-ФЕНИЛ-ПИРРОЛИДИН-1-ИЛ)АЦЕТАМИДА В ЛЕЧЕНИИ СУДОРОГ

(31) **15179448.4**

(32) **2015.08.03**

(33) **EP**

(43) **2018.05.31**

(86) **PCT/IB2016/054641**

(87) **WO 2017/021881 2017.02.09**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЛАТВИЙСКИЙ ИНСТИТУТ
ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА (LV)**

(72) Изобретатель:
**Звейнице Лига, Дамброва Майя,
Свалбе Байба, Ваверс Эдийс, Калвинс
Иварс, Вейнбергс Григорийс, Стонанс
Илмарс, Мисане Илга, Ворона
Максимс, Чернобровийс Александрс
(LV)**

(74) Представитель:
Агуреев А.П., Фелицына С.Б. (RU)

(56) GLOZMAN O.M. ET AL: "The synthesis and antispasmodic activity of 4-phenylpyrrolidone-2-acetamides", PHARMACEUTICAL CHEMISTRY JOURNAL, SPRINGER NEW YORK LLC, US, vol. 14, no. 11, 1 November 1980 (1980-11-01), pages 776-780, XP008083570, ISSN: 0091-150X, DOI: 10.1007/BF00765621 table 1; compound Ia, p. 779, last 2 lines-p. 780 1st line
EP-B1-2496555

DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; 2013, SAVENKOV A.A. ET AL: "[Nootropics and antioxidants in the complex therapy of symptomatic posttraumatic epilepsy].", XP002753124, Database accession no. NLM23887448, abstract & SAVENKOV A.A. ET AL: "[Nootropics and antioxidants in the complex therapy of symptomatic posttraumatic epilepsy].", ZHURNAL NEVROLOGII I PSIKHIATRII IMENI S.S. KORSAKOVA / MINISTERSTVO ZDRAVOOKHRANENIIA I MEDITSINSKOI PROMYSHLENNOSTI ROSSIYSKOI FEDERATSII, VSEROSSIYSKOE OBSHCHESTVO NEVROLOGOV [I] VSEROSSIYSKOE OBSHCHESTVO PSIKHIATOROV, 2013, vol. 113, no. 6, 2013, pages 26-34, ISSN: 1997-7298
WO-A2-2007104780
EP-A1-1731149

(57) Применение 2-(5S-метил-2-оксо-4R-фенил-пирролидин-1-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для профилактики и лечения судорог.

B1**036085****036085****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается применения 2-(5S-метил-2-оксо-4R-фенил-пирролидин-1-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемых солей в лечении или профилактике судорог.

Предшествующий уровень техники

Эпилепсия представляет собой хроническое неврологическое нарушение, при котором кластеры нервных клеток, или нейронов, в мозге иногда неправильно продуцируют сигналы и вызывают судорожные припадки. Эпилепсию можно рассматривать как спектральное расстройство из-за ее различных причин, различных типов припадков, возможности вариаций по степени тяжести и воздействий в зависимости от конкретного пациента, и ряда сопутствующих нарушений. Около 2.3 миллионов взрослых и более 450000 детей и подростков в США в настоящее время живут с эпилепсией. Каждый год эпилепсия диагностируется примерно у 150000 людей. Эпилепсия поражает как мужчин, так и женщин всех рас, национальностей и возрастов. В одних только Соединенных Штатах ежегодные затраты, связанные с эпилепсией, оцениваются в 15,5 миллиардов долларов на прямые медицинские расходы и потерю или снижение доходов и производительности (http://www.nmds.nih.gov/disorders/epilepsy/detail_epilepsy.htm#192723109. Accessed 09.07.2015).

Несмотря на быстрое увеличение числа и типов противосудорожных средств в последние два десятилетия разработка новых противосудорожных препаратов против рефрактерной эпилепсии затрудняется отсутствием знаний о физиологических событиях, индуцирующих различные типы судорог. Кроме того, ~20-30% пациентов страдают от рефрактерной эпилепсии несмотря на применение нескольких лекарственных средств, и примерно 0,7-1,1 миллионов страдающих эпилепсией пациентов на семи главных фармацевтических рынках (США, Франция, Германия, Италия, Испания, Великобритания и Япония) получают в настоящее время ненадлежащее лечение (Charlotte Mackey (2010). The anticonvulsants market. Nat Rev Drug Discov 9:265-266).

Способ синтеза 4R,5S-энантиомера 2-(5S-метил-2-оксо-4R-фенил-пирролидин-1-ил)ацетамида, а также его ноотропное действие и способность улучшать когнитивную функцию были описаны в EP 2496555 (B1) (GRINDERS JSC; 28.08.2013).

Сущность изобретения

Техническая проблема

Эпилепсия как медицинская проблема имеет заметный социально-экономический эффект, и есть потребность в новом лекарственном средстве для лечения эпилептических припадков.

Решение поставленной проблемы

Было неожиданно обнаружено, что 2-(5S-метил-2-оксо-4R-фенил-пирролидин-1-ил)ацетамид значительно уменьшает клонические и тонические судороги.

Описание вариантов осуществления

2-(5S-Метил-2-оксо-4R-фенил-пирролидин-1-ил)ацетамид можно применять в виде фармацевтических препаратов, содержащих данное соединение или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями. Подходящие фармацевтические приемлемые носители включают инертные твердые наполнители или разбавители и стерильные водные или органические растворы. Так, для перорального введения соединения можно комбинировать с подходящим твердым или жидким носителем или разбавителями с получением капсул, таблеток, порошков, сиропов, растворов, суспензий и т.п. Фармацевтические композиции могут при необходимости содержать дополнительные компоненты, такие как ароматизаторы, подсластители, вспомогательные вещества и т.п. Для парентерального введения соединения можно комбинировать со стерильными водными или органическими средами с образованием инъекционных растворов или суспензий. Инъекционные растворы можно затем вводить внутривенно, интраперитонеально, подкожно или внутримышечно.

Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения эпилептических, тонических и/или клонических судорог, содержащая фармацевтически эффективное количество 2-(5S-метил-2-оксо-4R-фенил-пирролидин-1-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель, добавку, разбавитель, криозащитный или лиофильный агент.

Фармацевтическая композиция для перорального, внутривенного, внутримышечного, эпидурального, интратекального, ингаляционного или местного применения.

Способ профилактики или лечения эпилептических, тонических и/или клонических судорог, в котором пациенту вводят фармацевтически эффективное количество 2-(5S-метил-2-оксо-4R-фенил-пирролидин-1-ил)ацетамида или фармацевтической композиции.

Композиция по настоящему изобретению может представлять собой жидкий препарат, предпочтительно в виде инъекций, виал или заполненных шприцов, которые можно приготовить известными способами. Указанные инъекции, виалы или заполненные шприцы готовят путем лиофилизации 2-(5S-метил-2-оксо-4R-фенил-пирролидин-1-ил)ацетамида или его соли и последующего добавления подходящих вспомогательных веществ.

Пример.

Животные и лечение

Самцов мышей ICR (Harlan Laboratories BV, Нидерланды, ICR (CD-1)) весом 23-25 г содержали в

стандартных условиях (21-23°C, 50±10% относительная влажность воздуха, цикл с чередованием 12 ч света и темноты) с неограниченным доступом к стандартной пище (R70 diet, Lactamin AB, Швеция) и воде. Все экспериментальные процедуры проводились согласно рекомендациям EU Directive 2010/63/EU и были одобрены Этическим Комитетом Совета по Защите Животных Службы Ветеринарии и Питания, Рига, Латвия.

Судороги, вызванные хемотроническими

Для точного детектирования даже слабых модулирующих эффектов в отношении судорог авторы применяли более чувствительный внутривенный (i.v.) способ введения пентилентетразола (PTZ) (Loscher W, Honack D, Fassbender CP, Nolting B (1991). The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. III. Pentylentetrazole seizure models. *Epilepsy Res* 8:171-189; Mandhane SN, Aavula K, Rajamannar T (2007). Timed pentylentetrazol infusion test: a comparative analysis with s.c.PTZ and MES models of anticonvulsant screening in mice. *Seizure* 16:636-644) и применяли биккуллин (BIC) для подавления ГАМК-пути и для вызывания судорог (Meldrum BS (1975). *Epilepsy and gamma-aminobutyric acid-mediated inhibition. Int Rev Neurobiol* 17:1-36.). Вызванные хемотроническим клонические и тонические судороги инициировали введением иглы в хвостовую вену мышей и введением зафиксированным животным раствора PTZ 1% или BIC 0,01% с постоянной скоростью 10 мкл/с. Инфузию прекращали, когда начинались подергивания передней конечности с последующими тоническими судорогами всего тела. Минимальные дозировки PTZ или BIC (мг/кг веса мыши), требующиеся для индуцирования клонических и тонических судорог, принимали за пороговое значение для индуцирования судорог.

2-(5S-Метил-2-оксо-4R-фенил-пирролидин-1-ил)ацетамид (E1R) вводили интраперитонеально в дозировках 10 и 50 мг/кг. Испытание начинали через 60 мин после введения E1R или раствора хлорида натрия.

У мышей, которым вводили раствор хлорида натрия, дозировки PTZ, которые индуцировали клонические и тонические судороги у мышей в контрольной группе, составляли 24±2 и 45±3 мг/кг (табл. 1), а дозировки BIC составляли 0,38±0,02 и 0,75±0,09 мг/кг, соответственно (табл. 2). Когда E1R вводили в дозировке 50 мг/кг, дозировки PTZ и BIC, вызывающие клонические и тонические судороги, значительно увеличивались (табл. 2). Также, как видно из табл. 1, E1R в дозировке 10 мг/кг значительно уменьшал индуцирование тонических судорог при введении PTZ.

Таблица 1. Пороговые значения для PTZ-индуцированных клонических и тонических судорог.

E1R вводили интраперитонеально в дозировках 10 и 50 мг/кг
за 60 мин до инъекции 1% PTZ

	Доза PTZ, мг/кг ± SEM	
	Клонические судороги	Тонические судороги
Раствор хлорида натрия	24 ± 1	45 ± 3
E1R 10 мг/кг	27 ± 2	64 ± 6*
E1R 50 мг/кг	30 ± 1*	80 ± 8*

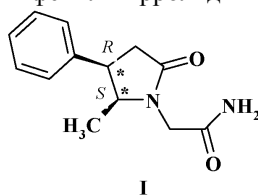
Таблица 2. Пороговые значения для PTZ-индуцированных клонических и тонических судорог.

E1R вводили интраперитонеально в дозировках 10 и 50 мг/кг
за 60 мин до инъекции 0,01% BIC.

	Доза BIC, мг/кг ± SEM	
	Клонические судороги	Тонические судороги
Раствор хлорида натрия	0,38 ± 0,02	0,75 ± 0,09
E1R 10 мг/кг	0,42 ± 0,02	0,88 ± 0,08
E1R 50 мг/кг	0,48 ± 0,03	1,15 ± 0,09*

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение 2-(5S-метил-2-оксо-4R-фенил-пирролидин-1-ил)ацетамида (I)



или его фармацевтически приемлемой соли для лечения эпилептических судорог.

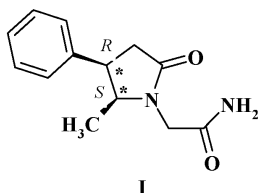
2. Применение по п.1, при котором судороги представляют собой тонические судороги.

3. Применение по п.1, при котором судороги представляют собой клонические судороги.

4. Применение 2-(5S-метил-2-оксо-4R-фенил-пирролидин-1-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли для получения фармацевтической композиции для профилактики или лечения эпилептических судорог, содержащей эффективное количество 2-(5S-метил-2-оксо-4R-фенил-пирролидин-1-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель, добавку или разбавитель.

5. Применение по п.4, в котором фармацевтическая композиция предназначена для перорального, внутривенного, внутримышечного, эпидурального, интратекального, ингаляционного или местного применения.

6. Способ профилактики или лечения эпилептических судорог, в котором пациенту вводят эффективное количество 2-(5S-метил-2-оксо-4R-фенил-пирролидин-1-ил)ацетамида (I) или его фармацевтически приемлемой соли



или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество 2-(5S-метил-2-оксо-4R-фенил-пирролидин-1-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель, добавку или разбавитель.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2