(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201991971 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.01.13

(22) Дата подачи заявки
2017.01.20

(51) Int. Cl. ***C07C 279/14*** (2006.01)
C07C 277/08 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ФЕНИЛКРЕАТИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ЭКСТРАСИСТОЛИИ

(62) **201700089; 2017.01.20**

(71) Заявитель:
АЛЕКСЕЕВ АЛЕКСЕЙ ВИКТОРОВИЧ (RU)

(72) Изобретатель:
Духовлинов Илья Владимирович (RU)

(57) Изобретение относится к области фармацевтической химии. В частности, изобретение относится к применению производного креатина - фенилкреатина для профилактики или лечения экстрасистолии.

201991971 A1

201991971 A1

Применение фенилкреатина для профилактики или лечения экстрасистолии

Описание изобретения

Изобретение относится к области фармацевтической химии, а именно к применению биологически активных веществ. В частности, изобретение относится к производному креатина – веществу общей формулы: $NH=C(NH_2)-N(C_6H_5)-CH_2-COOH$ ($C_{10}-H_{13}-N_3-O_2$), N-бензил-N-карбамимидоилглицину (далее – фенилкреатин).

Креатин или 2-(метилгуанидино)-этановая кислота – это азотосодержащая карбоновая кислота, которая присутствует в различных тканях млекопитающих, а именно, в печени, почках, мышечной ткани, ткани головного мозга, крови и даже обнаруживается в фоторецепторных клетках сетчатки, сперматозоидах и сенсорных волосковых клетках внутреннего уха (Wallimann T, Tokarska-Schlattner M, Schlattner U., The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine, Amino Acids. 2011 May;40(5):1271-96. doi: 10.1007/s00726-011-0877-3).

Приблизительно 95% общего пула креатина запасается в тканях скелетной мускулатуры. В момент, когда потребность в энергии возрастает, в митохондриях креатин обратимо реагирует с аденозинтрифосфатом (АТФ) с образованием АДФ и креатинфосфата, с помощью фермента креатинкиназы. Креатинфосфат представляет собой резерв макроэргического фосфата. Однако, в отличие от АТФ, гидролизуемой по пирофосфатной связи O-P, креатинфосфат гидролизуется по фосфамидной связи, N-P, что обуславливает значительно больший энергетический эффект реакции. Таким образом эта реакция помогает поддерживать постоянный пул АТФ в момент его интенсивного потребления. Другие способы, такие как гликолиз и окислительное фосфорилирование, также пополняют запасы АТФ, но значительно медленнее (Shulman, Rothman, Metabolism By In Vivo NMR, Wiley 2005). В скелетных мышцах концентрация креатинфосфата может достигать 20-35 мМ или более.

Таким образом, креатин обладает способностью увеличивать мышечные запасы креатинфосфата, потенциально увеличивая способность мышц к ресинтезированию АТФ из АДФ для восполнения энергии, что в свою очередь способствует улучшению работоспособности мышц и увеличению мышечной массы (WO 2010074591 A1). Соответственно известные эффекты креатина – увеличение объема и силы мышц, а также скорости их сокращения. Увеличение объема мышц частично осуществляется за счет того, что большее количество воды привлекается в мышечную ткань, поскольку в ней запасается большее количество креатина, а моногидрат креатина связывается с водой.

Сердце экспрессирует фермент креатинкиназу в большей степени, чем любая другая ткань в организме млекопитающих, и это способствует увеличению эффективности митохондриальной активности: повышение цитоплазматических концентраций фосфокреатина (не столько самого креатина) связано с повышением эффективности окислительных процессов в митохондриях, вероятно, из-за передачи высокоэнергетичных фосфатных групп. Фосфокреатин, как известно, является основным источником энергии для сердечной ткани наряду с жирными кислотами, которые являются доминирующими при периодах нормоксии (нормальное содержание O_2), а фосфокреатин становится все более важным в периоды гипоксического стресса. Вся система креатинкиназы играет важную роль в восстановлении сердца при ишемическом/гипоксическом стрессе, так как блокирование деятельности креатинкиназы ухудшает восстановление, а гиперэкспрессия креатинкиназы способствует ему. После ишемии, повышение активности транспортера креатина (без обязательного влияния на креатинкиназу), для большего притока креатина, связано с улучшением постишемической сократимости примерно на 30% (Lygate CA, et al. Moderate elevation of intracellular creatine by targeting the creatine transporter protects mice from acute myocardial

infarction. Cardiovasc Res. (2012)). Повышение активности системы креатинкиназы, так же, как и приток креатина в клетку, рассматриваются как преимущество после сердечной травмы (WO/EP97/06225, 1999).

Пероральное введение креатина увеличивает содержание креатина в организме. Обширные исследования показали, что прием креатина в количестве от 5 до 20 г в день эффективно улучшает работоспособность и выносливость мышц, увеличивая максимальную производственную силу мышц у мужчин и женщин, особенно при использовании в качестве дополнения к диете спортсменов (WO5 94/02127, 1994). Креатин поддерживает резервную активность мышц, снижая уровень метаболической кислоты, которая может привести к усталости мышц и прекращению их работы.

Прием креатина снижает необходимость выработки его в организме. После приема креатинмоногидрата («загрузочная» фаза и 19 недель приема), количество предшественников креатина снижается до 50% (привыкание) или до 30% (прием), что подразумевает снижение уровня эндогенного синтеза креатина. Это происходит благодаря свойствам креатина и подавлению L-аргинина: фермент глицинамидинотрансфераза, ограничивающий скорость синтеза креатина, снижает её до 75% (McMorris T, et al. Creatine supplementation and cognitive performance in elderly individuals. Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn. 2007). Это подавление может быть полезным для здоровья, за счёт освобождения организма от данной функции. Уменьшается и ожидаемое увеличение гомоцистеина после интенсивных физических нагрузок, и это одна из причин, почему креатин считается кардиозащитной добавкой в процессе выполнения тяжелых упражнений.

Также креатин рекомендуется в качестве пищевой добавки для пожилых людей и вегетарианцев, в связи с тем, что у таких людей наблюдается явное снижение содержания креатина в мышцах (WO 97/45026), т.е. для компенсации при естественных потерях.

Предметом двух недавних исследований было выяснение роли, которую креатин играет в восстановление мышц после тренировок. В одном из этих экспериментов 14 нетренированных субъектов были случайным образом поделены на две группы. В течение пяти дней до тренировки с отягощениями и 14 дней после нее, первая группа принимала креатин с углеводами, в то время как вторая – только углеводы. Они выполняли жимы одной ногой, экстензии ног и сгибания одной ноги в четырех сетах из десяти повторений, причем упражнения были только эксцентрическими (опускание веса), со 120-процентым весом от максимума в концентрических (подъеме веса) движениях. Эксцентрические сокращения вызывают повреждение большего количества мышечных волокон и более сильную болезненность, чем концентрические. Для оценки мышечных повреждений ученые отслеживали высвобождение двух мышечных энзимов.

Участники эксперимента, принимавшие креатин в сочетании с углеводами, достигли гораздо лучших результатов по сравнению с теми, кто принимал одни лишь углеводы. А если конкретнее, то в «креатиновой группе» изометрическая сила мышц оказалась большей на 21 процент, а изокинетическая – на 10 процентов.

Несмотря на то, что в данном эксперименте не изучался точный механизм благотворного воздействия креатина, авторы этого исследования полагают, что пищевая добавка увеличивает буферизацию кальция в мышцах, что, в свою очередь, понижает внутриклеточный кальций и способствует сдерживанию мышечной деградации. Креатин также ускоряет синтез белка в мышцах и способствует усиленному размножению стволовых клеток, а это ведет к образованию новых мышечных волокон. Все это, вместе взятое, улучшает восстановительные процессы после тренировки (J Int Soc Sports Nutr. 6:13. 2009, J Sports Sci Med. 8:89-96. 2009).

Недавние исследования показывают, что креатин способствует синтезу белка путем стимуляции в мышцах инсулиноподобного фактора роста 1.

Креатин используют при терапии гипергликемии и сахарном диабете (US6193973, 2001). У здоровых мужчин, ведущих сидячий образ жизни, которые использовали загрузочный протокол креатина с последующим 11-недельным периодом поддержания, ответ глюкозы в тесте толерантности к глюкозе снижается на 11-22% (в течение 4-12 недель, вне зависимости от времени), который не был связан с изменениями уровня инсулина или чувствительностью (Rooney KB, et al. Creatine supplementation affects glucose homeostasis but not insulin secretion in humans. Ann Nutr Metab. 2003).

Однако, применение креатина и креатинфосфата снижается за счет уменьшения растворимости и нестабильности в водных средах при физиологических значениях pH (RU 2295261, 2007). Так же известно, что креатин плохо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, поэтому зачастую перорально креатин применяют в высоких дозах, от порядка 5 г на 80 кг веса. Это приводит, в первую очередь, к увеличению стоимости курса приема препарата, а также известно, что высокие дозы креатина могут оказывать негативное влияние в виде увеличения веса, желудочно-кишечных расстройств, ингибирования синтеза эндогенного креатина, дисфункции почек или обезвоживания, в меньшей степени расстройства настроения и тревоги (Allen PJ, Creatine metabolism and psychiatric disorders: Does creatine supplementation have therapeutic value?, Neurosci Biobehav Rev. 2012 May;36(5):1442-62. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.03.005).

Известно несколько способов увеличения биодоступности креатина.

Прием креатин моногидрата в растворе простых углеводов увеличивает биодоступность этой добавки для мышц. Еще один прием, который усиливает действие креатин моногидрата - это его комбинирование с веществами, которые стимулируют выделение гормона поджелудочной железы инсулина. В ряде исследований было показано, что при повышении уровня инсулина в крови значительно увеличивается накопление креатина в мышцах. Большинство транспортных систем креатина работает, при стимуляции производства организмом инсулина простым углеводом типа декстрозы. Для этого запивать препарат советуют не водой, а натуральным соком, в особенности виноградным, который богат углеводами.

Так, для увеличения доступности креатина для мышц при пероральном применении (всасываемость через желудок) известно использование микронизированного креатина с сахаром, механизм – через инсулин (WO 2001/070238 A1), либо с простым углеводом, например, мальтодекстрином или декстрозой, механизм – также через инсулин (http://www.purenutrition.com.au/creatine-explained/), либо креатина с декстрозой, 18 г (http://www.livestrong.com/article/465112-how-much-dextrose-do-you-mix-with-creatine-for-bodybuilding/). Известно эффективное увеличение силы и изменение состава тела у мужчин при использовании креатина совместно с глюкозой, а также пажитником (900 мг) при использовании 3,5 г креатина (http://www.predatornutrition.com/articlesdetail?cid=fenugreek-improves-creatine-absorption-more-than-carbohydrates). Известен также способ доставки креатина, при котором данная молекула вводится в матрице, содержащей один или более сахарных сиропов; один или более модифицированных крахмалов; гидроколлоидный компонент, содержащий желатин или сочетание желатина и геллана; растворитель, содержащий глицерин, низшие производные алкильных эфиров глицерола, пропиленгликоля, полиалкилен гликоля с короткой цепью, или их комбинации; один или более источников моно - или двухвалентных катионов, и один или несколько источников воды, в средстве доставки содержание влаги - от около 10% до около 30% по весу и активность воды менее чем около 0,7 (US 2004/0013732 A1).

Несмотря на то, что креатин в некоторых количествах используют для нормализации уровня сахара в крови, такой дополнительный прием «быстрых» углеводов вызывает с течением времени

инсулинорезистентность и диабет (Hjelmesæth, Jøran, et al. "Low serum creatinine is associated with type 2 diabetes in morbidly obese women and men: a cross-sectional study." BMC endocrine disorders 10.1 (2010): 1.).

В настоящее время креатин является основным представителем группы эргогенных компонентов спортивного питания и выпускается в различных химических формах (моногидрат, гидротатрат, альфа-кетоглутарат, три- и дикриатина малат, цитрат, этиловый эфир креатина и др). Существует большое количество производных креатина, таких как, например, пируватов креатина (US6166249; RU2114823), производных креатина и малоновой, малеиновой, фумаровой, оротовой кислот и таурина (CN 10/249338; US6861554; US6166249; CA 10/740263), эфиров креатина, для увеличения доступности креатина для мышц при пероральном применении (всасываемость через желудок) (AU 2001/290939 B2), таких как этиловый и бензиловый (WO 02/22135), магниевая соль креатинфосфата (CN 1709896) и другие.

Для улучшения всасываемости и доступности для тканей известно использование соли креатина (US 7479560 B2). В сравнении с моногидратом креатина, имеет повышенную растворимость в органических растворителях и водных растворах, по сравнению с креатином, а также повышенную всасываемость и биодоступность для тканей β-аланинатная соль креатина (the creatine β-alaninate salt) (WO 2011/019348 A1). Также показано, что быстрее поглощается телом стабильный водный раствор сульфатной соли кислоты креатина с буферным агентом и pH7,5, применяемый перорально (WO 1999/043312 A1).

Известно, что моногидрат, либо пируват, либо аскорбаты креатина, либо α-кетоглутараты креатина легко абсорбируются и используются для лечения предменструального синдрома у женщин (US 6503951 B2). Сухой α-кетоглутарат креатина, молярное соотношение 1:2, используют и для увеличения сроков хранения при комнатной температуре до года (US20130184487).

Относительная биодоступность гидрохлорида креатина около 50% выше, чем моногидрата креатина (US 8354450 B2).

Недостатком указанных соединений является недостаточная стабильность в организме.

Показано, что повышенную всасываемость и биодоступность для тканей, по сравнению с креатином, имеет и бикарбонат креатина (US 8466198 B2). Использование креатина совместно с бикарбонатом натрия позволяет усилить интервальное плавание, однако только в начале, и есть риски для здоровья из-за повышенного захвата натрия (http://kendevo.com/tag/creatine-absorption/).

Показано, что всасываемость креатина увеличивается и с использованием α-липоевой кислоты (Effect of α-Lipoic Acid Combined With Creatine Monohydrate on Human Skeletal Muscle Creatine and Phosphagen Concentration. International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism, 2003, 13, 294-302), либо пропиленгликоля, всасываемость - через кишечник, (US 5773473 A).

Использование одной безопасной молекулы, имеющей активность креатина, при этом обладающей большей биодоступностью и активностью, чем креатин, и высокой стабильностью, является более предпочтительным.

Данная задача решена нетривиально использованием молекулы фенилкреатина (N-бензил-N-карбамимидоилглицин).

Известны следующие аналоги.

Известно совместное применение креатина и в качестве защиты против UVA и/или UVB лучей эфиров фенола, для профилактики и лечения морщин, в составе средства, наносимого на кожу наружно (AU 783758 B2), против старения (WO 2006/065920 A1). Известно совместное применение креатина и в качестве защиты против солнца оксибензена (Oxybenzene) для лечения повреждений кожи, такая композиция наносится на кожу (WO 2008/073332 A2, US2009098221 (A1)).

Известно использование наружно композиции, содержащей масло и в качестве антиоксидантов креатина и полифенола (US 2014/0315995 A1).

Известно использование креатина в качестве улучшающей сладкий вкус добавки органической кислоты, совместно с фенолом в качестве антиоксиданта, в композиции также содержатся ребаудиозид А и эритрит (RU2588540C2), либо иные вещества (RU2472528C2).

Известно использование в композиции с иными компонентами креатина в качестве агента клеточного транспорта энергии - вещества аэробного энергетического метаболизма клетки, совместно с фенолом в качестве антибактериального и противогрибкового агента (RU2288706C2), креатина для регуляции pH, совместно с фенолом в качестве антисептического, противомикробного или антибактериального агента, композиция – для отбеливания зубов (RU2505282C2).

Известно соединение, в котором креатин связан с лигандом, при этом лигандом может быть фенилаланин или фенилсерин, однако место такого соединения не указано (US 2011/0008306 A1). Известны пролекарства креатина, т.е. соединения, распадающиеся при попадании в организм, где заместителем может быть фенил, однако в документе описаны соединения именно иной структуры, чем креатин, и местоположение фенольной группы не аналогично предложенному автором настоящего изобретения (WO 2016/106284 A2).

Известно соединение на основе креатина, по NH группе которого добавлен дополнительный компонент, соединение с фенольной группой осуществляется без промежуточной CH_2-связки, фенольная группа соединена с гетероциклом, один из заместителей кольца - CH_2L, где L-дополнительный компонент (WO 2009/002913 A1).

Известно соединение, похожее на фенилкреатин, однако карбоксильная группа заменена на иную (US09127233B2). Такое строение обеспечивает иной функционал.

Также известен фенилкреатин, в котором связь креатина с фенольной группой осуществляется через аминогруппу, что также обуславливает иной функционал (WO 2015/120299 A1).

Однако прототипом фенилкреатина считаем молекулу креатина, поскольку производные креатина, в том числе описанные выше, имеют несколько иной функционал, обусловленный структурой, как и композиции, содержащие креатин и фенол.

Технический результат от использования изобретения заключается в значительном уменьшении дозы применяемого вещества и частоты его применения для достижения требуемого эффекта.

Технический результат от использования изобретения заключается в увеличении длительности эффекта применяемого вещества - он сохраняется в течение 48 часов в случае предложенного фенилкреатина, в отличие от креатина, который эффективен лишь в течение 16 часов.

В дополнение технический результат от использования изобретения заключается в усилении эффекта креатина даже при низких дозировках предложенной молекулы.

Технический результат также выражается в расширении спектра производных креатина, что позволит при невозможности использования аналогов достичь требуемого результата.

Экстрасистолия является наиболее часто встречающимся видом нарушений ритма и диагностируется у пациентов с самым широким спектром заболеваний, не только кардиологических (http://www.lvrach.ru/2005/04/4532384/). Так, например, известно, что нарушения метаболизма и углеводного обмена (диабеты, инсулинорезистентность) ведут к нарушению восстановления АТФ в клетке и приводят к формированию стойкой экстрасистолии (Балашов В.П. Балыкова Л.А., Костин Я.В, Сернов Л.Н.

Экспериментальная и клиническая фармакология №2, 17-19 1996). Однако этиология экстрасистолии лишь до некоторой степени определяет выбор антиаритмических препаратов.

Основные типы препаратов для лечения экстрасистолии: бета-адреноблокаторы, ингибиторы продукции ангиотензинпревращающего фермента и лекарственные средства для полного устранения признаков аритмии, причем их эффективность составляет не более порядка 70% (http://www.aritmia.info/ekstrasistolija). Однако фенилкреатин не действует аналогично данным средствам, - его эффект не является временным, как противоаритмических средств, и механизм его действия – не через блокирование и ингибирование соответствующих молекул, а, вероятно, за счет восстановления энергообеспечения клетки, что позволяет эффективно и безопасно бороться с экстрасистолией.

Технический результат выражается, во-первых, в расширении спектра препаратов для профилактики и лечения экстрасистолии, что позволит при невозможности использования аналогов достичь требуемого результата.

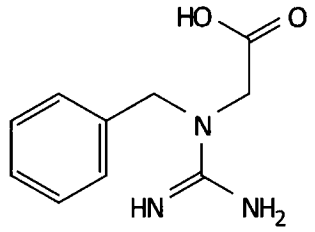
Технический результат также выражается в увеличении безопасности и эффективности профилактики и терапии сердечных экстрасистолий, за счет реализации безопасного для организма механизма и использования молекулы предложенной структуры, соответственно.

Таким образом, не является известным применение креатина и фенола, а также молекул на их основе для получения вышеуказанных технических результатов.

Все указанные выше технические результаты достигаются за счет использования предложенной молекулы фенилкреатина.

Сущность изобретения

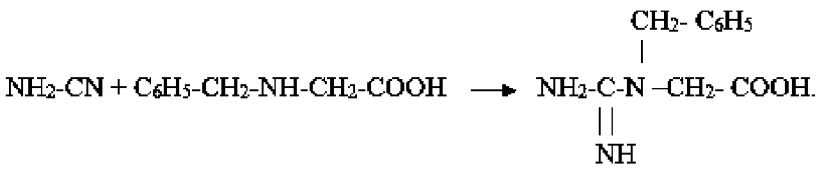
Предложен фенилкреатин: (N-бензил-N-карбамимидоилглицин, $NH=C(NH_2)-N(C_6H_5)-CH_2-COOH$ (C_{10}-H_{13}-N_3-O_2),) следующего строения



Брутто-формула: C10-H13-N3-O2; M=207,299.

Вещество представляет собой рассыпчатый белый порошок.

Фенилкреатин синтезируется несложным химическим превращением из цианамида и N-бензилглицина посредствам следующей реакции:



Реакция протекает при диапазоне температур от комнатной до +65°C в течение 24-96 часов при нормальном атмосферном давлении и нормальной влажности воздуха. Самый большой выход наблюдали при проведении реакции при комнатной температуре в течение 96 часов.

Предложенную молекулу предлагается использовать для профилактики или лечения экстрасистолии.

Проведены лабораторные исследования, отражающие конкретные примеры реализации указанного изобретения. Полученные результаты лабораторных исследований проиллюстрированы примерами 1-3.

Пример 1. Получение фенилкреатина

N-бензилглицин массой 429 мг и 0,5 мл дистиллированной воды смешивали в круглодонной колбе объемом 10 мл. Затем к смеси добавляли 152 мг NaCl. Далее при помощи магнитной мешалки смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. В небольшой стакан добавляли 206 мг цианамида и 0,2 мл дистиллированной воды. Затем добавляли каплю раствора аммиака в каталитических количествах. Смесь быстро перемешивали переворачиванием, а затем добавляли смесь цианамида к раствору N-бензилглицина. Получившуюся смесь перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре. После 96 часов инкубации при комнатной температуре и нормальном атмосферном давлении продукт, а именно фенилкреатин, N-бензил-N-карбамимидоилглицин, выпал в осадок. Кристаллы перемещали в чистую емкость объемом 10 мл.

Очистку пробы проводили рекристаллизацией с использованием 1-2 мл кипящей дистиллированной воды. Затем раствор охлаждали до тех пор, пока его температура не достигла комнатной. Далее раствор охлаждали на ледяной бане в течение пяти минут и высушивали в вакууме.

Продукт получали и при инкубации при более высоких температурах, вплоть до 65°C, он кристаллизовывался по прошествии от 24 ч. до недели. Если фенилкреатин оставался в растворе, раствор фильтровали до тех пор, пока не обнаруживались сухие кристаллы вещества, использовали вакуумную фильтрацию. Выход фенилкреатина в конечном итоге составлял 65-80%. Масс-спектр, найдено: m/z: 207,2. Вычислено: M 209.

Пример 2. Исследование стабильности фенилкреатина по сравнению с креатином в водном растворе и в крови

Исследование стабильности фенилкреатина и креатина в водном растворе и крови человека осуществляли следующим образом.

Для приготовления растворов исследуемых веществ на аналитических весах брали точную навеску фенилкреатина и креатина. К ним добавляли расчетное количество бидистиллированной воды для получения концентрации 1 мг/мл. Часть раствора разбавляли в 10 раз и сразу проводили анализ образца. Далее этот раствор выдерживали при комнатной температуре, и через 3 часа повторяли анализ.

Далее по методике, описанной в статье Dunnett, Harris & Orme (1991) Reverse phase ion-pairing high performance liquid chromatography of phosphocreatine, creatine and creatinine in equine muscle. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 51, 137-141, стр.139, аликвота (c), удаляли креатинин, креатин и креатинфосфат из образцов, используемых для получения сыворотки крови для смешивания, для получения более точных результатов.

К 200 мкл раствора в воде исходного вещества с концентрацией 2-3 мг/мл добавляли 1 мл воды или подготовленной согласно методике, приведенной выше, сыворотки крови, встряхивали и сразу же отбирали пробу объемом 200 мкл и проводили анализ начальной концентрации. Далее раствор помещали в вибротермостат при температуре 37°C и из него отбирали аликвоту 200 мкл через 0,5, 1 и 3 часа термостатирования. К отобранной пробе прибавляли 20 мкл 10 % раствора трихлоруксусной кислоты и выдерживали 15 мин при температуре минус 24°C, центрифугировали при 6000 g в течении 5 мин для осаждения белков плазмы, отбирали супернатант и проводили его анализ.

Изучение стабильности фенилкреатина по сравнению с креатином в водном растворе и крови проводилось методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием хроматографической системы Agilent 1220 Infinity LC System (США).

Буфер А- 30% ацетонитрил с 0.1%TFA

Буфер В- 70% ацетонитрил с 0.1%TFA

Температура 50 градусов, детекция 220 нм

Поток 1.5 мл/мин

Колонка XRbridge Peptide BEH C18 («Waters») 5 мкм 300Å 150*4,6 мм

Использовали следующий градиент:

Время, мин.	0	20	21
%A	100	0	100
%B	0	100	0

Для оценки стабильности анализируемых веществ сравнивали площади пиков соединений в начале эксперимента и через выбранные промежутки времени (таблица 1).

Таблица 1. Стабильность фенилкреатина в сравнении со стабильностью креатина в сыворотке крови

Вещество	Стабильность в сыворотке крови			
	0ч	0,5ч	1ч	3ч
Фенилкреатин	100%	100%	99%	96%
Креатин	100%	98%	67%	52%

Как следует из приведенных данных, фенилкреатин имеет высокую стабильность в крови, и концентрация в течение 3 ч оставалась практически неизменной, в то время как концентрация креатина в крови человека снижалась до 52 %.

Пример 3. Эффективность фенилкреатина в профилактике и терапии экстрасистолий

Одним из важнейших факторов аритмогенеза и возникновения экстрасистолий является активация симпатоадреналовой системы. Это обстоятельство определило необходимость исследования предложенного автором настоящего изобретения фенилкреатина на модели адреналовой аритмии (экстрасистолии) у крыс (Кушаковский М.С., Аритмии сердца: руководство для врачей, Спб, «Гиппократ» 1992).

В контрольной серии экспериментов у всех подопытных животных через 12 секунд после инъекции адреналина гидрохлорида в дозе 50 мг на кг у всех животных возникала политопная желудочковая экстрасистолия. Число желудочковых экстрасистол до перехода в тахикардию составляло в среднем 32±6. Длительность таких аритмий составляла 80±21 секунд. В 50% случаев она переходила в желудочковую тахикардию. Продолжительность тахикардии составляла, в среднем, 86±12 секунд.

При введении предложенного автором настоящего изобретения фенилкреатина в количестве 20 мг на одно животное за полчаса до введения адреналина гидрохлорида число желудочковых экстрасистол составило 12±4. Длительность аритмии составляла 60±14 секунд. Перехода в тахикардию не наблюдалось.

Дополнительно проводили следующее исследование. Мужчина, 36 лет, профессиональный спортсмен (стаж занятия силовым троеборьем 15 лет). Наблюдались по данным холтеровского

мониторирования наджелудочковые экстрасистолы с частотой 4 раза в 24 часа. Экстрасистолы очень плохо переносились, были жалобы на дискомфорт и снижение качества жизни (неврозоподобное состояние). Принимал фенилкреатин в количестве 2 мг на 1 кг в день, в течение 14 дней. Отмечено постепенное уменьшение количества и силы экстрасистол с начала приема фенилкреатина, после курса экстрасистолы полностью исчезли. В течение 3 месяцев после курса холтеровское мониторирование не фиксирует наджелудочковые экстрасистолы.

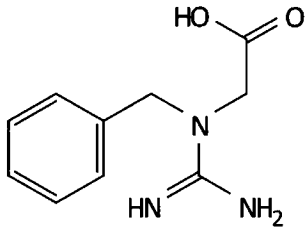
В ином исследовании вводили мышам (18-22 г) в течение 20 дней фенилкреатин в количестве 50 мг на 1 кг веса, либо водный раствор креатина в дозировке 0,3 мг на 1 г веса. Дозировка выбрана согласно данным о том, что ежедневное употребление креатина в количестве 20 г для взрослых мужчин средней массы 75 кг в течение шести дней приводит к увеличению концентрации мышечного креатина (Daniel Santarsieri TLS. Antidepressant efficacy and side-effect burden: a quick guide for clinicians. Drugs in Context. 2015;4:1–12). При введении препарат растворяли в 0,3 мл воды и через зонд вводили мышам в желудок ежедневно утром, натощак. Также в одном из исследований использовались дозировки 10 мг фенилкреатина на животное и 300 мг креатина на животное, животное - мышь. Введение осуществлялось ежедневно на протяжении 25 дней.

Следует отметить, что при всех проведенных исследованиях отрицательные эффекты фенилкреатина по изобретению не были обнаружены, что говорит о его безопасности.

Применение фенилкреатина для профилактики или лечения экстрасистолии

Формула изобретения

1. Применение фенилкреатина формулы



для профилактики или лечения экстрасистолии.

20193197 1

ЕАПВ/ОП-2

ЕВРАЗИИСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42
Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки: 201700089

Дата подачи: 20 января 2017 (20.01.2017) | Дата испрашиваемого приоритета:

Название изобретения: Фенилкреатин, его применение и способ его получения

Заявитель: АЛЕКСЕЕВ Алексей Викторович

☐ **Некоторые пункты формулы не подлежат поиску (см. раздел I дополнительного листа)**
☐ **Единство изобретения не соблюдено (см. раздел II дополнительного листа)**

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

Согласно международной патентной классификации (МПК)

C07C 279/14 *(2006.01)*
C07C 277/08 *(2006.01)*
A61P 9/06 *(2006.01)*
A61P 25/28 *(2006.01)*
A61K 31/155 *(2006.01)*

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Минимум просмотренной документации (система классификации и индексы МПК)
C07C 279/14, 277/08, A61P 9/06, 25/28, A61K 31/155

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в область поиска:

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	ROWLEY Gerald L. et al. On the Specificity of Creatine Kinase. New Glycocyamines and Glycocyamine Analogs Related to Creatine. Journal of the American Chemical Society, 1971, 93(21)pp. 5542-5551, реферат, с. 5546, табл. II, соединение N-ами-дино-N-бензилглицин, с. 5548, кол. 1, строки 20-28, с. 5550, кол. 2, Метод А	1-5
X	DIETRICH Robert F. et al. Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Studies of Creatine, Creatinine and some of their Analogs. Organic magnetic resonance, Vol. 13, No. 2, 1980, pp. 79-88, реферат, с. 81, табл. 1, соединение 12, с. 86, кол. 2, соединение N-амидино-N-бензилглицин (12)	1-5

☐ последующие документы указаны в продолжении графы В ☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:
"A" документ, определяющий общий уровень техники
"E" более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее
"O" документ, относящийся к устному раскрытию, экспони-рованию и т.д.
"P" документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета
"D" документ, приведенный в евразийской заявке
"T" более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения
"X" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности
"Y" документ, имеющий наиболее близкое отно поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории
"&" документ, являющийся патентом-аналогом
"L" документ, приведенный в других целях

Дата действительного завершения патентного поиска: 26 мая 2017 (26.05.2017)

Наименование и адрес Международного поискового органа:
Федеральный институт промышленной собственности
РФ, 125993,Москва, Г-59, ГСП-3, Бережковская наб., 30-1.
Факс: 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА

Уполномоченное лицо :
Е. Еськина
Телефон № (495) 531-6481