

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036925**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.01.15

(21) Номер заявки
201691894

(22) Дата подачи заявки
2015.03.20

(51) Int. Cl. **A61K 31/5377 (2006.01)**
A61P 25/08 (2006.01)

(54) ЛЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ КОШАЧЬИХ

(31) PCT/EP2014/055843; PCT/
EP2014/059525; 14180415.3
(32) 2014.03.24; 2014.05.09; 2014.08.08
(33) EP
(43) 2017.03.31
(86) PCT/EP2015/055893
(87) WO 2015/144576 2015.10.01

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ВЕТМЕДИКА ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Энгель Одило Рандольф, Михель
Анналена, Де-Врис Фрерих (DE)**

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(56) WO-A1-2013024023
BAILEY K. S. ET AL.: "The seizuring
cat. Diagnostic work-up and therapy", JOURNAL
OF FELINE MEDICINE AND SURGERY, WB
SAUNDERS, LONDON, GB, vol. 11, no. 5,
1 May 2009 (2009-05-01), pages 385-394,
XP026055673, ISSN: 1098-612X, DOI: 10.1016/
J.JFMS.2009.03.006 [retrieved on 2009-04-21], cited
in the application, pages 389-392

PAKOZDY A. ET AL.: "Epilepsy in cats:
theory and practice.", JOURNAL OF VETERINARY
INTERNAL MEDICINE/AMERICAN COLLEGE
OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE 2014
MAR-APR, vol. 28, no. 2, 17 January 2014
(2014-01-17), pages 255-263, XP002727385, ISSN:
1939-1676, cited in the application, table 5, page 261,
right-hand column, paragraph 1

RUNDFELDT CHRIS ET AL.: "The
pharmacology of imepitoin: the first partial
benzodiazepine receptor agonist developed for the
treatment of epilepsy.", CNS DRUGS JAN 2014,
vol. 28, no. 1, January 2014 (2014-01), pages
29-43, XP009179146, ISSN: 1172-7047, cited in the
application, the whole document

WOLFGANG LÖSCHER ET AL.: "The novel
antiepileptic drug imepitoin compares favourably to
other GABA-mimetic drugs in a seizure threshold
model in mice and dogs", PHARMACOLOGICAL
RESEARCH, vol. 77, 1 November 2013 (2013-11-01),
pages 39-46, XP055114135, ISSN: 1043-6618, DOI:
10.1016/j.phrs.2013.09.003, cited in the application,
figure 1

(57) Изобретение относится к способу лечения и/или предотвращения одного или более эпилептических расстройств у представителя кошачьих, включающему введение 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-она (имепитоина) или его физиологически приемлемой соли в дозе от 20 до 60 мг/кг веса тела один, два или три раза в день.

036925
B1

036925
B1

Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к ветеринарной медицине, в частности к лечению и/или предотвращению эпилептических расстройств у представителей кошачьих.

Предпосылки создания изобретения

Клинические характеристики и лечение при использовании антиэпилептических лекарственных препаратов (АЭП) у кошек фундаментально отличается от таковых у собак и других видов. Возможности лечения являются ограниченными, и доступными являются только ограниченные данные (Platt 2001). Международная противоэпилептическая лига (ILAE) классифицирует исследования для лечения человека в четыре категории качества исследования, начиная от класса I для хорошо контролируемых рандомизированных двойных слепых исследований с большим числом случаев до класса IV для экспертных заключений и отчетов, построенных на отдельных примерах. Знания о лечении эпилепсии у кошек могут считаться как доказательства низшей категории (класс IV).

В соответствии с этим для специалиста в данной области техники весьма трудно выбрать подходящий вариант лечения для кошек. Кроме того, имеется достаточное количество доказательств, подтверждающих, что кошки реагируют различно на большинство АЭП по сравнению с собаками и другими видами (Pakozdy и др. 2014). Многие АЭП обладают неблагоприятными фармакокинетическими свойствами, низкой или непроверенной эффективностью или даже токсическими эффектами у кошек, что ограничивает их потенциальное использование, как описано более подробно ниже.

Пероральный диазепам имеет более длительный период полувыведения у кошек (15-20 ч), чем у собак (3-4 ч), и кошки не развивают функциональной толерантности к лекарственному препарату в отличие от других видов, в том числе крыс, мышей, собак и человека. Помимо нелетальных побочных эффектов таких, как седативный эффект, полиурия и полидипсия, это было связано с потенциально смертельным идиосинкразическим гепатотоксикозом, некрозом печени и печеночной недостаточностью. Таким образом, пероральный диазепам считается противопоказанным для кошек (Smith Bailey 2009). Эта ситуация является сходной с таковой для других бензодиазепинов, таких как клоразепат. С точки зрения эффективности полные бензодиазепиновые агонисты рассматриваются как весьма эффективное лечение, но не используется из-за возможных опасных для жизни побочных эффектов.

Бромид также не считается достаточно эффективным, поскольку приступы контролируются только примерно у 35% подвергнутых лечению кошек, и бромид ассоциируется с серьезными побочными эффектами у кошек, в частности идиосинкразическим аллергическим пневмонитом, который возникает у 35-42% подвергнутых лечению кошек. Поскольку этот побочный эффект является потенциально опасным для жизни, бромид, в отличие от собак, не представляет собой терапевтический вариант у кошек (Boothe и др. 2002).

Фенобарбитал представляет собой предпочтительный способ лечения в настоящее время, основываясь на его низкой цене, относительно длительном времени выведения, долгой истории хронического использования и приемлемой переносимости препарата. Однако профиль безопасности и фармакокинетические характеристики отличаются от таковых у собак и других видов. В отличие от собак, профиль безопасности не связан с гепатопатией и развитием толерантности к лекарственным препаратам. У кошек седативный эффект, атаксия, полиурия, полидипсия, лейкопения, тромбоцитопения, лимфаденопатия, кожные высыпания и коагулопатии были описаны как побочные эффекты. В недавнем исследовании сообщалось о седативном эффекте в более чем 40% всех случаев лечения и даже о таких, которые приводили к двум смертельным исходам (одна кошка была подвергнута эвтаназии, поскольку фенобарбитал не контролировал припадки, но приводил к тяжелому седативному эффекту, другая кошка имела летальный исход по причине тяжелого седативного эффекта) (Pakozdy и др. 2013). Кроме того, фенобарбитал обладает сильным эффектом привыкания. Он является эффективным во многих случаях; однако, как представляется, все же имеется довольно высокий процент кошек с эпилепсией, которые являются слабо чувствительными (приблизительно 30%).

Приблизительно половина здоровых кошек, которые получают дозу 20 мг/кг зонисамида, испытывают побочные реакции, такие как анорексия, диарея, рвота, сонливость и атаксия, и его достаточная эффективность не была убедительно продемонстрирована.

Леветирacetам был продемонстрирован в одном исследовании как такой, который является в некоторой степени эффективным в качестве дополнительной терапии у кошек с рефрактерной эпилепсией при лечении фенобарбиталом, однако это было проведено только у 10 кошек и при использовании методологически слабого исследования. Седативный эффект, потеря аппетита и слюнотечение были отнесены к побочным эффектам. Другие лекарственные средства только эпизодически использовались у кошек, и нет никаких данных, которые подтверждают их обычное применение в клинической практике (Pakozdy и др. 2014).

Barnes HL и др. (JAVMA 2004, 225(11): 1723-1726) обсуждают клинические признаки, лежащие в основе их причины и исход у 17 кошек, которые имели припадки.

Gromm GH и др. (Gromm и др. 1985) сравнивали эффект экспериментального антиэпилептического лекарственного препарата прогабида на основе агониста гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) на тригеминальный комплекс кошек с эффектом одобренных антиэпилептических препаратов и с эффектом

различных агонистов и антагонистов (ГАМК). Эти эксперименты показали, что прогабид, но не ТНПР или мусцимол, должны обладать антиэпилептическими свойствами. Тем не менее, причина дифференциального эффекта трех агонистов ГАМК осталась невыясненной.

Morigimoto K. с соавторами (Morigimoto K. и др. 1993) провели сравнительное исследование противосудорожного эффекта агонистов ГАМК на кошачью мозжечковую миндалину или гиппокамп при вспыхнувшем эпилептическом припадке. Они показали, что прогабид, SKF89976A и гамма-винил ГАМК обладают мощным противосудорожным действием на парциальный припадок и вторично генерализованные лимбические припадки. Селективный агонист ГАМК-В рецептора баклофен, однако не продемонстрировал противосудорожных эффектов на какие-либо параметры вспыхнувших припадков.

Quesnel AD и др. (JAVMA 1997, 210(1): 72-77) обсуждают клинический контроль и исход у кошек с эпилепсией у 30 особей.

Schwartz-Porsche D. и др. (Feline Epilepsy. В: Inderi RJ ред. Problems in Veterinary Medicine. том 1, № 4, Philadelphia, PA, Lippincott, 1989: 628-649) дают обзор эпилепсии у кошек.

WO 2013/024023 раскрывает фармацевтические композиции с маскированным вкусом.

В общем случае АЭП у кошек демонстрирует профиль побочных эффектов, который значительно отличается от такового для собак. Развитие толерантности к лекарственному средству, которое является общим для фенобарбитала и бензодиазепинов у собак, людей и грызунов, очевидно, играет незначительную роль у кошек. Седативный эффект является общим побочным эффектом для всех противоэпилептических лекарственных препаратов, используемых у кошек, как уже упоминалось выше. Это можно рассматривать как существенно сниженное качество жизни больной кошки, и это также является недостатком для взаимодействия владелец-кошка.

Поэтому основная задача настоящего изобретения заключается в создании лекарственного средства для профилактики и/или лечения эпилептических расстройств у представителей кошачьих, которое преодолевает проблемы предшествующего уровня техники.

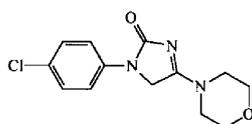
Раскрытие изобретения

Краткое изложение сущности изобретения

В одном аспекте задача настоящего изобретения была неожиданно решена путем обеспечения способа лечения и/или предотвращения одного или более эпилептических расстройств у представителя кошачьих, включающий введение 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-она (имепитоина) или его физиологически приемлемой соли в дозе от 20 до 60 мг/кг веса тела один, два или три раза в день.

Соответствующие способы предотвращения и/или лечения одного или более эпилептических расстройств у представителя кошачьих, который в этом нуждается, и применения для получения фармацевтической композиции/лекарственного средства для предотвращения и/или лечения одного или более эпилептических расстройств у представителя кошачьих также подразумеваются как такие, которые включены в объем настоящего изобретения.

Имепитоин (AWD 131-138 или ELB 138; 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-он) представляет собой новое химическое вещество, которое было представлено на EILAT IV, V и XI конференциях по новым антиэпилептическим препаратам (АЭП) (Bialer и др., 1999, 2001, 2013).



(Имепитоин)

Он был разработан в 1990-ые годы из серий имидазолинонов. Кроме того, он был протестирован в проекте противосудорожного скрининга (ASP) при спонсорстве Национального института неврологических расстройств и инсульта. Имепитоин был выбран для дальнейшей разработки из-за своего широкого спектра противосудорожной активности, высокого терапевтического индекса и эффективности в прогностических тестах анксиолитического эффекта. Он прошел фазу I клинических исследований, но дальнейшая клиническая разработка для человека была приостановлена. Тем не менее, интересные открытия у собак привели к решению о разработке имепитоина в качестве нового АЭП для эпилепсии у собак. Существует широкий спектр литературы, где обсуждается противосудорожная эффективность имепитоина у грызунов, собак и приматов (Löscher W. и др., 2004; Rieck S. и др., 2006; Löscher W. и др., 2013; Penderis J и др., 2013; Rundfeldt C. и др., 2014; WO 2004/032938).

В другом аспекте задача настоящего изобретения была неожиданно решена путем обеспечения 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-она (имепитоина) или его физиологически приемлемой соли для использования в способе лечения и/или предотвращения одного или более эпилептических расстройств у представителя кошачьих, как описывается в данной заявке, где одно или более эпилептическое расстройство является выбранным из группы, которая состоит из: идиопатической (первичной, генетической) эпилепсии, симптоматической (вторичной, структурной/метаболической) эпилепсии, криптогенной (неизвестной этиологии, вероятно, симптоматической) эпилепсии, реактивных эпи-

лептических припадков; предпочтительно представляет собой идиопатическую (первичную, генетическую) эпилепсию и симптоматическую (вторичную, структурную/метаболическую) эпилепсию и криптогенную (неизвестной этиологии, вероятную симптоматическую эпилепсию), более предпочтительно представляет собой идиопатическую (первичную, генетическую) эпилепсию.

В этом контексте и в настоящем изобретении термины "идиопатическая эпилепсия", "первичная эпилепсия" и "генетическая эпилепсия" используются как синонимы. То же самое справедливо и для терминов "симптоматическая эпилепсия", "вторичная эпилепсия" и "структурная/метаболическая эпилепсия", которые также используются как взаимозаменяемыми. И, наконец, термины "вероятная симптоматическая эпилепсия", "криптогенная эпилепсия" и "эпилепсия неизвестной этиологии" также используются как синонимы.

Еще в одном аспекте задача настоящего изобретения была неожиданно решена путем обеспечения 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-она или его физиологически приемлемой соли для использования в способе лечения и/или предотвращения одного или более эпилептических расстройств у представителя кошачьих, как описывается в данной заявке, где 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-он или его физиологически приемлемая соль вводится в комбинации с одним или более дополнительных антиэпилептических лекарственных препаратов, предпочтительно в виде одновременного, последовательного и/или хронологически разнесенного по времени совместного введения, более предпочтительно в виде одновременного совместного введения.

Предпочтительно, когда такой один или более дополнительных антиэпилептических лекарственных препаратов являются выбранными из группы, которая состоит из фенобарбитала, диазепама, бромида калия, клоразепата, леветирацетама, габапентина, зонисамида, прегабалина, пропентофиллина, таурина, топирамата.

Более предпочтительно, когда представителя кошачьих сначала подвергают лечению с помощью одного или более других противоэпилептических лекарственных средств, выбранных из группы, состоящей из: фенобарбитала, диазепама, бромида калия, клоразепата, леветирацетама, габапентина, зонисамида, прегабалина, пропентофиллина, таурина, топирамата, предпочтительно фенобарбитала, до того, как лечение переключается на 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-он или его физиологически приемлемую соль.

Еще в одном аспекте задача настоящего изобретения была неожиданно решена путем обеспечения 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-она или его физиологически приемлемой соли для использования в способе лечения и/или предотвращения одного или более эпилептических расстройств у представителя кошачьих, как описывается в данной заявке, где 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-он или его физиологически приемлемая соль вводится в виде монотерапии, то есть, не в комбинации с одним или более дополнительными антиэпилептическими лекарственными препаратами, такими как один из тех, которые раскрыты в данной заявке, в частности фенобарбиталом, как, например, для одновременного, последовательного и/или хронологически разнесенного по времени совместного введения.

Во избежание сомнений, в этом контексте "монотерапия" относится к лечению только при использовании антиэпилептических препаратов. То есть, никаких других антиэпилептических препаратов не вводится представителю кошачьих в процессе такого монотерапевтического противоэпилептического лечения. Тем не менее, бывают случаи, и/или даже является предпочтительным, когда одно или более других лекарственных средств, то есть препаратов, отличных от антиэпилептических лекарственных препаратов, совместно вводятся животному из отряда кошачьих, например, в виде одновременного, последовательного и/или хронологически разнесенного по времени совместного введения для лечения и/или предотвращения одного или нескольких других заболеваний, которые не являются одним или более эпилептических расстройств.

Еще в одном аспекте задача настоящего изобретения была неожиданно решена путем обеспечения 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-она или его физиологически приемлемой соли для использования в способе лечения и/или предотвращения одного или более эпилептических расстройств у представителя кошачьих, как описывается в данной заявке, где одно или более эпилептических расстройств представляют собой эпилептические расстройства с устойчивостью или невосприимчивостью к антиэпилептическим лекарственным препаратам, более предпочтительно эпилептические расстройства с устойчивостью или невосприимчивостью к фенобарбиталу, более предпочтительно идиопатическую (первичную, генетическую) эпилепсию с устойчивостью или невосприимчивостью к фенобарбиталу и симптоматическую (вторичную, структурную/метаболическую) эпилепсию с устойчивостью или невосприимчивостью к фенобарбиталу или вероятную симптоматическую (криптогенную, неизвестной этиологии) эпилепсию с устойчивостью или невосприимчивостью к фенобарбиталу, наиболее предпочтительно идиопатическую (первичную, генетическую) эпилепсию с устойчивостью или невосприимчивостью к фенобарбиталу.

Еще в одном аспекте задача настоящего изобретения была неожиданно решена путем обеспечения 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-она или его физиологически приемлемой соли для использования в способе лечения и/или предотвращения одного или более эпилептических

расстройств у представителя кошачьих, как описывается в данной заявке, где 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-он или его физиологически приемлемая соль вводится один, два или три раза в день, предпочтительно один или два раза в день, более предпочтительно два раза в день.

Еще в одном аспекте задача настоящего изобретения была неожиданно решена путем обеспечения 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-она или его физиологически приемлемой соли для использования в способе лечения и/или предотвращения одного или более эпилептических расстройств у представителя кошачьих, как описывается в данной заявке, где 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-он или его физиологически приемлемая соль вводится в дозе от 1 до 150 мг/кг веса тела, предпочтительно от 5 до 100 мг/кг веса тела, более предпочтительно от 5 до 50 мг/кг веса тела, еще более предпочтительно от 20 до 100 мг/кг веса тела, еще более предпочтительно от 20 до 60 мг/кг веса тела, наиболее предпочтительно от 25 до 40 мг/кг веса тела, и где такая доза предпочтительно вводится один раз, два раза или три раза в день, более предпочтительно один или два раза в день, наиболее предпочтительно два раза в день.

Еще в одном аспекте задача настоящего изобретения была неожиданно решена путем обеспечения 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-она или его физиологически приемлемой соли для использования в способе лечения и/или предотвращения одного или более эпилептических расстройств у представителя кошачьих, как описывается в данной заявке, где вводимая доза составляет от 20 до 60 мг/кг веса тела, предпочтительно от 25 до 40 мг/кг веса тела и где предпочтительно такая доза вводится два раза в день.

Еще в одном аспекте задача настоящего изобретения была неожиданно решена путем обеспечения 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-она или его физиологически приемлемой соли для использования в способе лечения и/или предотвращения одного или более эпилептических расстройств у представителя кошачьих, как описывается в данной заявке, где 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-он или его физиологически приемлемая соль вводится перорально или парентерально, предпочтительно перорально.

Еще в одном аспекте задача настоящего изобретения была неожиданно решена путем обеспечения 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-она или его физиологически приемлемой соли для использования в способе лечения и/или предотвращения одного или более эпилептических расстройств у представителя кошачьих, как описывается в данной заявке, где представитель кошачьих представляет собой кошку.

1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-он или его физиологически приемлемая соль может использоваться в фармацевтической композиции. В отличие от других антиэпилептических лекарственных препаратов, предназначенных для представителей кошачьих, имепитоин предпочтительно не вызывает седативного эффекта или других значительных побочных эффектов у представителей кошачьих, даже при введении в более высоких дозах, например в дозе от 20 до 60 мг/кг веса тела, предпочтительно от 25 до 40 мг/кг веса тела, такой как от 20 до 60 мг/кг веса тела, предпочтительно от 25 до 40 мг/кг веса тела один, два или три раза в день.

Кроме того, с учетом способа его действия, будучи частичным агонистом на сайте связывания бензодиазепинов, можно было бы ожидать подобных, потенциально летальных побочных эффектов для имепитоина, как и для других бензодиазепинов. Однако, как ни удивительно, имепитоин не оказывает каких-либо токсических эффектов на печень, ни других неблагоприятных эффектов, свойственных бензодиазепинам.

Кроме того, и неожиданно, было обнаружено, что имепитоин проявляет высокую эффективность в борьбе с эпилептическими припадками у кошек. Кошки с неконтролируемыми или продолжающимися припадками при лечении фенobarбиталом, не имели припадков после перехода на монотерапевтическое лечение при использовании имепитоина, которое превосходит ограниченные данные в отношении леветирацетама, где только дополнительная терапия была эффективной. Это резко контрастирует с ситуацией у собак, где имепитоин имеет только сравнимую с фенobarбиталом эффективность, и не рассматривается в качестве замены в случаях невосприимчивости к фенobarбиталу, т.е. у пациентов, которые страдают от эпилептических расстройств, резистентных или невосприимчивых к фенobarбиталу.

Еще в одном аспекте задача настоящего изобретения была неожиданно решена путем обеспечения 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-она или его физиологически приемлемой соли для использования в способе лечения и/или предотвращения одного или более эпилептических расстройств у представителя кошачьих, как описывается в данной заявке, где представитель кошачьих имеет нерегулируемые или продолжающиеся припадки при лечении при использовании одного или более антиэпилептических лекарственных средств, выбранных из группы, состоящей из фенobarбитала, диазепам, бромида калия, клоразепата, леветирацетама, габапентина, зонисамида, прегабалина, пропентофилина, таурина, топирамата, предпочтительно при лечении с использованием фенobarбитала.

Еще в одном аспекте задача настоящего изобретения была неожиданно решена путем обеспечения 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-она или его физиологически приемлемой соли для использования в способе лечения и/или предотвращения одного или более эпилептических

расстройств у представителя кошачьих, как описывается в данной заявке, где введение 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1Н-имидазол-2-она (имепитоина) или его физиологически приемлемой соли приводит к полному прекращению припадков (отсутствию припадков), предпочтительно при дозах 15 мг/кг веса тела или выше, более предпочтительно в дозах от 20 до 60 мг/кг веса тела, более предпочтительно в дозах от 25 до 40 мг/кг веса тела, еще более предпочтительно 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60 мг/кг веса тела, еще более предпочтительно 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60 мг/кг веса тела, наиболее предпочтительно от 25, 30, 35 или 40 мг/кг веса тела.

Еще в одном аспекте задача настоящего изобретения была неожиданно решена путем обеспечения 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1Н-имидазол-2-она или его физиологически приемлемой соли для использования в способе лечения и/или предотвращения одного или более эпилептических расстройств у представителя кошачьих, как описывается в данной заявке, где высокая начальная/исходная доза 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1Н-имидазол-2-она (имепитоина) или его физиологически приемлемой соли снижается в процессе курса лечения при поддержании эффективного контроля и/или предотвращения припадков, предпочтительно умеренного или хорошего контроля припадков, более предпочтительно полного предотвращения припадков (отсутствие припадков). Предпочтительные исходные/начальные дозы составляют 15 мг/кг веса тела или выше, более предпочтительно дозы от 20 до 60 мг/кг веса тела, более предпочтительно дозы от 25 до 40 мг/кг веса тела, еще более предпочтительно 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60 мг/кг веса тела, еще более предпочтительно 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60 мг/кг веса тела, наиболее предпочтительно от 25, 30, 35 или 40 мг/кг веса тела. Исходная/начальная доза может быть снижена после первоначального лечения до более низких поддерживающих доз от 0,5 до 60 мг/кг веса тела, предпочтительно от 1 до 30 мг/кг веса тела, более предпочтительно от 5 до 20 мг/кг веса тела, еще более предпочтительно до 1, 2, 5, 8, 10, 12,5, 15, 18, 20, 25 или 30 мг/кг веса тела, наиболее предпочтительно до 5, 10, 15 или 20 мг/кг веса тела. Предпочтительно такие дозы должны быть введены один раз, два раза или три раза в день, более предпочтительно один раз или два раза в день, наиболее предпочтительно два раза в день. Исходная/начальная доза должна быть выше, чем более низкая поддерживающая доза. Переход от исходной/начальной дозы (начальное лечение) к более низкой поддерживающей дозе можно осуществлять в любой момент лечения, начиная через один день после начала лечения, предпочтительно от двух дней до девяти месяцев после начала лечения, более предпочтительно от трех дней до шести месяцев после начала лечения, наиболее предпочтительно от трех дней до трех месяцев после начала лечения.

Подробное описание изобретения

Перед тем, как подробно описать настоящее изобретение, следует отметить, что, как используется в данной заявке и приложенных пунктах формулы, единичные формы "какой-либо", "любой" или "этот" включают ссылки на множественное число, если в контексте явно не указано иное.

Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые в данной заявке, имеют те же значения, которые обычно понятны среднему специалисту в данной области техники, к которой относится данное изобретение. Все приведенные диапазоны и значения могут изменяться в диапазоне от 1 до 5%, если не указано иное, или это не является иным образом известным специалисту в данной области техники, поэтому термин "приблизительно", как правило, опускается из описания и формулы изобретения. Несмотря на то, что любые способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, что описаны в настоящем документе, могут быть использованы при осуществлении или при испытании настоящего изобретения, предпочтительные способы, устройства и материалы, будут описаны далее. Все публикации, упомянутые в настоящем описании, являются включенными в настоящее описание в качестве ссылки с целью описания и раскрытия веществ, наполнителей, носителей и методик, как сообщалось в публикациях, которые могут быть использованы в связи с настоящим изобретением. Ничто в данном документе не может быть истолковано как признание того, что данное изобретение не предоставляет право предшествовать такому раскрытию на основании более раннего изобретения.

В дальнейшем 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1Н-имидазол-2-он (имепитоин) также упоминается как соединение в соответствии с (настоящим) изобретением.

Соединение в соответствии с настоящим изобретением может, если оно имеет достаточно основную группу, такую как, например, вторичный или третичный амин, быть превращено с помощью неорганических и органических кислот в соли. Фармацевтически приемлемые соли соединения в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно образуются с соляной кислотой, бромистоводородной кислотой, йодноватой кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой, метансульфоновой кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой, угольной кислотой, муравьиной кислотой, уксусной кислотой, сульфоксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, щавелевой кислотой, малоновой кислотой, малеиновой кислотой, янтарной кислотой, винной кислотой, виноградной кислотой, яблочной кислотой, эмбоновой кислотой, миндальной кислотой, фумаровой кислотой, молочной кислотой, лимонной кислотой, таурохолевой кислотой, глутаровой кислотой, стеариновой кислотой, глутаминовой кислотой или аспарагиновой кислотой. Соли, которые образуются, представляют собой помимо прочих гидрохлориды, хлориды, гидробромиды, бромиды, иодиды, сульфаты, фосфаты, метансульфонаты, тозилаты, карбонаты, бикарбонаты, формиаты, ацетаты, сульфоацетаты, трифлаты, оксалаты, малонаты, малеаты, сукцинаты, тар-

траты, малаты, эмбонаты, манделаты, фумараты, лактаты, цитраты, глутараты, стеараты, аспартаты и глутаматы. Стехиометрия солей, которые образуются из соединения в соответствии с изобретением, кроме того, может являться кратной целому или нецелому числу.

Также является возможным для соединения в соответствии с настоящим изобретением находиться в форме его сольватов и, в частности, гидратов, которые могут быть получены, например, путем кристаллизации из растворителя или из водного раствора. Является также возможным для одного, двух, трех или любого количества сольватов или молекул воды сочетаться с соединением в соответствии с изобретением с образованием сольватов и гидратов. Под термином "сольват" подразумевается гидрат, алкоголят или другой сольват кристаллизации.

В процессе осуществления настоящего изобретения эпилептические расстройства, устойчивые или невосприимчивыми к (антиэпилептическому) лекарственному препарату, предпочтительно эпилептические расстройства, устойчивые или невосприимчивыми к фенобарбиталу, относятся к неэффективности адекватных исследований одного или двух переносимых и соответствующим образом выбранных и используемых режимов введения антиэпилептического лекарственного препарата (АЭП) (либо в виде монотерапии, либо в комбинации) для достижения устойчивого терапевтического успеха (например, отсутствие припадков или значительное снижение частоты припадков).

Представители кошачьих

В данной заявке представитель кошачьих представляет собой члена семейства Felidae (то есть, кошачьих). Такое животное может, таким образом, принадлежать либо к подсемейству Felinae, либо к подсемейству Pantherinae.

Термин животное из семейства кошачьих охватывает термин кошка, например домашняя кошка. Термин домашняя кошка охватывает термины *Felis catus* и *Felis silvestris catus*.

Дозировка

Схема приема лекарственного средства для соединения по изобретению в соответствии с настоящим изобретением, конечно, будет варьировать в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного агента и его способ и путь введения; вид, возраст, пол, состояние здоровья, медицинские показания и вес реципиента; характер и степень симптомов; вид сопутствующего лечения; частота лечения; путь введения, функция почек и печени пациента и желаемый эффект.

Врач или ветеринар может определить и прописать эффективное количество лекарственного средства, необходимое для предотвращения, лечения или остановки прогрессирования заболевания.

Кроме того, меченое радиоизотопом соединение в соответствии с настоящим изобретением (например, ^{99m}Tc) может быть использовано для изучения распределения соединения в соответствии с изобретением и его потенциальных метаболитов в организме.

На основе имеющихся в настоящее время научных данных доза соединений в соответствии с изобретением при использовании для указанных эффектов будет находиться в пределах от 0,5 или 1 до 150 мг/кг веса тела, предпочтительно от 5 до 100 мг/кг веса тела, более предпочтительно от 5 до 50 мг/кг веса тела, еще более предпочтительно от 20 до 100 мг/кг веса тела, еще более предпочтительно от 20 до 60 мг/кг веса тела, наиболее предпочтительно от 25 до 40 мг/кг веса тела. Примеры индивидуальных доз представляют собой 1, 2, 5, 8, 10, 12,5, 15, 18, 20, 22, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 мг/кг веса тела, предпочтительно 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60 мг/кг веса тела, более предпочтительно 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60 мг/кг веса тела, наиболее предпочтительно 25, 30, 35 или 40 мг/кг веса тела. Эти дозы предпочтительно вводятся один раз, два раза или три раза в день, предпочтительно один раз или два раза в день/один или два раза в день, более предпочтительно два раза в день. Кроме того, если лечение осуществляют в режиме два или три раза в день, могут быть введены одинаковые или разные дозы.

В качестве альтернативы, дозировка может быть разделена на/снижена до введения в любое время между одной дозой в течение двух дней до одной дозы в неделю. Лечение является желательным в клинически очевидных случаях, как в острых, так и при хронических случаях.

Введение

Подходящие формы для введения представляют собой такие, например, для парентерального или перорального введения соединения в соответствии с изобретением, предпочтительно пероральное введение.

Соединение в соответствии с настоящим изобретением может быть получено, например, в виде твердой лекарственной формы, предпочтительно композиции таблетки, или в виде жидкой лекарственной формы.

Эффективность

Эффективность основывается на количестве животных, которые достигают отсутствия припадков (полное предотвращение припадков) в течение определенного периода наблюдений, например 1, 2, 3, 4 недель, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 месяцев, 1 года, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 лет или даже дольше. Такое отсутствие припадков может быть достигнуто, желательно без значительных побочных эффектов, при дозах, например, 15 мг/кг веса тела или выше, например, при до-

зах от 20 до 60 мг/кг веса тела или дозах от 25 до 40 мг/кг веса тела, например 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60 мг/кг веса тела, предпочтительно 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60 мг/кг веса тела, более предпочтительно 25, 30, 35 или 40 мг/кг веса тела соединения в соответствии с настоящим изобретением.

Во время лечения начальная/исходная доза может быть снижена до более низких поддерживающих доз для достижения указанных описанных в данной заявке эффектов. Эти более низкие поддерживающие дозы предпочтительно находятся в интервале от 0,5 до 60 мг/кг веса тела, более предпочтительно от 1 до 30 мг/кг веса тела, еще более предпочтительно от 5 до 20 мг/кг веса тела. Примеры индивидуальных доз представляют собой дозы 1, 2, 5, 8, 10, 12,5, 15, 18, 20, 22, 25, 30 мг/кг веса тела, наиболее предпочтительно 5, 10, 15, 20 или 25 мг/кг веса тела. Эти дозы также являются предпочтительными для введения один раз, два или три раза в день, предпочтительно один или два раза в день/один или два раза в день, более предпочтительно два раза в день.

В этом контексте и в контексте настоящего изобретения "отсутствие припадков" (полное предотвращение припадков) или "свобода от припадков" означает, что данное животное не демонстрирует одного или нескольких припадков в соответствующем периоде наблюдения, предпочтительно в течение года.

В контексте настоящего изобретения "хороший контроль припадков" или "хороший контроль приступов эпилепсии" означает, что данное животное демонстрирует только от 1 до 5 припадков в соответствующем периоде наблюдения, предпочтительно в течение года.

В контексте настоящего изобретения "умеренный контроль припадков" или "умеренный контроль приступов эпилепсии" означает, что данное животное демонстрирует только от 6 до 10 припадков в соответствующем периоде наблюдения, предпочтительно в течение года.

В контексте настоящего изобретения "плохой контроль припадков" или "плохой контроль приступов эпилепсии" означает, что данное животное демонстрирует более чем 10 припадков в соответствующем периоде наблюдения, предпочтительно в течение года.

Значительные побочные эффекты

Соединение в соответствии с настоящим изобретением при введении описанных в данной заявке доз и режимов дозирования представителю кошачьих, преимущественно и предпочтительно не вызывает/является причиной значительных побочных эффектов. В этом контексте и в контексте настоящего изобретения "значительные побочные эффекты" относятся к тяжелому седативному эффекту, тяжелой и длительной сонливости (т.е. более 3 ч), гепатотоксикозу, некрозу печени, печеночной недостаточности, повреждению почек, почечной недостаточности, зависимости от лекарственного препарата, лейкопении, тромбоцитопении, лимфаденопатиям, коагулопатиям и/или смерти.

Краткое описание фигур

Фиг. 1 - кривые зависимости среднего значения концентрации в плазме крови имепитоина от времени после введения первой пероральной дозы 30 мг/кг имепитоина у самцов (M) и самок кошек (F) в День 0, День 14 и День 29 (полулогарифмическая шкала).

Фиг. 2 - результаты клинической химии для ферментов в крови, которые обычно используются для оценки функции печени и диагностики печеночных патологий (A = без введения/контроль; B = при дозе 30 мг/кг веса тела два раза в день).

Фиг. 3 - измерение щелочной фосфатазы (AP) в сыворотке крови после введения имепитоина при дозах 40 или 80 мг/кг веса тела два раза в день, или плацебо. AP обычно используется для оценки функции печени и диагностики печеночных патологий, а повышенное значение AP является показательным для различных заболеваний. Все измеренные в данной заявке значения находились в физиологических диапазоне с нормальной вариативностью. День 0 показывал измерения перед началом лечения.

Примеры

Приведенные ниже примеры служат для дополнительной иллюстрации настоящего изобретения; но не должны трактоваться как такие, которые ограничивают объем настоящего изобретения, раскрытого в данной заявке.

Пример 1. Фармакокинетика

При пероральном введении в предпочтительной дозе, например 30 мг/кг веса тела два раза в день (суточная доза составляет 60 мг/кг веса тела) имепитоина самая высокая концентрация в плазме крови (T_{max}) достигалась в среднем в течение 1 ч (в диапазоне от 0,5 до 3 ч) после введения, в большинстве случаев в течение 1 ч. Эта концентрация в плазме крови быстро снижалась в течение последующих 24 ч, с периодом полувыведения $t_{1/2}$ 1,5 ч.

Самые высокие значения C_{max} имепитоина наблюдали в первый день дозирования (день 0) в период от 1 до 3 ч после введения первой дозы. Средние значения C_{max} составляли 7050 нг/мл для самцов ($n = 3$) и 6643 нг/мл для самок ($n = 3$). Соответствующие значения $AUC_{0-6ч}$ составляли 28001 нг * ч./мл и 24467 нг * ч./мл соответственно. Через 14 и 29 дней ежедневного введения дозы два раза в день наблюдали несколько более низкое воздействие имепитоина по сравнению с первым днем дозирования, что указывало на то, что никакого накопления не происходит при долгосрочном дозировании два раза в день.

Последняя способная к измерению концентрация была обнаружена спустя 18 ч, что указывает на то, что интервал дозирования 12 ч (дважды в день) является достаточным для того, чтобы обеспечить

постоянные уровни в плазме крови на протяжении хронического лечения.

Концентрация имепитоина в сыворотке и плазме крови в течение периода времени показана на фиг. 1.

В заключение следует отметить, что фармакокинетические данные показывают благоприятный профиль для введения у представителя кошачьих.

Пример 2. Безопасность 1

В рандомизированном, контролируемом, слепом исследовании переносимость имепитоина подвергали исследованию у клинически здоровых самцов и самок кошек после повторного перорального введения в течение 30 дней.

Двенадцать 1-3-летних самок и самцов домашних короткошерстных кошек с диапазоном веса тела 2,8-4,4 кг подвергали данному исследованию. Животных случайным образом распределяли на две группы, три самца и три самки животных в каждой группе. Тестируемый препарат (имепитоин) перорально вводили животным группы II при целевой дозе 30 мг имепитоина/кг веса тела два раза в день с интервалом 8-12 ч в дни 0-29. Группа I не подвергалась обработке и выступала в качестве контроля.

Смертности не наблюдалось. Не было обнаружено никаких доказательств четкого влияния повторного введения имепитоина на развитие веса тела у кошек, потребление корма и воды, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания и показатели лабораторных исследований (т.е. гематология, клиническая химия и анализ мочи). Седативный эффект не наблюдался ни у одного животного.

Что касается печени, то не было никакой разницы между животными, которых подвергали лечению имепитоином, и не подвергнутыми лечению (контрольными) животными, как показали измерения печеночных ферментов (фиг. 2A + B).

Временная рвота или удушье рвотными массами отмечалось у 3-х из 6 животных исследуемой группы со второй недели лечения. Два самца необработанной контрольной группы также продемонстрировали рвоту в одном случае. Следует отметить, что рвота наблюдается у кошек время от времени после перорального введения, независимо от введенного вещества.

В заключение, имепитоин продемонстрировал благоприятный профиль безопасности у представителей кошачьих в предпочтительных высоких дозах.

Пример 3. Безопасность 2

Восемнадцать 9-месячных самок и самцов домашних короткошерстных кошек с диапазоном веса тела 2,3-4,9 кг 2 подвергали данному исследованию. Животных распределяли на три группы исследования с применением процедуры псевдослучайной стратификации веса тела, что обеспечивает группы с примерно одинаковым средним весом тела, которые состояли из трех самцов и трех самок животных в каждой группе. Тестируемый препарат (имепитоин) перорально вводили животным в целевой дозе 40 мг имепитоина/кг веса тела и 80 мг имепитоина/кг веса тела два раза в день с интервалом 8-12 ч. в дни 0-30. Третья группа получала визуально идентичные таблетки плацебо для того, чтобы исключить идентификацию группы плацебо.

Проверка физического состояния в день перед началом лечения и в дни исследования 7, 14 и 30 включала в себя измерение температуры тела (ректально), исследование окулярной системы, опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, репродуктивной системы, лимфатической системы, поведения, нервной системы, системы покровов тела, дыхательной системы, мочевой системы и желудочно-кишечного тракта. Кроме того, образцы крови и мочи подвергали анализу до лечения и через 30 дней.

Повторное пероральное введение имепитоина клинически здоровым самцам и самкам кошек в высоких дозах 40 и 80 мг имепитоина/кг веса тела два раза в день в течение 30 дней хорошо переносилось всеми кошками, так как ни одно из животных не умерло преждевременно и не наблюдалось каких-либо значительных побочных эффектов. Поведенческие изменения или седативный эффект не отмечались в ходе исследования. В этом рандомизированном, контролируемом, слепом исследовании периодически наблюдалась рвота/срыгивание на второй и третьей неделе лечения, что указывает на временный эффект при высоких дозах. Никаких гематологических или биохимических отклонений не было отмечено при исследовании крови (смя, например, фиг. 3), а также анализ мочи показывал физиологические результаты.

Неожиданно было обнаружено, что имепитоин демонстрирует благоприятный профиль безопасности у представителей кошачьих, даже при очень высоких дозах. В отличие от других антиэпилептических препаратов, не наблюдалось тяжелого седативного эффекта, тяжелой и длительной сонливости (т.е. более 3 ч), гепатотоксикоза, некроза печени, печеночной недостаточности, повреждения почек, почечной недостаточности, развития зависимости от лекарственного препарата, лейкопении, тромбоцитопении, лимфаденопатий, коагулопатий и/или смерти.

Пример 4. Эффективность 1

Большинство других известных антиэпилептических препаратов вызывают седативный эффект у кошек, что является весьма выраженным при использовании фенобарбитала. Это представляет собой серьезную проблему для взаимодействия человек-животное (владелец домашнего животного/животное).

Две кошки были диагностированы как такие, которые имеют диагноз эпилепсия, они имели тяжелые генерализованные припадки. Обе подвергались лечению с помощью имепитоина при начальной дозе

30 мг/кг веса тела два раза в день.

Первая кошка, 14-летняя европейская короткошерстная кошка, имела два генерализованных припадков. Оба длились около 2 мин, кошка потеряла сознание и была дезориентирована после припадков. Кроме того, был поставлен диагноз фибросаркомы и гипертиреоза. Кошку подвергали лечению дважды в день при использовании 100 мг имепитоина, что составляло дозу 25 мг/кг веса тела. Она имела немедленный ответ на лечение, не демонстрировала никаких дальнейших приступов. Не было обнаружено каких-либо значительных побочных эффектов. Первоначально кошка продемонстрировала усталость через 1-1,5 ч после введения препарата, которая длилась около 2 ч. Этот эффект спонтанно исчезал через 10 дней лечения. Через три месяца усталость вернулась, как было описано выше, и, вследствие этого, доза была уменьшена до 20 мг/кг веса тела, после чего усталость исчезла. До конца периода наблюдения в течение 6 месяцев кошка не показала каких-либо припадков, демонстрируя полное исчезновение припадков в течение 6 месяцев.

Вторая кошка в возрасте 7 лет испытала 2 генерализованных припадков в течение двух последовательных дней, был поставлен диагноз эпилепсия неизвестной этиологии. Кошка казалась более сонной до появления первого приступа. Она также сразу ответила на лечение при использовании 30 мг/кг веса тела имепитоина два раза в день, но продемонстрировала усталость, которая наблюдается у первой кошки, сразу после начала лечения. Уменьшение дозы до 10 мг/кг веса тела два раза в день устранило усталость, но с этой дозой кошка снова испытала припадок. Доза была увеличена до 20 мг/кг веса тела имепитоина два раза ежедневно, и кошка показала полное отсутствие припадков за период наблюдения, который составлял 2,5 месяца. Ни усталости, ни других побочных эффектов не наблюдалось при использовании последней дозы.

Удивительно и в отличие от собак, высокая доза имепитоина приводила к устранению припадков у кошек с эпилепсией, которое не достигается при низких дозах. Неожиданно не наблюдали каких-либо значительных побочных эффектов.

Пример 5 - Эффективность 2

По сравнению с состоянием не подвергшихся лечению на момент постановки диагноза, частота приступов и их тяжесть значительно уменьшались, по крайней мере 40% кошек даже достигали отсутствия приступов при введении кошкам-пациентам целевой дозы, например, 30 мг имепитоина/кг веса тела два раза в день с интервалом в 8-14 ч. Такие кошки также не испытывали значительных побочных эффектов. У большинства других кошек частота приступов и тяжесть значительно уменьшались.

У некоторых животных лечение при использовании стандартной терапии - фенобарбитала не является эффективным и приводит к частым тяжелым припадкам, несмотря на высокие дозы лечения. Введение имепитоина в предпочтительных дозах, например, от 20 до 60 мг/кг веса тела, предпочтительно таких как от 25 до 40 мг/кг веса тела, два или три раза в день значительно снижает частоту и/или тяжесть припадков, в лучшем случае до полного устранения припадков.

Пример 6. Эффективность 3

Две группы кошек с эпилептическими расстройствами подвергали лечению либо при использовании имепитоина при предпочтительной дозе 30 мг/кг веса тела два раза в день, либо при использовании фенобарбитала в общей дозе 3,5 мг/кг веса тела два раза в день. В группе фенобарбитала 65% кошек, которых подвергали лечению, испытывали седативный эффект, как побочный эффект. В отличие от этого возникновение нежелательных явлений значительно и существенно уменьшалось в группах кошек, которых подвергали лечению при использовании имепитоина, где около 30% всех кошек испытывало, по крайней мере, какой-либо побочный эффект.

В группе фенобарбитала 30% кошек, подвергнутых лечению, считались такими, которые испытывали плохой контроль и в 70% случаев эпилепсия подвергалась хорошему контролю. Для имепитоина приблизительно 15% кошек, подвергнутых лечению, не были способны адекватно контролировать заболевание. У 85% кошек припадки хорошо контролировались, и большинство из кошек достигли полного устранения припадков.

Пример 7. Эффективность 4

Кошки с эпилептическими расстройствами подвергались лечению с увеличением дозы фенобарбитала, начиная с 3 мг/кг веса тела два раза в день до максимально переносимой дозы. При таком протоколе лечения не может быть получено постоянного и значительного снижения частоты припадков и судороги остаются плохо контролируемы. В соответствии с этим лечение является неэффективным, это характерно для эпилептических расстройств с устойчивостью к лекарственным препаратам. Лечение таких кошек с резистентной к лекарственным препаратам эпилепсией теперь заменяется на имепитоин, который обеспечивается в высоких дозах, как, например, 30 мг/кг веса тела два раза в день. Частота припадков у этих кошек значительно снижается по меньшей мере на 50% в большинстве случаев.

Ссылки на источники

- (1) Barnes HL и др., JAVMA 2004, 225(11): 1723-1726
- (2) Bialer M и др., Epilepsy Research 1999, 34: 1-41
- (3) Bialer M и др., Epilepsy Research 2001, 43: 11 -58
- (4) Bialer M и др., Epilepsy Research 2013, 103: 2-30
- (5) Boothe DM и др., JAVMA 2002, 221(8): 1131-1135
- (6) Fromm GH и др., Epilepsia 1985, 26(6): 672-681
- (7) Löscher W и др., Epilepsia 2004, 45(10): 1228-1239
- (8) Löscher W и др., Pharmacological Research 2013, 77: 39-46
- (9) Morimoto K и др., Epilepsia 1993, 34(6): 1123-1129
- (10) Pakozdy A и др., Journal of Feline Medicine and Surgery 2013, 15(4): 267-273
- (11) Pakozdy A и др., J Vet Intern Med 2014, 28(2):255-263
- (12) Penderis J и др., Veterinary Record 2013, 173: 323-324
- (13) Platt SR, Journal of the American Animal Hospital Association 2001, 37: 515-517
- (14) Quesnel AD и др., JAVMA 1997, 210(1): 72-77
- (15) Rieck S и др., The Veterinary Journal 2006, 172: 86-95
- (16) Rundfeldt C и др., CNS Drugs 2014, 28: 29-43
- (17) Schwartz-Porsche D и др., Feline Epilepsy. In: Inderi RJ ed. Problems in Veterinary Medicine. Vol. 1, No. 4., Philadelphia, PA, Lippincott, 1989: 628-649
- (18) Smith Bailey K и др., Journal of Feline Medicine and Surgery 2009, 11: 385-394
- (19) WO 2004/032938
- (20) WO 2013/024023

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения и/или предотвращения одного или более эпилептических расстройств у представителя кошачьих, включающий введение 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1Н-имидазол-2-она (имепитоина) или его физиологически приемлемой соли в дозе от 20 до 60 мг/кг веса тела один, два или три раза в день.

2. Способ в соответствии с п.1, где 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1Н-имидазол-2-он или его физиологически приемлемую соль вводят в дозе от 25 до 40 мг/кг веса тела один или два раза в день, предпочтительно два раза в день.

3. Способ в соответствии с любым из пп.1, 2, где одно или более эпилептических расстройств является выбранным из группы, которая состоит из идиопатической (первичной, генетической) эпилепсии, симптоматической (вторичной, структурной/метаболической) эпилепсии, вероятной симптоматической (криптогенной, неизвестной этиологии) эпилепсии, реактивных эпилептических припадков; предпочтительно представляет собой идиопатическую (первичную, генетическую) эпилепсию и симптоматическую (вторичную, структурную/метаболическую) эпилепсию и вероятную симптоматическую (криптогенную, неизвестной этиологии) эпилепсию, более предпочтительно представляет собой идиопатическую (первичную, генетическую) эпилепсию.

4. Способ в соответствии с любым из пп.1-3, где 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1Н-имидазол-2-он или его физиологически приемлемую соль вводят в комбинации с одним или более дополнительных антиэпилептических лекарственных препаратов, в форме одновременного, последовательного и/или хронологически разнесенного по времени введения, предпочтительно в форме одновременного введения.

5. Способ в соответствии с п.4, где один или более дополнительных антиэпилептических лекарственных препаратов выбран из группы, которая состоит из фенобарбитала, диазепама, бромида калия, клоразепата, леветирацетама, габапентина, зонисамида, прегабалина, пропентофиллина, таурина, топирамата.

6. Способ в соответствии с любым из пп.1-5, где одно или более эпилептических расстройств представляют собой эпилептические расстройства с устойчивостью или невосприимчивостью к противоэпилептическим лекарственным препаратам, предпочтительно эпилептические расстройства с устойчиво-

стью или невосприимчивостью к фенобарбиталу, более предпочтительно идиопатическую (первичную, генетическую) эпилепсию с устойчивостью или невосприимчивостью к фенобарбиталу и симптоматическую (вторичную, структурную/метаболическую) эпилепсию с устойчивостью или невосприимчивостью к фенобарбиталу или вероятную симптоматическую (криптогенную, неизвестной этиологии) эпилепсию с устойчивостью или невосприимчивостью к фенобарбиталу, наиболее предпочтительно идиопатическую (первичную, генетическую) эпилепсию с устойчивостью или невосприимчивостью к фенобарбиталу.

7. Способ в соответствии с любым из пп.1-6, где представитель кошачьих имеет нерегулируемые или продолжающиеся припадки при лечении с использованием одного или более антиэпилептических лекарственных средств, выбранных из группы, состоящей из фенобарбитала, диазепама, бромида калия, клоразепата, леветирацетама, габапентина, зонисамида, прегабалина, пропентофиллина, таурина, топирамата, предпочтительно при лечении с использованием фенобарбитала.

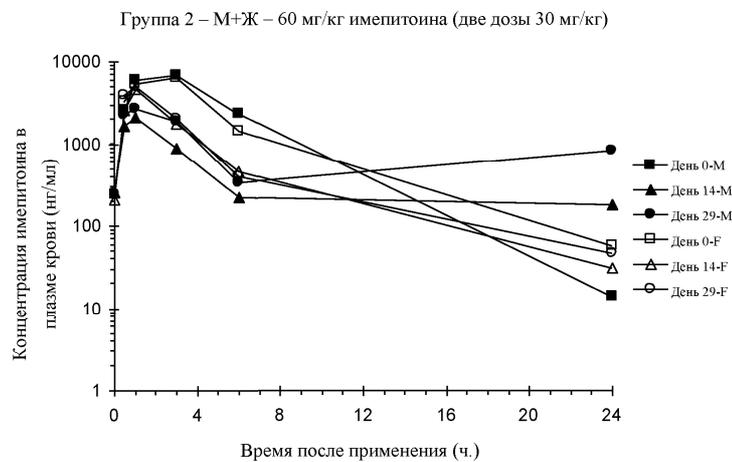
8. Способ в соответствии с любым из пп.1-7, где начальную/исходную дозу 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1Н-имидазол-2-она или его физиологически приемлемой соли снижают в процессе курса лечения при поддержании эффективного контроля припадков, где начальная/исходная доза составляет от 20 до 60 мг/кг веса тела, предпочтительно от 25 до 40 мг/кг веса тела, предпочтительно 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60 мг/кг веса тела, предпочтительно 25, 30, 35 или 40 мг/кг веса тела, и где

начальную/исходную дозу снижают после первоначального лечения до поддерживающих доз от 1 до 30 мг/кг веса тела, предпочтительно от 5 до 20 мг/кг веса тела, предпочтительно до 1, 2, 5, 8, 10, 12,5, 15, 18, 20, 25 или 30 мг/кг веса тела, предпочтительно до 5, 10, 15 или 20 или 25 мг/кг веса тела, где все такие дозы вводят один, два или три раза в день, предпочтительно один или два раза в день, предпочтительно два раза в день.

9. Способ в соответствии с любым из пп.1-8, где 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1Н-имидазол-2-он или его физиологически приемлемую соль вводят перорально или парентерально, предпочтительно перорально.

10. Способ в соответствии с любым из пп.1-9, где введение 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1Н-имидазол-2-она или его физиологически приемлемой соли приводит к устранению припадков (полному предотвращению припадков) в данном периоде наблюдения.

11. Способ в соответствии с любым из пп.1-10, где представитель кошачьих представляет собой кошку.



Фиг. 1

Группа	Животное		Параметр					
	№	Пол	День	AST (ед./л)	ALT (ед./л)	AP (ед./л)	GGT (ед./л)	GLDH (ед./л)
I	101		-1	27	49	34	<7	4
		самцы	30	37	67	36	10	3
	104		-1	25	34	16	<7	3
		самцы	30	20	40	17	<7	4
	105		-1	37	49	38	10	4
		самцы	30	21	38	29	<7	<2
	110		-1	22	43	18	<7	2
		самки	30	23	41	17	11	<2
	112		-1	18	35	24	<7	<2
		самки	30	22	48	24	<7	<2
	113		-1	28	38	34	<7	4
		самки	30	28	59	31	<7	4

Фиг. 2А

Группа	Животное		Параметр					
	№	Пол	День	AST (ед./л)	ALT (ед./л)	AP (ед./л)	GGT (ед./л)	GLDH (ед./л)
II	102		-1	21	28	51	10	2
		самцы	15 ¹	25	44	42	<7	2
			30	14	28	43	12	<2
	103		-1	28	33	31	<7	4
		самцы	15 ¹	45	50	26	<7	4
			30	21	35	26	16	2
	106		-1	21	29	24	<7	<2
		самцы	15 ¹	44	71	20	11	4
			30	35	55	22	<7	3
	107		-1	26	36	12	<7	2
		самки	30	26	43	16	<7	3
	109		-1	31	37	20	<7	<2
	самки	30	32	52	20	<7	<2	
111		-1	24	35	20	12	2	
	самки	30	34	80	18	<7	<2	

¹ дополнительное исследование для отдельных животных

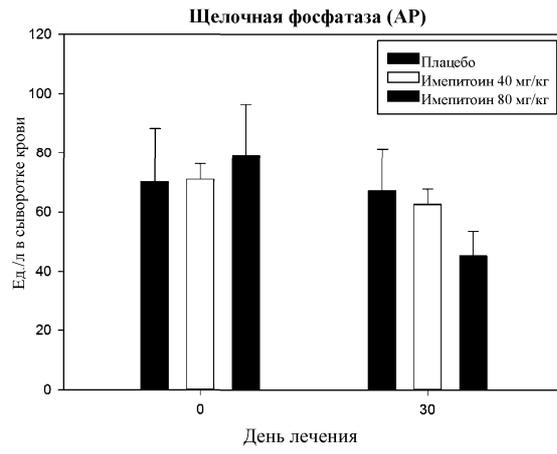
AST = Аспартатаминотрансфераза GGT = γ-Глутамилтрансфераза

ALT = Аланинаминотрансфераза GLDH = Глутаминатдегидрогеназа

AP = Щелочная фосфатаза

Примечание: Образцы со значениями < 7 (GGT) или < 2 (GLDH) не подвергались измерению (концентрация слишком низкая). Для оценки концентрации были доведены до 3,5 (GGT) или 1 (GLDH).

Фиг. 2В



Фиг. 3

