



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101151** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
C07C 231/00
A61P 21/02 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

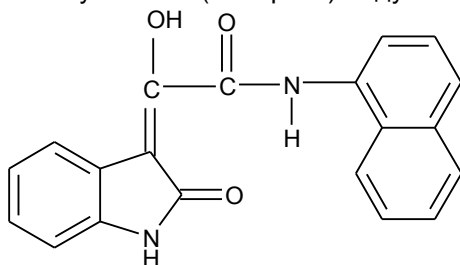
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 02707	(72) Винахідник(и): Луценко Руслан Володимирович (UA), Дев'яткіна Тетяна Олексіївна (UA), Сидоренко Антоніна Григорівна (UA), Колісник Сергій Вікторович (UA), Колісник Олена Валентинівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 25.03.2015	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.08.2015	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.08.2015, Бюл.№ 16	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)

(54) ЗАСТОСУВАННЯ N-(1-НАФТИЛ)АМІДУ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ ЯК ЗАСОБУ З ПРОТИСУДОМНОЮ ДІЄЮ**(57) Реферат:**

Застосування N-(1-нафтил)аміду 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти формули:



як протисудомного засобу.

UA 101151 U

Корисна модель належить до фармації і медицини, а саме до засобів з протисудомною дією.

Одним з найпоширеніших захворювань центральної нервової системи є епілепсія. Вона характеризується хронічним і нерідко прогресуючим перебігом. Незважаючи на суттєві результати, що досягнуті у фармакотерапії більшості захворювань центральної нервової системи, істотного прогресу в лікуванні епілепсії та іншої судомної патології здобути не вдалося і лише у 60-65 % пацієнтів епілептичні напади піддаються терапії існуючими протисудомними засобами. Недостатня ефективність зазначених препаратів обумовлена гетерогенними складними механізмами виникнення і розвитку захворювання, а також значною токсичністю, оскільки більше ніж третина пацієнтів відзначають розвиток побічних реакцій при їх застосуванні [1]. Такі недоліки протиепілептичних препаратів суттєво обмежують їхнє використання і свідчать про необхідність пошуку нових ефективних і безпечних протисудомних засобів.

Одним з підходів у створенні нейротропних препаратів, у тому числі протиепілептичних, є використання природних метаболітів організму людини. Такими є похідні медіаторних амінокислот, що приєднані до інших субстратів, зокрема індольного циклу, який знаходиться в основі хімічної структури нейромедіаторів.

Для лікування судомної патології застосовують традиційні антиконвульсанти: агоністи ГАМК_A-бенздіазепінового рецепторного комплексу (діазепам, нітразепам, клоназепам); похідні гідантоїну (дифенін), дія яких обумовлена уповільненням деінактивації швидких натрієвих каналів; барбітурати (фенобарбітал), які діють на ГАМК_D-рецептори і посилюють постсинаптичне гальмування; іміностильбени (карбамазепін, окскарбазепін), що пригнічують високочастотні розряди ізольованих коркових і спінальних нейронів, викликаючи їх деполяризацію за рахунок уповільнення деінактивації швидких натрієвих каналів; сукциніламід (етосуксимід), вальпроєву кислоту, які збільшують кількість ендogenous ГАМК за рахунок активації глутаматдекарбоксилази та інактивації ГАМК-амінотрансферази і дегідрогенази бурштинового напівальдегіду; протисудомні засоби інших груп (габапентин - стимулює утворення ГАМК і безпосередньо відкриває канали для іонів калію; ламотригін гальмує вивільнення глутамінової кислоти і попереджує активацію нейронів епілептичного вогнища) [2].

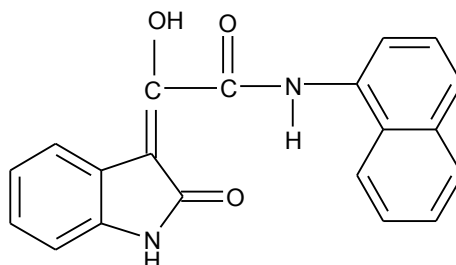
Серед наведених груп препаратів діазепам вирізняє можливість його застосування для лікування епілепсії і купіювання епілептичного статусу. Протисудомна дія засобу пов'язана зі стимуляцією ГАМК_A-бенздіазепінового рецепторного комплексу, що призводить до надходження гальмівних іонів хлору в нервові клітини лімбічної системи, таламуса, гіпоталамуса і проміжні нейрони спинного мозку. Антиепілептична дія діазепаму поєднується з анксиолітичними, седативними і центральними міорелаксуючими властивостями. Препарат у низьких дозах чинить слабкий активуючий вплив на ІДНС, виявляє ефективність при лікуванні спастичних станів, неврозів, реактивно обумовлених збуджень, безсоння, абстинентних синдромів та при проведенні премедикації.

Недоліком даного препарату є наявність побічної дії, протисудомна дія поєднується з сонливістю, запамороченням, зниженням концентрації уваги, уповільненням нервово-м'язової реакції. Також можуть виникати атаксія, шкірний свербіж, нудота і закреп. При тривалому застосуванні можливий розвиток толерантності, медикаментозної залежності, порушення інтелектуально-мнестичних процесів і менструального циклу. В окремих випадках на початку лікування може спостерігатися стан психоемоційного збудження [2].

Відомий N-(1-нафтил)амід 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти, який проявляє церебропротекторну, ноотропну, актопротекторну, антидепресивну, стрес-протекторну активність [3-7].

Задачею корисної моделі є розширення арсеналу протисудомних засобів за рахунок застосування N-(1-нафтил)аміду 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти за новим призначенням як протисудомного засобу для попередження і зменшення проявів судомних станів і епілепсії та покращення якості життя пацієнтів.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування N-(1-нафтил)аміду 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти формули:



як протисудомного засобу.

N-(1-нафтил)амід 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти утворений взаємодією етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти і α -нафтиламіну в еквімолекулярних співвідношеннях у середовищі ДМФА.

5 N-(1-нафтил)амід 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти одержують наступним чином: до розчину етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти у диметилформаміді додають α -нафтиламін. Реакційну суміш кип'ятять у колбі зі зворотним холодильником протягом 40 хвилин, потім охолоджують, виливають у воду, а осад, який утворився, відфільтровують, промивають водою та перекристалізують із водного діоксану.

10 Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1.

Вивчення протисудомної дії N-(1-нафтил)аміду 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти проводили на білих статевозрілих щурах обох статей на моделях гострих міоклонічних коразолових, пікротоксिनних і бікукулінових судом у порівнянні з референс-препаратом діазепамом ("Tarchomin S.A.", Польща) у дозі 4,3 мг/кг.

15 Для визначення протисудомної активності використано режим профілактичного введення N-(1-нафтил)аміду 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, який *ex tempore* суспендували у воді для ін'єкцій, використовуючи емульгатор Твін-80. N-(1-нафтил)амід 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти вводили щурам внутрішньоочеревинно в еквітоксичних дозах (12 мг/кг і 4,3 мг/кг) відносно препарату порівняння діазепаму, за 1 годину до застосування класичних конвульсантів. Як останні використовували коразол (Sigma-Aldrich, США) у дозі 80 мг/кг, пікротоксин (Sigma-Aldrich, США) і бікукулін (Sigma-Aldrich, США) в дозі 5 мг/кг маси тіла відповідно.

20 Як критерій протисудомної дії визначали латентний період настання судом (сек.), кількість судомних актів, тривалість судом (сек.) і кількість тварин у групі, що вижили. Також реєстрували інтенсивність судомних нападів за допомогою 6-бальної шкали: 0 - відсутність судомної активності; 1 - гіперкінезія; 2 - тремтіння, посмикування, занадто сильний грумінг; 3 - клонічні судоми передніх лап з підняттям на задні лапи; 4 - виражені тоніко-клонічні судоми, падіння тварини на бік, наявність фази тонічної екстензії; 5 - повторні клоніко-тонічні судоми, втрата пози; 6 - повний тонічний напад з апное, загибель тварини. Про наявність протисудомної дії у N-(1-нафтил)аміду 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти судили за здатністю подовжувати латентний період їх настання, зменшувати кількість судомних актів, знижувати загальну тривалість судомного синдрому і летальність тварин. Одержаний цифровий матеріал обробляли за допомогою програми Microsoft Statistika з використанням критерію t Стюдента і критерію χ^2 . Результати дослідження наведені в таблицях 1, 2 і 3.

Таблиця 1

Вплив N-(1-нафтил)аміду 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти і діазепаму на судоми, що викликані введенням коразолу (80 мг/кг), $M \pm m$

Групи тварин	Латентний період судом, сек.	Кількість судомних актів	Тривалість судом, сек.	Інтенсивність, бали	Летальність тварин у групі
Контрольна патологія	312,5 \pm 26,8	10,6 \pm 0,84	2800 \pm 296	5,5 \pm 0,16	10/5
N-(1-нафтил) амід 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, 12 мг/кг	603,2 \pm 30,9*	5,1 \pm 0,54*	1208 \pm 60*	3,3 \pm 0,36*	10/1*
Діазепам, 4,3 мг/кг	417,5 \pm 29,3*	5,9 \pm 0,43*	1409 \pm 123*	3,6 \pm 0,37*	10/0*

Примітка. У табл. 1, 2 та 3:

* - $p < 0,05$ у порівнянні з показниками тварин контрольної патології.

Таблиця 2

Вплив N-(1-нафтил)аміду 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти і діазепаму на судоми, що викликані введенням пікротоксину (5 мг/кг), $M \pm m$

Групи тварин	Латентний період судом, сек	Кількість судомних актів	Тривалість судом, сек	Інтенсивність, бали	Летальність тварин у групі
Контрольна патологія	510,4 \pm 35,7	12,1 \pm 1,10	1975 \pm 115	5,9 \pm 0,1	10/10
N-(1-нафтил) амід 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, 12 мг/кг	1009 \pm 41,4*	6,4 \pm 0,52*	1674 \pm 95,0	4,1 \pm 0,28*	10/0*
Діазепам, 4,3 мг/кг	1200 \pm 50,7*	7,33 \pm 0,62*	1719 \pm 162*	4,2 \pm 0,2*	10/0*

Таблиця 3

Вплив N-(1-нафтил)аміду 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти і діазепаму на судоми, що викликані введенням бікукуліну (5 мг/кг), $M \pm m$

Групи тварин	Латентний період судом, сек.	Кількість судомних актів	Тривалість судом, сек.	Інтенсивність, бали	Летальність тварин у групі
Контрольна патологія	165,4 \pm 6,78	9,3 \pm 0,84	2328,4 \pm 105	5,5 \pm 0,17	10/5
N-(1-нафтил) амід 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, 12 мг/кг	198,9 \pm 7,08*	8,3 \pm 0,82	1975 \pm 102*	4,7 \pm 0,37	10/4
Діазепам, 4,3 мг/кг	214,9 \pm 10,0*	6,1 \pm 0,45*	1785 \pm 116*	4,9 \pm 0,41	10/2

У першій серії дослідів встановлено, що уведення коразолу викликало розвиток класичного судомного синдрому. При цьому летальність тварин складала 50 %. Профілактичне застосування N-(1-нафтил)аміду оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти збільшувало тривалість латентного періоду початку судом в 1,9 рази порівняно з контрольною патологією ($p < 0,001$). При цьому вірогідно зменшилась кількість судомних актів у тварин (табл. 1). Після відтворення коразолового епілептогенезу N-(1-нафтил)амід 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти зменшував тривалість судомного періоду у 2,3 рази порівняно з тваринами без фармакопрофілактики ($p < 0,001$). N-(1-нафтил)амід 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти суттєво зменшував інтенсивність судом в 1,7 рази порівняно з контрольною патологією. Також у тварин цієї групи не спостерігалось летальних випадків на фоні уведення конвульсанту (табл. 1).

Діазепам зменшував вираженість судом в 1,5 рази порівняно з уведенням конвульсанту без фармакопрофілактики ($p < 0,001$). Також препарат вірогідно збільшував час латентного періоду початку судом і зменшував кількість судомних актів в 1,8 рази порівняно з контрольною патологією (табл. 1). Профілактичне уведення референс-препарату зменшувало тривалість періоду судом у 2 рази ($p < 0,001$) і летальність тварин у порівнянні з уведенням ГАМК_D-блокатора без корекції (табл. 1).

У наступній серії дослідів розвиток судомної патології моделювали шляхом застосування пікротоксину. При цьому виникав класичний конвульсивний синдром, що закінчувався загибеллю 100 % тварин (табл. 2).

На фоні введення пікротоксину профілактичне застосування N-(1-нафтил)аміду 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти вірогідно і ефективно зменшувало прояви судомного синдрому, що виявлялося в пролонгуванні латентного періоду початку конвульсій у 2 рази у порівнянні з контрольною патологією ($p < 0,001$), зменшенні кількості судом в 1,9 рази ($p < 0,001$), тривалості судомного періоду та інтенсивності судом. У дослідній групі не зафіксовано летальних випадків (табл. 2).

Під впливом діазепаму також модифікувався пікротоксинний судомний синдром. Профілактичне застосування діазепаму збільшувало латентний період початку судом у 2,4 рази ($p < 0,001$) і зменшувало кількість судом в 1,7 рази порівняно з контрольною патологією ($p < 0,002$). Введення референс-препарату на фоні пікротоксину приводило до зменшення інтенсивності судом в 1,4 рази ($p < 0,001$) і вірогідно попереджало летальність експериментальних тварин (табл. 2).

У третій серії дослідів вивчали вплив N-(1-нафтил)аміду 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на конвульсивну дію бікукуліну.

Застосування N-(1-нафтил)аміду 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти зменшувало прояви судомного синдрому. Протективна дія виявлялася в збільшенні латентного періоду початку судом в 1,2 рази порівняно з контрольною патологією ($p < 0,01$). У той же час N-(1-нафтил)амід 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти вірогідно зменшував тривалість конвульсій у порівнянні з уведенням бікукуліну без фармакопрофілактики (табл. 3).

Діазепам пролонгував час початку судом в 1,3 рази порівняно з контрольною патологією ($p < 0,001$). Також препарат порівняння вірогідно зменшував кількість і тривалість судомних актів (табл. 3).

Таким чином, результати дослідів є підставою для висновку, що N-(1-нафтил)амід 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти виявляє виражений протисудомний ефект на моделях гострих міоклонічних коразолових, пікротоксिनних і бікукулінових судом при одноразовому введенні. Отримані результати дозволяють вважати, що створення лікарського засобу на основі N-(1-нафтил)аміду 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти і його застосування у пацієнтів з судомним синдромом і епілепсією дадуть змогу ефективно корегувати ці патологічні явища.

Джерела інформації:

1. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs / E. Perucca // Br. J. Clin. Pharmacol. - 2006. - № 61(3). - P. 246-55.

2. Машковский М.Д. Лекарственные средства - М.: Новая волна, 2006. - 1206 с.

3. Патент на винахід 89542 (2010) Україна, МПК (2009) C07C 59/00, C07D 209/00, A61K 31/00. Застосування амідів 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти як засобів церебропротекторної дії / Болотов В.В., Колісник С.В., Штриголь С.Ю., Штриголь В.С., Стіхарний О.О., Цапко Д.Д.; заявл. 14.01.08; опубл. 10.02.10, Бюл. №3.

4. Патент на винахід 89551 (2010) Україна, МПК (2009) C07C 59/00, C07D 209/00, A61P 25/00. Застосування N-(1-нафтил)аміду 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти як стрес-протективного засобу / Болотов В.В., Колісник С.В., Луценко Р.В., Дев'яткіна Т.О., Важнича О.М.; заявл. 18.02.08; опубл. 10.02.10, Бюл. №3.

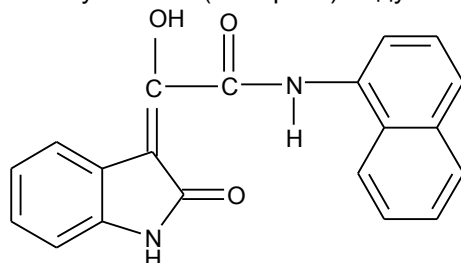
5. Патент на винахід 90357 (2010) Україна, МПК (2006) C07D 209/00, A61P 25/00. Застосування похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти як засобів ноотропної дії / Болотов В.В., Колісник С.В., Штриголь С.Ю., Стіхарний О.О.; заявл. 21.05.08; опубл. 26.04.10, Бюл. №8.

6. Патент на винахід 92646 (2010) Україна, МПК (2009) A61K 31/4045 (2006.01), A61P 43/00 (2006.01). Застосування похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти як засобів з актопротекторною дією / Болотов В.В., Колісник С.В., Дев'яткіна Т.О., Луценко Р.В., Сидоренко А.Г.; заявл. 30.12.08; опубл. 25.11.10, Бюл. № 22.

7. Патент на винахід 106105 (2014) Україна МПК A61K 31/33 (2006.01), A61K 31/404 (2006.01), A61P 25/24 (2006.01) Застосування амідів 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти як засобів з антидепресивною дією / Болотов В.В., Колісник С.В., Луценко Р.В., Дев'яткіна Т.О., Сидоренко А.Г. заявл. 25.07.12; опубл. 25.07.14; Бюл. № 14.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Застосування N-(1-нафтил)аміду 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти формули:



як протисудомного засобу.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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

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