

First-in-class

Противоэпилептический кандидат в лекарственные средства KFU-06

Общая информация

- **Терапевтическая область:** лечение эпилепсии (АТС группа N03A). Возможны также другие ЦНС-индикации.
- **Тип:** синтетическое низкомолекулярное соединение.
- **Лекарственная форма:** для перорального применения.
- **Степень разработки:** успешно завершено доклиническое исследование.

Проблема

Приблизительно 50 млн. людей на земном шаре страдают от эпилепсии, что делает это неврологическое расстройство самым распространенным в мире. Эпилепсия поддается лечению только в 70% случаев. Данное заболевание обладает тяжелым экономическим эффектом, который связан с затратами на лечение, преждевременной смертью и снижением эффективности труда. Примерно три четверти страдающих от эпилепсии людей живут в странах с низким и средним доходом и не получают надлежащего лечения. Источник: <http://www.who.int/news-room/factsheets/detail/epilepsy>.

Решение

KFU-06 – первое в своей структурной группе средство для лечения эпилепсии. Механизм его действия основан на ингибировании глутаматэргической передачи, активации высвобождения ГАМК из пресинаптических нейронов при одновременном ингибировании постсинаптических ГАМК(A) рецепторов. KFU-06 проявляет высокую противосудорожную активность на *in vivo* моделях тяжелых эпилептических припадков в сочетании высокой безопасностью.

Фармакологический профиль

Фармакокинетика

- После приема внутрь практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте.
- Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер.
- Период полувыведения ($T_{1/2}$): 20 часов.

Безопасность

- Низкая острая токсичность: $LD_{50} > 5000$ мг/кг (мыши и крысы внутрижелудочно); $LD_{50} > 2000$ мг/кг (мыши и крысы внутрибрюшинно); $LD_{50} > 2000$ мг/кг (кролики внутрижелудочно).
- Не влияет на поведение и психоэмоциональное состояние крыс при длительном введении в дозах до 100 мг/кг в день в течение месяца.
- Низкая нейротоксичность, эквивалентная препарату сравнения вальпроату натрия, при внутрижелудочном введении в дозах до 250 мг/кг в день в течение месяца.

In vitro активность (срезы головного мозга крыс)

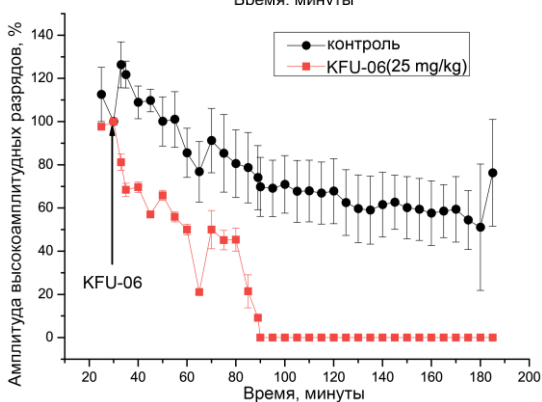
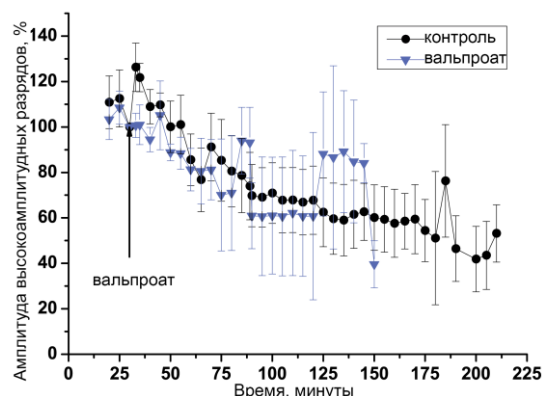
- KFU-06 снижает эпилептоформную активность индуцированную 4-аминопиридином или биксукулином.
- KFU-06 увеличивает латентный период наступления эпилептоформной активности, вызванной 4-аминопиридином.
- KFU-06 увеличивает порог генерации и амплитуду потенциала действия в аксонах, а также угнетает ритмическую и спонтанную активность нейронов путем снижения Na токов.

In vivo эффективность

Фармакологические свойства KFU-06 были изучены на модели максимального электрошока (МЭШ), а также моделях судорог, индуцированных пенициллином, коразолом и пикротоксином на мышцах и крысах. KFU-06 вводился внутрижелудочно или внутрибрюшинно в диапазоне доз от 1 до 250 мг/кг. В качестве препарата сравнения использовался вальпроат натрия. Были получены следующие основные результаты:

- Модель МЭШ, мыши, внутрижелудочно: ED_{50} 30 и 44 мг/кг для KFU-06 и вальпроата соответственно; терапевтический индекс KFU-06 в 6.7 раза выше, чем у вальпроата.
- Модель МЭШ, крысы, внутрижелудочно: ED_{50} 118 и 102 мг/кг для KFU-06 и вальпроата соответственно; терапевтический индекс KFU-06 в 6.4 раза выше, чем у вальпроата.
- KFU-06 и вальпроат показывают сравнимую активность в моделях судорог вызванных коразолом и пикротоксином.

- KFU-06 показывает ярко выраженную активность на модели судорог, вызванных пенициллином. Вальпроат натрия в данной модели не показывает активности (см. рисунок).



Интеллектуальная собственность

Штырлин Ю.Г. и соавт. Производное пиридоксина для лечения эпилепсии. Патент РФ №2650523, 2017.

Международная PCT заявка WO2019022638 от 7 июня 2018.

Исключительная лицензия принадлежит АО «Татхимфармпрепараты» (Казань, Россия).

Рынок

Глобальный рынок противоэпилептических препаратов: годовые продажи \$8.4 млрд. в 2017, ожидаемый совокупный среднегодовой темп роста 2.7% в период 2018-2022. Российский рынок противоэпилептических препаратов: годовые продажи \$100 млн. в 2017 году.

Экспертная оценка

Проект KFU-06 стал финалистом двух всероссийских конкурсов инновационных проектов (Сочи, 2019; Геленджик, 2019). Проект также получил высокую оценку экспертной панели Фонда Праймер-Капитал.

План развития

2020-2024 – I-III фазы клинических исследований.

2025-2026 – начало производства и продаж в России.

Продажи

Продажа зарубежной лицензии: общая стоимость сделки может достигать \$150 млн. в зависимости от стадии проекта.

Производство и продажи в России и в странах Евразийского экономического сообщества: через 3-4 года после начала продаж планируется занять до 5% (в \$) локального рынка противоэпилептических препаратов.

Контактная информация

К.В. Балакин, Научно-образовательный центр фармацевтики, Казанский (Приволжский) федеральный университет. Тел. (моб.): +7 (966) 119-4454, e-mail: kvbalakin@gmail.com