

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **019757**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2014.06.30

(21) Номер заявки
200900020

(22) Дата подачи заявки
2007.06.15

(51) Int. Cl. *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61K 38/04 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61K 31/35 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ С СИНЕРГЕТИЧЕСКИМ
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫМ ЭФФЕКТОМ**

(31) 60/813,967; 06021470.7; 06021469.9;
06024241.9

(32) 2006.06.15; 2006.10.12; 2006.10.12;
2006.11.22

(33) US; EP; EP; EP

(43) 2009.06.30

(86) PCT/EP2007/005304

(87) WO 2007/144195 2007.12.21

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЮСиБи ФАРМА ГмбХ (DE)

(72) Изобретатель:
Штёр Томас (DE)

(74) Представитель:
Агуреев А.П. (RU)

(56) WO-A-2006079547
US-A-5378729

FOUNTAIN N. B. ET AL.:
"ABSENCE OF EFFECT OF ADJUNCTIVE
SPM 927 ON CONCOMITANT AED
PLASMA CONCENTRATIONS IN SUBJECTS
WITH PARTIAL SEIZURES" MOLECULAR
IMMUNOLOGY, ELMSFORD, NY, US, vol. 44, no.
SUPPL. 09, 5 December 2003 (2003-12-05), page 96,
XP009028153 ISSN: 0161-5890 abstract

HORSTMANN R. ET AL.: "SPM 927
DOES NOT INTERACT WITH VALPROIC
ACID AND CARBAMAZEPINE" MOLECULAR
IMMUNOLOGY, ELMSFORD, NY, US, vol. 44, no.
SUPPL. 09, 5 December 2003 (2003-12-05), page 97,
XP009028152 ISSN: 0161-5890 abstract

EP-A-1541138

US-A-5773475

REYNOLDS E. H. ET AL.: "SINGLE DRUG
OR COMBINATION THERAPY OF EPILEPSY?"
DRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, vol. 21,
no. 5, 1 January 1981 (1981-01-01), pages 374-382,
XP009029147 ISSN: 0012-6667 the whole document

(57) Данное изобретение направлено на фармацевтическую композицию, включающую соединения лакозамида класса пептидных соединений и дополнительное активное соединение леветирацетам для профилактики, облегчения и/или лечения приступов эпилепсии.

019757

B1

019757
B1

Уровень техники, к которой относится изобретение

Данное изобретение направлено на фармацевтическую композицию, включающую соединение лакозамид и дополнительное активное соединение леветирацетам для профилактики, смягчения и/или лечения эпилептических судорог, причем композиция обладает синергетическим эффектом в отношении профилактики, смягчения и/или лечения эпилептических судорог по сравнению с эффектом соединений (a) или (b), назначенных по отдельности.

Уровень техники

Некоторые пептиды, как известно, проявляют активность в отношении центральной нервной системы (ЦНС) и пригодны для лечения эпилепсии и других расстройств ЦНС. Эти пептиды описаны в US 5378729 и US 773475, которые целиком включены в описание путем ссылки.

EP 1541138 направлен на применение класса пептидных соединений для лечения эпилептического статуса или связанных состояний, таких как острые повторные приступы или кластеры приступов. EP 1541138 далее направлен на профилактику генерализованных тонико-клонических судорог.

Приступы являются следствием пароксизмальной дисфункции мозга, связанной с избыточной нейрональной активностью, которая ведет к нарушению поведения или сознания. Эпилепсия представляет повторение двух или более неспровоцированных приступов, и является хроническим заболеванием мозга.

Имеется два главных типа приступов: частичные или фокальные приступы, происходящие из участка мозга, но способные распространяться во время эпизода, и генерализованные приступы, которые могут затрагивать одновременно оба полушария. Частичные приступы проявляются в разных видах в зависимости от затрагиваемой области (конфузия, автоматические движения тела, галлюцинации и т.д.), и если они распространяются в мозге, могут приводить к генерализованному тонико-клоническому приступу (конвульсии). Имеется несколько типов генерализованных приступов: конвульсивные (тонико-клонические, тонические, клонические, миоклонические) и неконвульсивные (абсансы, атонические). Типично все виды приступов длятся несколько минут, обычно менее пяти минут. Конвульсивные приступы, в частности тонико-клонические приступы, обычно приводят к потере сознания.

Эпилептический статус (ЭС) определяют как приступ, длящийся в течение 30 или более минут, или серии последовательных приступов, происходящих в течение 30 или более минут, во время которых субъект не полностью приходит в сознание. Многие клиницисты и многие исследовательские статьи, однако, считают, что у пациента ЭС, если припадки длятся более 5 мин. Имеется два главных типа ЭС: генерализованный ЭС, который может быть судорожным или несудорожным, и фокальный ЭС. Генерализованный судорожный ЭС является наиболее тяжелым типом и связан с высокой болезненностью и смертностью. ЭС может встречаться у пациентов с первичным диагнозом эпилепсии. Однако возникновение ЭС является наиболее частым у лиц с предшествующей эпилепсией и часто связано с тяжелым и острым заболеванием мозга (например, энцефалитом или инсультом) или травмой. В дополнение к этому различные состояния, включая гипогликемию, гипертермию, передозировку лекарств и алкоголя или отмену лекарств, могут быть причиной ЭС. Таким образом, противосудорожная активность соединения или комбинации, например, на моделях или у пациентов с комплексными частичными приступами, не является свидетельством активности против ЭС. ЭС не только является угрожающим жизни заболеванием, но также вызывает потерю нейронных клеток и эпилептогенез.

Несмотря на значительные медицинские достижения за последние 50 лет, прогресс в лечении терапии все ещё недостаточно адекватен для большого числа пациентов. Всемирное распространение эпилепсии составляет от 0,3 до 0,6% (Sander et al., 1987; Schmidt et al., 1986; Loiseau, 1988). Около 20-30% пациентов страдают от трудно поддающейся лечению эпилепсии или тяжелых побочных эффектов, несмотря на раннее лечение и оптимальную ежедневную дозировку адекватного противосудорожного лекарства (Schmidt, 1992; Kramer, 1997; Brodie, 2001). В таких случаях альтернативная монотерапия может контролировать приступы, однако полного подавления судорожных приступов можно редко достичь с ПЭС, даже если применять его в максимальной предписанной дозе (Kramer, 1997). Когда монотерапия противосудорожными препаратами терпит неудачу, применяют комбинированную терапию в попытке повысить эффективность за счет улучшения действенности, переносимости, или того и другого.

Лакозамид (LCM, R-2-ацетиамидо-N-бензил-3-метоксипропионамид) является членом серии функционализированных аминокислот с противосудорожной активностью. Противосудорожная активность была продемонстрирована в больших клинических исследованиях и на животных моделях эпилепсии, включая максимальный электрошоковый приступ [MES], 6 Гц модель рефрактерного приступа, и индуцированный звуком приступ у мышей Frings (Bialer et al., 2001, 2002; Hovinga 2003). Далее, LCM является активным против рефрактерного самоподдерживающегося эпилептического статуса. В дополнение к активности при вызванных электричеством приступах он эффективен против эпилептического статуса, вызванного кобальт-гомоцистеином и литий-пилокарпином (Bialer et al., 2001, 2002).

Исходно предполагалось, что LCM обладает аффинностью к нечувствительному к стрихнину глициновому участку NMDA рецептора, однако дальнейшее исследование позволило предположить, что может быть непрямой эффект, посредством которого лекарство проявляет свою противосудорожную активность (Bialer et al., 2001, 2002). В исследованиях по связыванию с рецептором (в более чем 100 раз-

личных участках), ни LCM, ни его метаболиты не связывались с большим разнообразием нейротрансмиттерных рецепторов или ионных каналов (Errington et al. 2006). В клетке/клеточной культуре LCM не проявляет эффекты в отношении вызванных NMDA токов или управляемых напряжением натриевых каналов. В кортикальных нейронах мыши лекарство повышает потоки GABA и опосредованно подавляет передачу глутамата, наиболее вероятно через неспецифический механизм (Bialer et al., 2002). Недавние данные показали, что LCM имеет двойной способ действия: он усиливает медленную активацию потенциал-зависимых натриевых каналов и модулирует медиатор сокращающего ответа протеин CRMP-2.

Доклинический профиль позволяет предположить, что LCM может быть пригоден в лечении частичного приступа и генерализованных тонико-клонических приступов. Новые противоэpileптические средства (ПЭС), такие как LCM, исходно лицензированы как дополнительное лечение, часто без доказательства, позволяющего предположить, какое из существующих лечений может применяться с ними. В дополнение, примерно 30% пациентам с эпилепсией предписаны режимы политерапии. Таким образом, имеется четкая необходимость в разработке рационального основания для ПЭС политерапии, т.е. в разработке противосудорожных композиций с повышенной эффективностью за счет увеличения действенности, переносимости, или того и другого. Эффективные комбинации ПЭС были эмпирически оценены у пациентов с трудно поддающимися лечению приступами; однако такие исследования часто сопровождались вредоносными побочными реакциями (Warner et al., 1992; Luszczki et al., 2003). Так, доклинические модели применялись как альтернатива для оценки фармакодинамических лекарственных взаимодействий.

О фармацевтической композиции, включающей лакозамид из класса пептидных соединений и леветирацетам для профилактики, облегчения и/или лечения эпилептических приступов, где эффект данной композиции в профилактике, облегчении и/или лечении эпилептических приступов является синергетическим по сравнению с эффектом соединений этих соединений по отдельности, ранее не сообщалось.

Сущность изобретения

Таким образом, данное изобретение касается фармацевтической композиции, для профилактики, облегчения и/или лечения приступов эпилепсии, включающая

- (a) лакозамид и/или его фармацевтически приемлемую соль; и
 - (b) леветирацетам и/или его фармацевтически приемлемую соль и, при необходимости, фармацевтически пригодный носитель, растворитель и/или адъювант, в которой леветирацетам и лакозамид находятся в фиксированном отношении дозы леветирацетам : лакозамид 1:3-6:1, предпочтительно 1:3:1; и
- в которой фиксированное отношение дозы подсчитывают по значениям ED₅₀ индивидуальных соединений (a) и (b).

Фармацевтическая композиция по изобретению выполнена в форме единичного дозирования или, в форме отдельного дозирования, содержащей (i) первую композицию, включающую соединение (a), и (ii) вторую композицию, включающей по крайней мере одно соединение (b), причем первая и вторая композиции упакованы вместе в один контейнер или в несколько контейнеров внутри одной наружной упаковки.

Фармацевтическая композиция по изобретению характеризуется тем, что ED₅₀ леветирацетама в ней составляет около 20 мг/кг, а лакозамида - 10 мг/кг.

Фармацевтическая композиция по изобретения может быть введена перорально или внутривенно.

Другим аспектом изобретения является применение фармацевтической композиции по изобретению для приготовления медикамента для профилактики, облегчения и/или лечения приступов эпилепсии.

Следующим аспектом изобретения является применение фармацевтической композиции, содержащей лакозамид и леветирацетам в единичной дозированной форме, и в которой леветирацетам и лакозамид присутствуют в соотношении 1:3 - 6:1, предпочтительно 1:3 - 3:1 для приготовления лекарственного средства для профилактики, облегчения и/или лечения приступов эпилепсии, при котором ED₅₀ леветирацетама составляет около 20 мг/кг, а ED₅₀ лакозамида - около 10 мг/кг.

Приступ эпилепсии при указанных применениях представляет собой частичный приступ с вторичной генерализацией и без нее, первично генерализуемый приступ и эпилептический статус, включающей (a) соединение из формулы (I), (II) и/или (III), или его фармацевтически пригодную соль, и (b) по крайней мере, ещё одно соединение для профилактики, облегчения и/или лечения эпилептических приступов, по выбору вместе с фармацевтически пригодным носителем, растворителем и/или адъювантом. Эффект данной композиции в профилактике, облегчении и/или лечении эпилептических приступов является синергетическим по сравнению с эффектом соединений (a) или (b) по отдельности.

Термин "синергетический эффект для профилактики, облегчения и/или лечения эпилептических приступов" относится к эффекту фармацевтической композиции по изобретению в отношении профилактики, облегчения и/или лечения эпилептических приступов, который является более чем дополнительным по сравнению с эффектом соединений (a) или (b), назначенных по отдельности.

Синергетический эффект данного изобретения может быть определен как синергизм комбинации соединений (a) и (b) в терапевтически желательном эффекте (синергетический лечебный эффект) в лечении эпилептических приступов.

Синергетический эффект данного изобретения может также быть определен как синергизм комбинации соединений (a) и (b) в уменьшении побочного эффекта, который может быть меньше при комбинации соединений (a) и (b) по сравнению с побочным эффектом соединений (a) и (b), назначенных по отдельности.

В соответствии с Deckers et al. (2000), изоболографический метод, применяемый для оценки взаимодействия между ПЭС, считается оптимальным методом выявления синергизма, аддитивности или антагонизма среди ПЭС на животных моделях эпилепсии, таких как 6 Гц модель рефрактерного приступа у мышей. При изоболографическом анализе определяют экспериментальное (ED_{50mix}) и теоретическое аддитивное (ED_{50add}) ED_{50} значение из дозозависимых кривых комбинированных лекарств. ED_{50} определяют как дозу лекарства, защищающую 50% животных от 6 Гц индуцированных приступов. ED_{50mix} является экспериментально определенной общей дозой смеси из двух компонентов лекарства, которую применяют в комбинации с фиксированным отношением, достаточной для 50% защитного эффекта. Напротив, ED_{50add} представляет общую аддитивную дозу из двух лекарств (подсчитанную из линии аддитивности), теоретически обеспечивающую 50% защиту против приступа.

Термин "индекс взаимодействия α " относится к отношению ED_{50mix}/ED_{50add} . Это отношение кажется хорошим отражением силы взаимодействия между двумя ПЭС при изоболографическом анализе (Luszczki et al., 2003; Berenbaum, 1989; Tallarida et al., 1999; Tallarida, 2001, 2002). Если $ED_{50mix} = ED_{50add}$, то $\alpha = 1$. Небольшие отклонения α от 1 могут не считаться значимыми. Если α меньше 0,7, это может указывать на синергетический эффект. Если индекс больше 1,3, это может указывать на антагонистический эффект, а если индекс находится в промежутке, это может указывать на чисто аддитивное взаимодействие (Luszczki et al., 2003; Kerry et al., 1975; Bourgeois, Wad, 1984, 1988; Bourgeois, 1988).

В предпочтительном воплощении синергетический эффект фармацевтической композиции данного изобретения определяется как величина индекса взаимодействия α композиции примерно до 0,7, предпочтительно примерно до 0,6, более предпочтительно примерно до 0,5, где $\alpha > 0$. Примерами индекса взаимодействия α являются около 0,1, около 0,2, около 0,3, около 0,4, около 0,5, около 0,6 и около 0,7.

Защитный индекс (PI) может быть подсчитан путем деления данного TD_{50} , определенного на животной модели, рассчитывающей токсические эффекты противосудорожных средств, на соответствующий ED_{50} , определенный на животной модели для эпилептических приступов. PI считается удовлетворительным пределом безопасности между ПЭС дозами и дозами ПЭС, проявляющими седативные, атаксические или другие нейротоксические побочные эффекты (Löscher et al., 1991). PI_{mix} является экспериментально определенным защитным индексом, а PI_{add} является защитным индексом, теоретически рассчитанным из линий аддитивности на модели эпилептических припадков и модели расчета токсических эффектов.

Термин "индекс пользы (BI)" относится к частному PI_{mix} и PI_{add} соответствующих комбинаций фиксированных отношений, полученных непосредственно при изоболографическом анализе. BI определенно устанавливает преимущества комбинации двух лекарств, применяемых в различных комбинациях с фиксированным отношением. Далее, BI может обеспечить обоснование для комбинации соответствующих ПЭС в клинической практике, если его величина $> 1,3$, в то время как $BI < 0,7$ может указывать на нежелательное объединение ПЭС (Luszczki et al., 2003, *Epilepsia* 44: 489).

В другом предпочтительном воплощении синергетический эффект фармацевтической композиции данного изобретения определяется как значение индекса пользы BI композиции по крайней мере около 1,3, предпочтительно по крайней мере около 1,4, более предпочтительно по крайней мере около 1,5. Примерами индекса пользы являются около 1,3, около 1,4, около 1,5, около 1,6, около 1,7, около 1,8, около 1,9, и около 2,0.

Термин "фиксированное отношение дозы соединения (b): соединения (a) 1:1, подсчитанное по значениям ED_{50} индивидуальных соединений (b) и (a)" относится к композициям, включающим соединения (b) и (a) в дозе, соответствующей 50% от соответствующей дозы ED_{50} индивидуальных соединений (b) и (a) или множеству из этих фиксированных отношений дозы. Соответственно, "фиксированное отношение дозы соединения (b): соединения (a) 3:1, подсчитанное по значениям ED_{50} индивидуальных соединений (b) и (a)" относится к композициям, включающим соединение (b) в дозе, соответствующей 75% от соответствующей дозы ED_{50} , и соединение (a) в дозе, соответствующей 25% от соответствующей дозы ED_{50} соединения (a) или множеству из этих фиксированных отношений дозы.

В общем, "фиксированное отношение дозы соединения (b): соединения (a) X:Y, подсчитанное по значениям ED_{50} индивидуальных соединений (b) и (a)" относится к композициям, включающим соединение (b) и соединение (a), где доза соединения (b) соответствует $X \cdot ED_{50}/(X+Y)$ от соединения (b), а доза соединения (a) соответствует $Y \cdot ED_{50}/(X+Y)$ от соединения (a), или множеству из этих фиксированных отношений дозы.

Так, композиция, включающая соединение (b) и соединение (a) в фиксированном отношении дозы, по крайней мере, X:Y, включает по крайней мере X/(по крайней мере X+Y) частей соединения (b), где 1 часть является количеством, соответствующим ED_{50} соединения (b), а Y/(по крайней мере X+Y) частей соединения (a), где 1 часть является количеством, соответствующим ED_{50} соединения (a), или множеству

из этих фиксированных отношений дозы.

Термин "множество" относится к композиции, включающей большее или меньшее количество соединений (а) и (b) в отношении количества, определенного по значениям ED₅₀, при поддержании фиксированного отношения дозы. Композиция, включающая множество фиксированных отношений дозы, как указано выше, может, таким образом, включать по крайней мере 0,1 кратное фиксированное отношение дозы, по крайней мере 0,2 кратное, по крайней мере 0,5 кратное, по крайней мере 2 кратное, по крайней мере 5 кратное или по крайней мере 10 кратное фиксированное отношение дозы, и/или максимум 100 кратное фиксированное отношение дозы, максимум 50 кратное, или максимум 20 кратное фиксированное отношение дозы.

Специалист в данной области техники может определить значения ED₅₀ с помощью методов, известных в данной области техники. Предпочтительно значения ED₅₀ определяют с помощью доклинических и/или клинических испытаний. Также могут применяться опубликованные значения ED₅₀. Значения ED₅₀ для лакозамида и леветирацетама опубликованы. Табл. 5 и 6 раскрывают специфические значения ED₅₀, полученные на различных моделях у крыс и мышей. Специалисту в данной области техники известно, что на конкретной модели, среди различных видов значения ED₅₀ демонстрируют вариации на фактор вплоть до 5 или даже больше.

ED₅₀ лакозамида находится в диапазоне примерно от 0,5 мг/кг до примерно 30 мг/кг массы тела п/о или и/п. Более конкретно, ED₅₀ лакозамида составляет около 10 мг/кг массы тела и/п.

ED₅₀ леветирацетама находится в диапазоне примерно от 10 мг/кг до примерно 100 мг/кг массы тела п/о или и/п. Более конкретно, ED₅₀ леветирацетама составляет около 20 мг/кг массы тела и/п.

Леветирацетам является этильным производным пирацетама и относится к группе рацетамов. Рацетамы могут обладать синергетическим эффектом в профилактике, облегчении и/или лечении эпилептических приступов, по сравнению с эффектом лакозамида и рацетама по отдельности, где эпилептические приступы являются такими, как определено здесь.

Фармацевтическая композиция данного изобретения включает леветирацетам и лакозамид и/или его фармацевтически пригодную соль, при необходимости вместе с фармацевтически пригодным носителем, растворителем и/или адьювантом.

Эта композиция может обладать синергетическим эффектом в профилактике, облегчении и/или лечении эпилептических приступов, по сравнению с эффектом лакозамида и леветирацетама по отдельности, где эпилептические приступы являются такими, как определено здесь.

В этой композиции леветирацетам и лакозамид могут присутствовать в фиксированном отношении дозы леветирацетама: лакозамида по крайней мере около 1:3, по крайней мере около 1:1 или по крайней мере около 3:1, где фиксированное отношение дозы подсчитывают по индивидуальным значениям ED₅₀ леветирацетама и лакозамида. В этой предпочтительной композиции фиксированное отношение дозы леветирацетама: лакозамида может составлять максимум примерно 6:1. Фиксированное отношение дозы может быть подсчитано на основании значения ED₅₀ леветирацетама и/или значения ED₅₀ лакозамида, раскрытых здесь, или на основании значений ED₅₀, известных в данной области техники.

Композиция может включать леветирацетам в дозе по крайней мере от 1000 мг/сутки до 3000 мг/сутки и лакозамид в дозе по крайней мере 100 мг/сутки, предпочтительно по крайней мере 200 мг/сутки, более предпочтительно по крайней мере 300 мг/сутки, наиболее предпочтительно по крайней мере 400 мг/сутки и в дозе максимум 6 г/сутки, более предпочтительно максимум 1 г/сутки и наиболее предпочтительно максимум 600 мг/сутки.

В особо предпочтительных композициях, описанных здесь, синергетический эффект может также быть определен в терминах индекса взаимодействия α , как описано здесь, или в терминах индекса пользы, так же как описано здесь.

В еще одном предпочтительном воплощении данного изобретения синергетический эффект фармацевтической композиции по изобретению определяется как снижение побочного эффекта комбинации соединения (а) и соединения (b) по сравнению с соединениям (а) и (b), назначенными по отдельности.

Синергетическое уменьшение побочного эффекта можно найти не только в тех комбинациях, которые проявляют синергетический лечебный эффект, но также в тех комбинациях соединений (а) и (b), которые проявляют аддитивный лечебный эффект или незначительный синергетический лечебный эффект в лечении эпилептических приступов, таких как, например, вальпроат или фенитоин в качестве соединения (b) в комбинации с лакозамидом.

В предпочтительном воплощении эпилептические приступы выбирают из частичных приступов с вторичной генерализацией или без неё, первично генерализованных приступов и эпилептического статуса.

Ещё одним аспектом данного изобретения является применение фармацевтической композиции изобретения для приготовления медикамента для профилактики, облегчения и/или лечения эпилептических приступов, где эпилептические приступы являются такими, как определено здесь.

Соединение данного изобретения лакозамид хорошо переносятся, что является преимуществом перед другими обычно применяемыми средствами лечения эпилептических приступов.

Соединения по изобретению могут быть изготовлены в виде рецептуры из одного фармацевтиче-

ского препарата (единичная форма дозирования) для применения в одно время или могут быть изготовлены в виде рецептов из двух препаратов (отдельных форм дозирования), где отдельные формы дозирования могут применяться одновременно и/или последовательно. Различные препараты в отдельных формах дозирования могут применяться одним способом или различными способами.

Фармацевтическая композиция данного изобретения может, таким образом, включать единичную форму дозирования, включающую соединение формулы (a) и соединение (b).

Фармацевтическая композиция данного изобретения может также включать отдельную форму дозирования, включающую:

- (i) первую композицию, включающую соединение (a), и
- (ii) вторую композицию, включающую соединение (b).

Отдельные формы дозирования могут быть при необходимости совместно упакованы, например, в один контейнер или во множество контейнеров внутри одной внешней упаковки, или совместно представлены в раздельных упаковках ("общее представление"). В качестве примера совместной упаковки или общего представления может быть составлен набор, включающий, в отдельных контейнерах, соединения (a) и соединения (b). В другом примере соединения (a) и соединения (b) отдельно упакованы и доступны в продаже независимо одно от другого, но совместно выпускаются на рынок или совместно продвигаются для применения в соответствии с изобретением. Отдельные формы дозирования могут также быть представлены субъекту по отдельности и независимо, для применения в соответствии с изобретением.

Фармацевтическая композиция данного изобретения предпочтительно приготовлена для назначения млекопитающим, предпочтительно человеку.

Интервал применения соединения (a) и соединения (b) может зависеть от форм дозирования. Соединение (a) может применяться первым, или соединение (b) может применяться первым.

Получение соединений, используемых в данном изобретении, описано в US 5378729 и 5773475, и в WO PCT/EP 2005/010603, содержание которых включено здесь путем ссылки.

Соединения, используемые в данном изобретении, пригодны как таковые или могут применяться в форме солей, принимая во внимание их основную природу за счет присутствия свободной аминогруппы. Так, соединение (a) образует соли с широким разнообразием кислот, неорганических или органических, включая фармацевтически пригодные кислоты. Соли терапевтически пригодных кислот, конечно, являются полезными в приготовлении составов с повышенной растворимостью в воде, что является особо выгодным.

Эти фармацевтически пригодные соли обладают также терапевтической эффективностью. Эти соли включают соли неорганических кислот, таких как соляная, йодоводородная, бромоводородная, фосфорная, метафосфорная, азотная кислота и серная кислота, а также соли органических кислот, таких как винная, уксусная, яблочная, бензойная, хлорная, гликолевая, глюконовая, янтарная, арил-сульфоновая (например, p-толуол-сульфоновая, бензилсульфоновая кислоты), фосфорная, малоновая и тому подобные.

Врач определяет дозировку представленных лечебных комбинаций, которая должна быть наиболее пригодной, и может варьировать её в зависимости от формы применения и конкретного выбранного соединения, и далее, она может изменяться в зависимости от пациента, возраста пациента, вида заболевания. В общем желательно начать лечение с малых дозировок, существенно меньших оптимальной дозы, и повышать дозу путем постепенного увеличения до достижения оптимального эффекта при данных обстоятельствах. Когда композицию применяют перорально, требуются большие количества активного агента для достижения такого же эффекта, как при меньших количествах, применяемых парентерально. Составы данного изобретения применяются в такой же манере, как и сопоставимые лечебные агенты, и уровень дозировки имеет тот же порядок, как у обычно применяемых других лечебных агентов.

В предпочтительном воплощении соединения (a) применяют в количествах в диапазоне примерно от 1 мг до 100 мг на килограмм массы тела в сутки, более предпочтительно в количествах в диапазоне примерно от 1 мг до 10 мг на килограмм массы тела в сутки. Этот режим дозировки может регулироваться врачом для обеспечения оптимального лечебного ответа. Таким образом, при необходимости, можно лечить пациента дозами соединения (a), по крайней мере 50 мг/сутки, предпочтительно по крайней мере 200 мг/сутки, более предпочтительно по крайней мере 300 мг/сутки, еще более предпочтительно по крайней мере 400 мг/сутки и наиболее предпочтительно по крайней мере 600 мг/сутки. В общем при необходимости можно лечить пациента дозами максимум 6 г/сутки, более предпочтительно максимум 1 г/сутки, еще более предпочтительно 800 мг/сутки и наиболее предпочтительно максимум 600 мг/сутки. В некоторых случаях однако могут требоваться более высокие или низкие дозы.

В еще одном предпочтительном воплощении соединения (b) данного изобретения применяют в количествах в диапазоне примерно от 100 мг/сутки до 4 г/сутки.

В другом предпочтительном воплощении ежедневные дозы увеличивают до тех пор, пока не достигается предварительно заданная суточная доза, которая поддерживается во время дальнейшего лечения.

В еще одном предпочтительном воплощении несколько разделенных доз могут применяться в сутки. Например, могут применяться три дозы в сутки, предпочтительно две дозы в сутки. Более предпоч-

тительно применять одну дозу в сутки.

В еще одном предпочтительном воплощении вводится количество соединения (а), приводящее к концентрации в плазме от 0,1 до 15 мкг/мл (нижний уровень) и 5-18,5 мкг/мл (пик) (подсчитано как среднее значение при лечении множества субъектов); внутривенное введение при срочном вмешательстве может давать пик уровня в плазме до 30 мкг/мл.

Фармацевтическая композиция данного изобретения может быть приготовлена для режима лечения, как описано выше, в частности для лечения в дозах, описанных выше, для достижения концентраций в плазме, описанных выше, для периодов и/или способов применения, как указано в воплощениях данного изобретения, как описано выше.

Комбинации соединения (а) и соединения (b) могут применяться перорально, например, с инертным растворителем или с ассимилируемым съедобным носителем, или могут быть заключены в желатиновые капсулы с твердой или мягкой оболочкой, или могут быть спрессованы в таблетки, или могут быть включены прямо в продукт питания. Для перорального лечебного применения комбинации соединения (а) и соединения (b) могут быть включены с наполнителями и применяться в форме перевариваемых таблеток, буккальных таблеток, пилюль, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток, и тому подобного. Такие композиции и препараты должны содержать по крайней мере 1% активного соединения (а). Процентное отношение композиций и препаратов может, конечно, изменяться и может обычно быть между примерно 5 и 80% от веса единицы. Количество комбинаций соединения (а) и соединения (b) в таких пригодных для лечения композициях является таким, чтобы была получена подходящая дозировка. Предпочтительные композиции или препараты в соответствии с данным изобретением содержат примерно от 10 мг до 6 г активного соединения (а).

Таблетки, пастилки, пилюли, капсулы и тому подобное могут также содержать следующее: связующий агент, такой как камедь трагаканта, акации, кукурузный крахмал или желатин; наполнители, такие как дикальций фосфат; дезинтегрант, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и тому подобное; смазочный агент, такой как стеарат магния; и подсластитель, такой как сахароза, лактоза или сахарин; может быть добавлен ароматизатор, такой как мята перечная, масло грушанки или вишневый ароматизатор. Когда формой дозирования является капсула, она может содержать, в дополнение к материалам вышеуказанного типа, жидкий носитель.

Различные другие материалы могут присутствовать в виде оболочек, или иначе модифицировать физическую форму единицы дозирования. Например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты шеллаком, сахаром или тем и другим. Сироп или эликсир может содержать активные соединения, сахарозу в качестве подсластителя, метил- и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такой как вишневый или апельсиновый ароматизатор. Разумеется, любой материал, используемый при приготовлении единицы формы дозирования, должен быть фармацевтически чистым и, по существу, нетоксичным в применяемых количествах. В дополнение, активное соединение может быть встроено в препараты и формулы замедленного высвобождения. Например, предлагаются формы дозирования замедленного высвобождения, где активный ингредиент связан с ионообменной смолой, которая дополнительно может быть покрыта оболочкой диффузионного барьера для модификации высвобождающих свойств смолы.

Фармацевтическая композиция может также применяться парентерально или интраперитонеально. Дисперсии могут также быть приготовлены в глицерине, жидкости, полиэтиленгликолях, их смесях и в маслах. При обычных условиях хранения и применения эти препараты содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические формы, пригодные для инъекций, включают стерильные водные растворы (при растворимости в воде) или дисперсии и стерильные порошки для приготовления вводимых растворов или дисперсий для немедленного приема. Во всех случаях форма должна быть стерильной и должна быть жидкой до степени, обеспечивающей легкие манипуляции шприцем. Она должна быть стабильной при условиях производства и хранения и должна быть защищена против контаминирующего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Носитель может быть растворителем или диспергирующей средой, содержащей, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, и жидкий полиэтиленгликоль и тому подобное), их подходящие смеси и растительные масла. Может поддерживаться надлежащая текучесть, например, путем применения оболочки, такой как лецитин, поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий, и путем применения сурфактантов. Предотвращения действия микроорганизмов можно достичь различными антибактериальными и противогрибковыми агентами, например парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой, мертиолятом и тому подобным. Во многих случаях предпочтительно включать изотонические агенты, например сахара или хлорид натрия. Пролонгированная абсорбция вводимых композиций может быть достигнута путем применения в композициях агентов, замедляющих абсорбцию, например моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные растворы для инъекций готовят путем включения активных соединений в требуемое количество подходящего растворителя с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, как требуется, с последующей стерилизующей фильтрацией. В целом, дисперсии готовят путем включе-

ния различного стерилизованного активного ингредиента в стерильный раствор, содержащий основную диспергирующую среду и другие требуемые ингредиенты из вышеперечисленных. В случае приготовления стерильных порошков для производства стерильных растворов для инъекций предпочтительными способами приготовления является высушивание вакуумом, или лиофилизация, по выбору вместе с любым желаемым дополнительным ингредиентом.

Как применяется здесь, "фармацевтически пригодный носитель" включает любые растворители, диспергирующие среды, оболочки, антибактериальный и противогрибковый агент, изотонические и замедляющие абсорбцию агенты для фармацевтически активных субстанций, как хорошо известно в данной области техники. Предполагается их применение в лечебных композициях за исключением тех случаев, когда обычные среды или агенты несовместимы с активным ингредиентом. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть включены в композиции.

Особенно выгодно сформулировать парентеральные композиции в форме единицы дозирования или облегчить применение и однородность дозирования. Форма единицы дозирования, как применяется здесь, относится к физически дискретным единицам, приспособленным в виде единичных дозировок для субъектов млекопитающих, подвергающихся лечению; где каждая единица содержит предварительно заданное количество активного материала, подсчитанного для создания желаемого лечебного эффекта в ассоциации с требуемым фармацевтическим носителем. Специфика новых форм единиц дозирования изобретения продиктована и напрямую зависит от (а) уникальных характеристик активного материала и конкретного лечебного эффекта, которого необходимо достичь, и (б) ограничений, присущих технике создания соединений.

Основные активные ингредиенты объединяют для удобного и эффективного применения в эффективных количествах с подходящим фармацевтически пригодным носителем в форме единицы дозирования, как описано выше. Форма единицы дозирования может, например, содержать основное активное соединение (а) в количествах в диапазоне примерно от 10 мг до 6 г. Активное соединение в общем присутствует в лекарственной форме в количестве примерно от 1 до 750 мг/мл носителя. В случае композиций, содержащих дополнительные активные ингредиенты, дозировки определяются как обычная доза для данного способа применения указанных ингредиентов.

Как применяется здесь, термин "пациент" или "субъект" относится к теплокровному животному, предпочтительно млекопитающему, такому как, например, кошки, собаки, лошади, коровы, свиньи, мыши, крысы и приматы, включая людей. Предпочтительным пациентом является человек.

Термин "лечение" относится к любому облегчению боли, связанной с заболеванием или состоянием, к исцелению или смягчению заболевания или состояния пациента.

Соединения данного изобретения применяют у пациента, страдающего вышеупомянутым типом заболевания, в эффективном количестве. Эти количества эквивалентны терапевтически эффективным количества, описанным выше.

Данное изобретение далее проиллюстрировано следующими примерами, фигурами и таблицами.

Краткое описание фигур и таблиц

Фиг. 1. Изоболограмма, показывающая взаимодействия между ламотригином и лакозамидом в трех комбинациях фиксированной дозы на модели 6 Гц-индуцированного приступа у мышей. Значения медианы эффективной дозы (ED_{50}) для LTG и LCM расположены на X- и Y-осях соответственно. Прямая линия, соединяющая оба эти значения ED_{50} , представляет теоретическую линию аддитивности для совокупности различных отношений фиксированной дозы. Сплошные точки изображают экспериментально установленные значения ED_{50mix} (с 95% доверительным интервалом в виде величины ошибки) для общей дозы, выраженной в виде пропорции LTG и LCM, вызывающей 50% эффект.

Фиг. 2. Взаимодействие между леветирацетамом и лакозамидом (см. подробности на фиг. 1).

Табл. 1. Эффекты LCM и обычных противоэпилептических лекарств против 6 Гц-приступа у мышей. Доверительные интервалы указаны в скобках.

Табл. 2. Изоболографическая характеристика взаимодействия между LCM и различными ПЭС в тестах 6 Гц-приступов у мышей.

Табл. 3. Влияние различных ПЭС, применяемых по отдельности и в комбинации с лакозамидом, на моторную координацию в тесте вращающегося стержня у мышей. Результаты теста вращающегося стержня выражены в проценте животных, показавших нарушение моторной координации. Каждая группа состояла из 10 животных. Для тестирования ПЭС по отдельности в его ED_{50} , каждая группа состояла из 20 животных. Для статистического сравнения применяли точный критерий Фишера.

Табл. 4. Обобщение результатов объединенного взаимодействия пар противосудорожных лекарств, полученных на модели 6 Гц-индуцированного приступа у мышей.

Табл. 5. Профиль противосудорожной активности и минимальной токсичности лакозамида у мышей и крыс.

Табл. 6. Профиль противосудорожной активности и минимальной токсичности аналоговых противосудорожных средств у мышей и крыс.

MES = максимальный электрошок, Sc = подкожный, Met = Метразол/Хемотрон, Bic = Биккуллин/Хемотрон, Pic = Пикротоксин/Хемотрон, AGS = аудиогенные приступы.

Пример.

Целью данного исследования было изучение потенциальных взаимодействий между LCM и обычными ПЭС (фенитоином (PHT), карбамазепином (CBZ), вальпроатом (VPA), ламотригином (LTG), или между LCM и новыми ПЭС, топираматом (TPM), габапентином (GBP) или леветирацетамом (LEV)) на модели 6 Гц приступа у мышей с применением изоболографического анализа. В соответствии с Deckers et al. (2000), изоболографический метод, применяемый для оценки взаимодействий между ПЭС, считается оптимальным методом выявления синергизма, аддитивности или антагонизма между ПЭС на животных моделях эпилепсии. Побочные эффекты таких комбинаций оценивали с помощью теста вращающегося стержня.

Животные.

Эксперименты проводили на взрослых самцах СВА (Университет Одесса) весом от 20 до 28 г. Мышей содержали в общих клетках со свободным доступом к пище и воде, при стандартных лабораторных условиях с естественным циклом света-темноты. Спустя 1 неделю адаптации к лабораторным условиям, животных произвольно распределяли в экспериментальные группы, состоящие из десяти мышей. Каждую мышь использовали только один раз. Все эксперименты проводили между 9 утра и 4 вечера. Процедуры, включающие животных и уход за ними, проводились в соответствии с текущими указаниями Европейского Сообщества.

Лекарства.

В данном исследовании были использованы следующие ПЭС: LCM, LTG, VPA, CBZ, PHT, LEV, TPM, GBP, предоставленный SCHWARZ Pharma. Все лекарства растворяли в 0,5% метилцеллюлозе и вводили интраперитонеально (и/п) в объеме 0,2 мл/20 г массы тела (CBZ, VPA - 15 мин; LCM, LTG - 30 мин; LEV, GBP - 60 мин; PHT, TPM - 120 мин перед анализом).

Свежие растворы лекарств готовили непосредственно перед применением в каждый день эксперимента. Время предварительной обработки перед анализом ПЭС было основано на информации об их биологической активности из литературы (Barton et al., 2001; Luszczyk et al., 2006).

Тест 6 Гц приступа.

"Психомоторные" приступы индуцировали посредством корнеальной стимуляции (6 Гц, 32 мА, 0,2 мс длительность прямоугольного импульса, 3 с продолжительность) с применением стимулятора Grass S48 (Barton et al., 2001).

Ко времени применения лекарства каплю 0,5% тетракаина вносили в глаза всех животных. Перед помещением корнеальных электродов в глаз помещали каплю 0,9% соевого раствора. Животных удерживали руками, и освобождали немедленно после стимуляции, и наблюдали наличие или отсутствие судорожной активности, характеризующейся оглушением, клонусом передней части конечностей, подергиванием вибрисс, и рефлексом Штраубе. Защиту определяли как отсутствие приступа (Barton et al., 2001). В контрольной группе (с введением растворителя) у всех животных выявлялись судороги. Защитную эффективность ПЭС определяли как их способность защищать 50% мышей от 6 Гц приступа и выражали в виде значения соответствующей медианы эффективной дозы (ED₅₀). Для оценки каждого значения ED₅₀, по крайней мере у четырех групп из 10 мышей, после получения увеличивающихся доз ПЭС, индуцировали 6 Гц приступ. Значения ED₅₀ (с 95% доверительным интервалом) подсчитывали компьютерным пробит-анализом (Litchfield, Wilcoxon, 1949) и последовательно трансформировали в стандартные ошибки среднего (SEM).

Тест вращающегося стержня.

Нарушение моторных функций определяли с помощью теста вращающегося стержня у мышей в соответствии с Dunham and Miya (1957). Тест вращающегося стержня проводили путем применения стержня диаметром 3 см, вращающегося с постоянной скоростью 6 об/мин. В данном тесте острый неврологический дефицит (побочный эффект, вызванный ПЭС) проявляется в виде неспособности животных поддерживать равновесие в течение по крайней мере 120 с на вращающемся стержне. Отношение дозы, оцениваемое на этой модели, всегда составляло 1:1. Для сравнения, каждое ПЭС тестировали по отдельности на его ED₅₀ и 50% от его ED₅₀ на модели 6 Гц.

Анализ данных.

Изоболографический анализ основан на сравнении эффективных доз лекарства. В данном исследовании взаимодействия между лекарствами в отношении их противосудорожной эффективности в тесте 6 Гц приступа оценивали изоболографически в соответствии с процедурой, разработанной Tallarida (1992); Portgeca et al. (1990); Luszczyk et al. (2006). Экспериментальное (ED_{mix}) и теоретическое дополнение (ED_{add}) определяли из дозозависимых кривых комбинированных лекарств (Tallarida et al., 1997). ED₅₀ определяли как дозу лекарства, защищающую 50% животных от 6 Гц-индуцированных приступов. ED_{50mix} является экспериментально определенной общей дозой смеси двух компонентов лекарств, которые применяют в комбинации с фиксированным отношением дозы, достаточной для 50% защитного эффекта. Напротив, ED_{50add} представляет общую аддитивную дозу двух лекарств (подсчитанную по линии аддитивности), теоретически обеспечивающую 50% защиту от судорог. Соответствующий 95% доверительный интервал ED_{mix} подсчитывали в соответствии с Litchfield and Wilcoxon (1949), а для ED_{add} в соответствии с Tallarida and Murray (1987), и последовательно трансформировали в SEM, в соответствии с процедурой, под-

робно описанной Luszczyk, et al. (2003).

Чтобы установить типы взаимодействий, исследовали три фиксированных отношения дозы лекарств: 1:3, 1:1, и 3:1 на 6 Гц-индуцированных приступах. Для визуализации типов взаимодействия между LCM и изучаемыми ПЭС, рисовали изоболы путем построения точек, отражающих соответствующие дозы LCM (на Y-оси) и дозы ПЭС на X-оси. Прямая линия, соединяющая значения ED_{50} для двух тестируемых лекарств, применяемых по отдельности при 6 Гц-индуцированных судорогах, представляет теоретическую изоболу для аддитивности. Если экспериментально определенные точки данных, отражающие комбинации различных фиксированных отношений, лежат на этой линии, эффекты лекарств являются аддитивными (нет взаимодействия). Если точки располагаются значительно ниже линии аддитивности, два компонента лекарства действуют синергетически. Напротив, антагонизм можно распознать, если эти точки расположены выше аддитивной изоболы.

Далее, индекс взаимодействия для различных комбинаций фиксированных отношений двух ПЭС в 6 Гц-тесте подсчитывали как отношение ED_{50mix}/ED_{50add} . Это отношение, как кажется, хорошо описывает силу взаимодействия между двумя ПЭС в изоболографическом анализе (Luszczyk et al., 2003; Berenbaum, 1989; Tallarida et al., 1999; Tallarida, 2001, 2002). Если индекс меньше 0,7, это указывает на синергетический эффект. Если индекс больше 1,3, это указывает на антагонистический эффект, а если индекс находится между, это указывает на чисто аддитивное взаимодействие (Luszczyk et al., 2003; Kerry et al., 1975; Bourgeois, Wad, 1984, 1988; Bourgeois, 1988).

Индекс защиты (PI) можно подсчитать путем деления данного TD_{50} , полученного в тесте вращающегося стержня, на соответствующее ED_{50} , определенное в тесте 6 Гц-приступа. PI считается удовлетворительной границей безопасности между дозами ПЭС и дозами ПЭС, вызывающими седативные, атаксические, или другие нейротоксические побочные эффекты (Löscher, W., Nolting, B., The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. IV. Protective indices, *Epilepsy Res* (1991), 9:1-10).

Индекс пользы (BI) определяют как частное от PI_{mix} и PI_{add} соответствующих комбинаций фиксированной дозы, полученных прямо из изоболографического анализа. PI_{mix} является индексом защиты, экспериментально определенным, а PI_{add} является индексом защиты, теоретически подсчитанным по линиям аддитивности 6 Гц судорог и теста вращающегося стержня. BI ясно устанавливает преимущества комбинации двух лекарств, применяемых в различных комбинациях фиксированной дозы. Далее, BI обеспечивает обоснование для объединения соответствующих ПЭС в клинической практике, если его значение > 1.3 , в то время как $BI < 0.7$ указывает на нежелательную комбинацию ПЭС (Luszczyk JJ, Borowicz KK, Swiader M, Czuczwar SJ, Interactions between oxcarbazepine and conventional antiepileptic drugs in the maximal electroshock test in mice: an isobolographic analysis, *Epilepsia* (2003), 44:489-99).

Результаты.

1. Противосудорожные эффекты ПЭС против 6 Гц-индуцированных судорог у мышей.

Все изученные ПЭС (LCM, LTG, VPA, CBZ, PHT, LEV, TPM, GBP) вызывали дозозависимый противосудорожный ответ против 6 Гц-судорог у мышей. Значения ED_{50} для лекарств, применяемых по отдельности, представлены в табл. 1. Среди лекарств лакозамид проявлял наивысшую мощность (т.е. наименьшее ED_{50}).

2. Изоболографический анализ взаимодействий между LCM и множеством ПЭС на модели 6 Гц-судорог.

На основании значений ED_{50} , определенных для каждого ПЭС индивидуально, подсчитывали теоретическое аддитивное ED_{50} для смеси лекарств (значения ED_{50add}) для трех фиксированных отношений (1:3, 1:1 и 3:1). Далее определяли экспериментальные значения ED_{50mix} для тех же самых фиксированных отношений комбинаций в тесте 6 Гц-судорог (табл. 2). Изоболографический анализ продемонстрировал аддитивные взаимодействия между LCM+PHT (фиг. 4) и LCM+VPA (фиг. 2) во всех фиксированных отношениях комбинаций (незначительный синергетический эффект, поскольку ED_{50mix} только слегка меньше ED_{50add}). Комбинации LCM с LTG (фиг. 1), TPM (фиг. 6) и GBP (фиг. 7) проявляли аддитивные взаимодействия для низких доз, тестируемых ПЭС, комбинированных с высокими дозами LCM (т.е. при фиксированном отношении 1:3). Для отношений 1:1 синергетические эффекты наблюдались между LCM и LTG, TPM или GBP, соответственно. Сходным образом, синергетические взаимодействия наблюдались для высоких доз LTG, TPM или GBP соответственно, комбинированных с низкими дозами LCM (т.е. фиксированное отношение 3:1; табл. 2). Взаимодействия между LCM+CBZ (фиг. 3) и LCM+LEV (фиг. 5) были синергетическими во всех отношениях (табл. 2), поскольку взаимодействие, показанное для этих комбинаций, было ниже 0,7 (табл. 2).

3. Тест вращающегося стержня.

Подробные результаты показаны в табл. 3. LCM, совместно применяемый с другими ПЭС в отношении дозы 1:1, ни в одном случае не вызывал значительного нарушения моторной функции у мышей.

В табл. 4 обобщены типы взаимодействий, наблюдаемых между 7 парами лекарств в тесте 6 Гц-индуцированных судорог.

Обсуждение.

Данное исследование демонстрирует, что LCM полностью защищает мышей от 6 Гц психомоторных судорог с ED₅₀ 10,1 мг/кг. Эта доза хорошо согласуется с ED₅₀ (9,9 мг/кг), определенной в программе скрининга противосудорожных лекарств NINDS, но в 2-3 раза выше ED₅₀, необходимой для защиты от максимальных электрошоковых судорог у мышей и крыс (Stoehr et al., в печати). Далее, противосудорожный эффект различных ПЭС (LTG, CBZ, PHT, TPM, GBP; табл. 1) наблюдается при значительно более высоких дозах, чем те, что необходимы для подавления судорог в MES тесте, полученных в других исследованиях. В целом наши данные согласуются с теми, что сообщаются Barton et al. (2001). Лакозамид является лекарством с наиболее высокой мощностью в данной модели при сравнении с другими анализируемыми ПЭС. В противоположность модуляторам натриевых каналов фенитоину, ламотригину и карбамазепину, он не нарушает функцию в тесте вращающегося стержня в фармакологических дозах.

Тест 6 Гц считается моделью для лечения устойчивых судорог, например, из-за наблюдения, что LEV обеспечивает полную защиту на данной модели, несмотря на отсутствие активности на множестве других моделей (Gower et al., 1993; Klitgaard et al., 1998; Löscher, Hönack, 1993; Patsalos, 2004). Наши данные подтверждают различия фармакологического профиля моделей MES и 6 Гц судорог. Barton et al. (2001) применял немедленный ранний ген c-Fos в качестве маркера приступа, индуцированного нейрональной активацией, и показал, что 6 Гц-индуцированные судороги дают образец нейрональной активации, четко отличающийся от того, что наблюдается после максимального электрошока или PTZ-индуцированных судорог. Duncan and Kohn (2004) с применением техники 2-дезоксиглюкозы показали, что этот специфический образец нейрональной активации ослаблялся лакозамидом, в то время как лекарство не оказывало влияния на основные образцы.

Изоболографический анализ установил, что LCM действует синергетически с LEV и CBZ во всех исследуемых фиксированных отношениях. LTG, TPM и GBP в комбинации с LCM (при фиксированных отношениях 1:1 и 3:1) были сходно связаны с синергетическими взаимодействиями, и показали тенденцию к синергетическим взаимодействиям в фиксированных отношениях 1:3 (фиг. 1, фиг. 6 и фиг. 7). Дополнительно, было установлено, что взаимодействия между LCM и VPA или PHT были аддитивными для защиты против 6 Гц-индуцированных судорог (фиг. 2, фиг. 4).

Ни одна из комбинаций исследуемых лекарств не проявила инфрааддитивных эффектов (антагонизма между лекарствами в отношении противосудорожной эффективности) или усиления токсичности. Ни в одном случае усиление противосудорожной активности не сопровождалось усилением острой нейротоксичности. Это является, конечно, желательным взаимодействием для любой комбинации лекарств, поскольку приводит к улучшению границ безопасности.

Интересно отметить, что в общем комбинация низкой дозы лакозамид с высокой дозой другого ПЭС дает более высокие уровни синергизма, и наоборот. Это и тот факт, что лакозамид действует по крайней мере аддитивно со всеми другими анализируемыми ПЭС, делает его идеальным вспомогательным лекарством для лечения устойчивых судорог.

Мы можем сделать некоторое предположение о механизме, лежащем в основе различных типов взаимодействия, наблюдаемого между LCM и другими ПЭС. Во-первых, можно исключить фармакокинетические эффекты как причину аддитивных или синергетических эффектов, хотя уровни ПЭС в плазме не определяли. LCM не ингибирует и не индуцирует большого разнообразия ферментов, метаболизирующих лекарства, и не метаболизируется в значительной степени ни одним из них. Дополнительно, фармакокинетический анализ клинической популяции не выявил доказательств какого-либо влияния LCM на уровни ПЭС в плазме, или наоборот. Таким образом, эти взаимодействия, установленные в данном исследовании, имеют чисто фармакодинамическую природу.

Механизмы действия, лежащие в основе природы синергетического или аддитивного взаимодействия между LCM и анализируемыми ПЭС, являются неизвестными. В соответствии с Deckers et al. (2000), синергетические взаимодействия являются вероятными для лекарств с различными механизмами действия, а аддитивность может предполагаться для лекарств, имеющих сходные механизмы действия.

Из анализа побочного действия в тесте вращающегося стержня можно заключить, что комбинации, проявляющие четкий синергизм или аддитивность в тесте 6 Гц судорог, не связаны с нарушением моторной координации у мышей.

Нужно подчеркнуть, что отношение в дозе может быть критическим для конечного результата типа взаимодействия между ПЭС. Из представленного результата очевидно, что при некоторых отношениях в дозе взаимодействия являются просто аддитивными (например, LCM+GBP, 1:3) а при других отношениях в дозе являются лечебно синергетическими. Результаты других исследований также указывают на эту проблему (Gordon et al., 1993; Borowicz et al., 2000). Например, Borowicz et al. (2002) при применении теста MES на мышах наблюдал, что GBP в комбинации с CBZ показывает аддитивное взаимодействие в отношении в дозе 1:1, но во многих других дает очень значительное синергетическое взаимодействие. С этой точки зрения это должно учитываться клиницистами при введении комбинаций лекарств больным эпилепсией.

Теоретически, комбинация лекарств, демонстрирующая только аддитивность противосудорожного действия при отсутствии или минимальных побочных эффектах, также является важной с клинической

точки зрения (Luszczki et al., 2003), поскольку комбинация низких доз может обеспечить тот же самый противосудорожный эффект при уменьшении побочных эффектов.

Следовательно, соединения формулы (I), (II) и/или (III) проявляют синергетический эффект совместно с ПЭС, отличающимся от соединения формулы (I), (II) и/или (III) в профилактике, облегчении и/или лечении приступов эпилепсии.

Ссылки

- Barton, M.E., Klein, B.D., Wolf, H.H., White, H.S, Pharmacological characterization of the 6 Hz psychomotor seizure model of partial epilepsy, *Epilepsy Res.*, 47 (2001), pp. 217-227.
- Berenbaum, M.C., What is synergy? *Pharmacol Rev*, 41 (1989), pp. 93-141.
- Bialer, M., Johannessen, S.I., Kupferberg, H.J., Levy, R.H., Loiseau, P., Perucca, E., Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Fifth Eilat Conference (EILAT V), *Epilepsy Research*, 43 (2001), pp. 11-58.
- Bialer, M., Johannessen, S.I., Kupferberg, H.J., Levy, R.H., Loiseau, P., Perucca, E., Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Sixth Eilat Conference (EILAT VI), *Epilepsy Research*, 51 (2002), pp. 31-71.
- Bialer, M., Johannessen, S.I., Kupferberg, H.J., Levy, R.H., Perucca, E., Torbjorn, T., Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Seventh Eilat Conference (EILAT VII), *Epilepsy Research*, 61 (2004), pp. 1-48.
- Borowicz, K.K., Kleinrok, Z., Czuczwar, S.J., The AMPA/kainate receptor antagonist, LY 300164, increases the anticonvulsant effects of diazepam, *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* (2000), 361:629-35.
- Borowicz, K.K., Swiader, M., Luszczki, J., Czuczwar, S.J., Effect of gabapentin on the anticonvulsant activity of antiepileptic drugs against electroconvulsions in mice: an isobolographic analysis, *Epilepsia*, 43 (2002), pp. 956-963.
- Bourgeois, B.F.D., Anticonvulsant potency and neurotoxicity of valproate alone and in combination with carbamazepine and phenobarbital, *Clin Neuropharmacol* (1988), 11:348-59.
- Bourgeois, B.F.D., Wad, N., Combined administration of carbamazepine and phenobarbital: effect on anticonvulsant activity and neurotoxicity, *Epilepsia* (1988), 29:482-7.
- Brodie, M.J., Do we need any more new antiepileptic drugs? *Epilepsy Res*, 45 (2001), 3-6.
- Deckers, C.L.P., Czuczwar, S.J., Hekster, Y.A., et al., Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed, *Epilepsia*, 41 (2000), pp. 1364-1374.
- Dunham, N.W., Miya, T.S., A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice, *J. Am. Pharm. Assoc.* 46 (1957), pp. 208-209.
- Gower, A.J., Noyer, M., Verloes, R., et al, Ucb L059, a novel anticonvulsant drug: pharmacological profile in animals, *Eur J Pharmacol* 222 (1992), pp. 193-203; Erratum published in: *Eur J Pharmacol* (1993), 230:389.
- Hovinga, C.A., Erlosamide Schwarz Pharma, *IDrugs* 6 (Suppl. 5, 2003).
- Kerry, D.W., Hamilton-Miller, J.M.T., Brumfitt, W., Trimethoprim and rifampicin: in vitro activities separately and in combination, *J Antimicrob Chemother* (1975), 1:417-27.
- Klitgaard, H., Matagne, A., Gobert, J., et al., Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy, *Eur J Pharmacol*, 353 (1998), pp. 191-206.
- Kramer, G., The limitations of antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia*, 38 (Suppl. 5, 1997), S9-S13.
- Litchfield, J.T., Wilcoxon, F., A simplified method of evaluating dose-effect experiments, *J. Pharmacol Exp Ther* 96 (1949), pp. 99-113.
- Loiseau, P., Do we need novel anti-epileptic drugs? *Br. J. Clin. Pract.*, 42 (1988) 2-3.
- Löscher, W., Hönack, D., Profile of ucb L059, a novel anticonvulsant drug, in models of partial and generalized epilepsy in mice and rats, *Eur J Pharmacol*, 232 (1993), pp. 147-158.
- Löscher, W., Nolting, B., The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. IV. Protective indices, *Epilepsy Res* (1991), 9:1-10.
- Luszczki, J.J., Andres, M.M., Czuczwar, P., Cioczek-Czuczwar, A., Ratnaraj, N., Patsalos, P.N. and Czuczwar S.J., Pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of interactions between Levetiracetam and numerous antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock seizure model: an isobolographical analysis, *Epilepsia*, 47 (2006), pp. 10-20.
- Luszczki, J.J., Czuczwar, M., Kis, J., Krysa, J., Pasztelan, I., Swiader, M. and Czuczwar, S.J., Interactions of lamotrigine with topiramate and first-generation antiepileptic drugs in the maximal electroshock test in mice: an isobolographic analysis, *Epilepsia*, 44 (8), (2003) pp. 1003-1013.
- Luszczki J.J., Borowicz K.K., Swiader M., Czuczwar S.J., Interactions between oxcarbazepine and conventional antiepileptic drugs in the maximal electroshock test in mice: an isobolographic analysis, *Epilepsia* (2003), 44:489-99.
- Luszczki, J.J., Czuczwar, S.J., Isobolographic and subthreshold methods in the detection of interactions between oxcarbazepine and conventional antiepileptics - a comparative study, *Epilepsy Res.*, 56 (2003), pp. 27-42.
- Patsalos, P.N., Levetiracetam: pharmacology and therapeutics in the treatment of epilepsy and other neurological conditions, *Rev Contemp Pharmacother*, 13 (2004), pp. 1-168.
- Porreca, F., Jiang, Q., Tallarida, R.J., Modulation of morphine antinociception by peripheral [Leu5] en-

kephalin: a synergistic interaction, Eur J Pharmacol, 179 (1990), pp. 463-468.

Sander, J.W.A.S. and Shorvon, S.D., Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: a review, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr, 50 (1987) 829-839.

Schmidt, D. and Morselli, P.L. (Eds.), Intractable Epilepsy: Experimental and Clinical Aspects, Raven Press, New York, NY (1986).

Tallarida, R.J., Statistical analysis of drug combinations for synergism, Pain (1992), 49:93-7.

Tallarida, R.J., Stone, D.J., McCary, J.D., et al., Response surface analysis of synergism between morphine and clonidine, J Pharmacol Exp Ther (1999), 289:8-13.

Tallarida, R.J., Stone, D.J., Raffa, R.B., Efficient designs for studying synergistic drug combinations, Life Sci (1997), 61:PL417-25.

Tallarida, R.J., The interaction index: a measure of drug synergism, Pain (2002), 98:163-8.

Warner, T., Patsalos, P.N., Prevett, M., et al., Lamotrigine-induced carbamazepine toxicity: an interaction with carbamazepine-10,11-epoxide, Epilepsy Res (1992), 11:147-50.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для профилактики, облегчения и/или лечения приступов эпилепсии, включающая:

(а) лакозамид и/или его фармацевтически приемлемую соль;

(b) леветирацетам и/или его фармацевтически приемлемую соль и при необходимости фармацевтически пригодный носитель, растворитель и/или адъювант,

в которой леветирацетам и лакозамид находятся в фиксированном отношении дозы леветирацетам:лакозамид 1:3-6:1; и

в которой фиксированное отношение дозы подсчитывают по значениям ED_{50} индивидуальных соединений (а) и (b).

2. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой леветирацетам и лакозамид находятся в фиксированном отношении дозы леветирацетам:лакозамид 1:3-3:1.

3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, выполненная в форме единичного дозирования или в форме отдельного дозирования, содержащей (i) первую композицию, включающую соединение (а), и (ii) вторую композицию, включающую по крайней мере одно соединение (b), причем первая и вторая композиции упакованы вместе в один контейнер или в несколько контейнеров внутри одной наружной упаковки.

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, в которой ED_{50} леветирацетама составляет около 20 мг/кг.

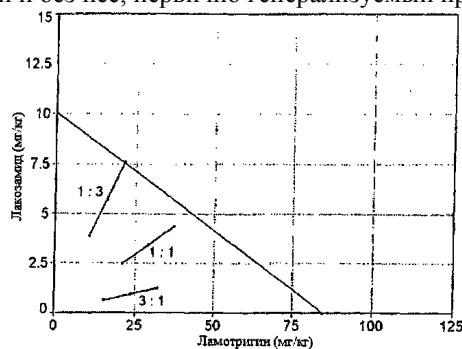
5. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, в которой ED_{50} лакозамида составляет около 10 мг/кг.

6. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пп.1-5 для перорального или внутривенного введения.

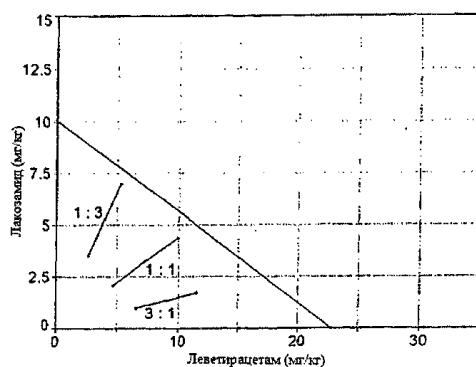
7. Применение фармацевтической композиции по любому из предшествующих пунктов для приготовления медикамента для профилактики, облегчения и/или лечения приступов эпилепсии.

8. Применение фармацевтической композиции, содержащей лакозамид и леветирацетам в единичной дозированной форме и в которой леветирацетам и лакозамид присутствуют в соотношении 1:3-6:1 для приготовления лекарственного средства для профилактики, облегчения и/или лечения приступов эпилепсии, при котором ED_{50} леветирацетама составляет около 20 мг/кг, а ED_{50} лакозамида - около 10 мг/кг.

9. Применение по п.7 или 8, при котором приступ эпилепсии представляет собой частичный приступ с вторичной генерализацией и без нее, первично генерализуемый приступ и эпилептический статус.



Фиг. 1



Фиг. 2

Таблица 1

Лекарство	ED ₅₀ (мг/кг и.п.)
LCM	10.1 (4.5 – 19.8)
LTG	85.0 (48.0 – 145.2)
VPA	132.0 (78.7 – 205.6)
CBZ	48.1 (27.4 – 81.5)
PHT	67.0 (39.6 – 111.6)
LEV	22.8 (9.97 – 48.74)
TPM	271.7 (143.0 – 493.0)
GBP	224.0 (108.0 – 428.0)

Таблица 2

Комбинация лекарств	F	ED _{50add} ± SEM	ED _{50mix} ± SEM	(α)
LTG + LCM	1 : 3	28.8 ± 7.9	21.9 ± 7.0	0.76
	1 : 1	47.5 ± 12.4	32.3 ± 8.9	0.68
	3 : 1	66.2 ± 17.0	24.7 ± 8.6	0.37
VPA + LCM	1 : 3	40.5 ± 9.7	35.4 ± 13.1	0.87
	1 : 1	71.0 ± 16.1	53.7 ± 19.3	0.76
	3 : 1	101.5 ± 22.4	79.6 ± 22.5	0.78
CBZ + LCM	1 : 3	19.6 ± 5.6	13.3 ± 3.7	0.68
	1 : 1	29.1 ± 7.8	16.2 ± 6.5	0.56
	3 : 1	38.6 ± 10.0	19.3 ± 7.8	0.50
PHT + LCM	1 : 3	24.3 ± 6.5	21.2 ± 7.9	0.87
	1 : 1	38.5 ± 9.7	34.2 ± 14.3	0.89
	3 : 1	52.8 ± 12.8	41.4 ± 11.7	0.78
LEV + LCM	1 : 3	13.2 ± 4.4	9.2 ± 3.0	0.69
	1 : 1	18.4 ± 5.5	10.6 ± 3.7	0.64
	3 : 1	19.6 ± 6.6	10.4 ± 2.9	0.53
TPM + LCM	1 : 3	75.5 ± 21.2	57.7 ± 18.7	0.76
	1 : 1	140.9 ± 38.9	94.4 ± 28.9	0.67
	3 : 1	206.3 ± 56.7	93.7 ± 25.8	0.45
GBP + LCM	1 : 3	63.6 ± 19.2	51.8 ± 14.5	0.82
	1 : 1	117.1 ± 35.0	74.8 ± 26.5	0.64
	3 : 1	170.6 ± 50.9	90.4 ± 25.0	0.53

Таблица 3

Лечение (мг/кг и.п.)	Минимум имеющиеся дефекты (%)
LCM (5.0)	0
LCM (10)	20
LTG (42.5)	40
LTG (85)	95
LCM (5.0) + LTG (42.5)	50
CBZ (24.0)	20
CBZ (48)	50
LCM (5.0) + CBZ (24.0)	20
VPA (66.0)	0
VPA (132)	25
LCM (5.0) + VPA (66.0)	10
PHT (33.0)	30
PHT (67)	50
LCM (5.0) + PHT (33.0)	20
LEV (11.4)	0
LEV (23)	0
LCM (5.0) + LEV (11.4)	0
TPM (133.9)	0
TPM (272)	35
LCM (5.0) + TPM (133.9)	0
GBP (112.0)	10
GBP (224)	35
LCM (5.0) + GBP (112.0)	20

Таблица 4

	1:3	1:1	3:1
LTG + LCM	тенденция к синергизму	синергизм	синергизм
VPA + LCM	аддитивность	тенденция к синергизму	тенденция к синергизму
CBZ + LCM	синергизм	синергизм	синергизм
PHT + LCM	аддитивность	аддитивность	тенденция к синергизму
LEV + LCM	синергизм	синергизм	синергизм
TPM + LCM	тенденция к синергизму	синергизм	синергизм
GBP + LCM	аддитивность	синергизм	синергизм

Таблица 5

Виды, способы введения	Тест	Время анализа (часы)	ED50 мг/кг	95% C.I.	P.I. ^a
Мыши, и.п.	Тест вращающегося стержня	.25	26.8 ^b	25.5-28.0	-
	Аудиоотрицательный приступ у линии Ffings	.5	0.63	0.37-0.99	43 ^c
	Максимальный электрошок	.5	4.46	3.72-5.46	6.0
	п.к. Met	.25	>25		<1
	п.к. Bic	1	>50		<0.5
	п.к. Pic	1	>30		<0.9
Крысы, п.о.	MMid ^d	-.6	>500 ^b		-
	Максимальный электрошок	.5	3.90	2.58-6.20	>128
	п.к. Met	.5	>250		

^a Защитный индекс = TD50/ED50

^b Средняя токсическая доза (TD50)

^c P.I., подсчитанный с TD50, полученной у CF#1 мышей, и ED50 у мышей Ffings

^d Минимальное нарушение моторной функции

^e Тестировано на 1/4 на протяжении 24 часов

Таблица 6

Профиль противосудорожной активности и минимальной токсичности прототипных антиконвульсантов у мышей и крыс

Вещество	Мыши, и.п. TD50 или ED50 (мг/кг) и P.I. ^a						Крысы, п.о. TD50 или ED50 (мг/кг) и P.I. ^a		
	TD50	MES	sc Met	sc Bic	sc Pic	AGS	TD50	MES	sc Met
вальпроевая кислота	483 (412-571)	287 (237-359) P.I. 1.7	209 (176-249) P.I. 2.3	437 (369-563) P.I. 1.1	311 (203-438) P.I. 1.6	155 (110-216) P.I. 3.1	650 (719-1148)	395 (332-441) P.I. 2.2	620 (469-985) P.I. 1.4
фелбамат	816 (590-1024)	50.1 (35.6-61.7) P.I. 18	148 (121-171) P.I. 5.5	>300	156 (122-202) P.I. 5.2	10.0 (8.19-12.0) P.I. 82	>3000	47.8 (41.0-57.3) P.I. >63	238 (132-549) P.I. >13
фенитоин	42.8 (36.4-47.5)	6.48 (5.85-7.24) P.I. 6.6	>50	>60	>60	3.88 (2.67-5.50) P.I. 11	>500	23.2 (21.4-25.4) P.I. >22	>250
ламотригин	48.0 (36.7-57.7)	7.2 (6.1-8.45) P.I. 6.7	>60	>50	>50	2.39 (1.62-3.38) P.I. 20	325 (259-419)	3.21 (2.6-3.69) P.I. 101	>250
карбамазепин	47.8 (39.2-59.2)	9.85 (8.77-10.7) P.I. 4.8	>50	>60	28.9 (23.9-41.6) P.I. 1.7	11.2 (7.73-16.2) P.I. 4.3	381 (319-402)	3.57 (2.41-4.72) P.I. 101	>250
габапентин	>500	78.2 (48.6-127) P.I. >6.4	47.5 (17.9-86.2) P.I. >11	>500	>500	91.1 (61.8-129) P.I. >5.5	52.4 (35.2-76.2)	9.13 (4.83-14.4) P.I. 5.7	>100
этоксуксимид	323 (279-379)	>350	128 (101-163) P.I. 2.5	365 (284-483) P.I. 0.9	211 (170-266) P.I. 1.53	328 (263-407) P.I. 1.0	>500	>250	204.2 (160-264) P.I. >2.5
клоназепам	0.27 (0.14-0.43)	23.8 (16.4-31.7) P.I. 0.01	0.017 (0.012-0.025) P.I. 16	0.008 (0.005-0.012) P.I. 34	0.05 (0.03-0.07) P.I. 6.4	0.10 (0.09-0.11) P.I. 2.7	1.99 (1.71-2.32)	2.41 (1.95-2.81) P.I. 0.8	0.77 (0.26-1.52) P.I. 2.6

() 95% доверительный интервал ⁸ Защитный индекс=TD50/ED50



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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