



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106384** (13) **C2**
(51) МПК (2014.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 21/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

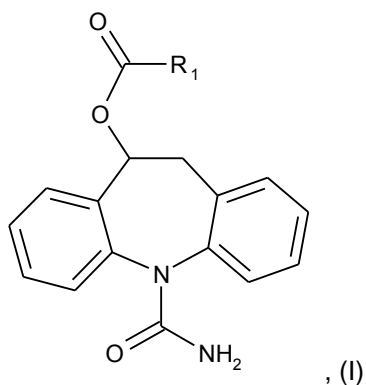
(21) Номер заявки: а 2012 02213	(72) Винахідник(и): Сілва Патрісью Мануел В'єйра Араужу Суаріш да (PT)
(22) Дата подання заявки: 27.07.2009	(73) Власник(и): БІАЛ-ПОРТЕЛА ЕНД КА., С.А., A Av. Da Siderurgia Nacional, P-4745-457 S. Mamede do Coronado, Portugal (PT)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 26.08.2014	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(41) Публікація відомостей про заявку: 11.06.2012, Бюл.№ 11	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2004092504 A1, 13.05.2004 WO 2005039497 A, 06.05.2005 US 5753646 A, 19.05.1998 ANTONIO F. AMBROSIO ET AL.: "Mechanisms of Action of Carbamazepine and Its Derivatives, Oxcarbazepine, BIA 2-093, and BIA 2-024" NEUROCHEMICAL RESEARCH, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS- PLENUM PUBLISHERS, NE, vol. 27, no. 1-2, pages 121-130 BENES J. ET AL.: "Anticonvulsant and Sodium Channel-Blocking Properties of Novel 10,11-Dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carb oxamide Derivatives" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 42, 1 January 1999 (1999-01-01), pages 2582-2587
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.08.2014, Бюл.№ 16	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ РСТ/PT2009/000043, 27.07.2009	

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ 5Н-ДИБЕНЗ/б,ф/АЗЕПІН-5-КАРБОКСАМІДУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ФІБРОМІАЛГІЇ

(57) Реферат:

Застосування похідних 5Н-добенз/б,ф/азепін-5-карбоксаміду для лікування фіброміалгії. Корисні похідні 5Н-добенз/б,ф/азепін-5-карбоксаміду включають сполуки формули (I):

UA 106384 C2



де R_1 являє собою водень, алкіл, галогеналкіл, аралкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, алкокси, арил або піридил; термін "алкіл" означає прямий або розгалужений вуглеводневий ланцюг, що містить від 1 до 18 атомів вуглецю; термін "галоген" означає фтор, хлор, бром або йод; термін "циклоалкіл" означає аліциклічну насичену групу з 3-6 атомами вуглецю і термін "арил" означає незаміщену фенільну групу або феніл, заміщений алкокси, галогеном або нітрогрупою.

ОПИС

Даний винахід стосується застосування похідних 5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксаміду для лікування фіброміалгії.

Фіброміалгія, також відома як синдром фіброміалгії/фіброміалгічний синдром (FMS), фіброміозит, поліінсертионіт, поліентезопатія, міофіброзит, міофасцит, ревматизм "напруження", "психогенний" фіброзит, дифузний ідіопатичний больовий синдром (DIPS) або фіброзит, являє собою виснажуючий синдром, що характеризується поширеним хронічним болем у тілі і часто супроводжується іншими симптомами, таким як втома, порушення сну, скорочення фази повільного сну, чутливість до дотику і світла, а також когнітивні проблеми. За даними Національної асоціації фіброміалгії цей синдром виявляється у ~3-6 % населення земної кулі. Сучасне лікування включає застосування прегабаліну, і з'явилися дані, що габапентин ефективний у лікуванні симптомів FMS (Arnold et al., (2007) *Arthritis Rheum.* 56(4): 1336-44). Етіологія синдрому досі ще не повністю вивчена і все ще існує незадоволена потреба в ефективному лікуванні з мінімальними побічними ефектами.

Еслікарбазепіну ацетат (ESL, S-(-)-10-ацетокси-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід, також відомий як BIA 2-093) є новим блокаторм потенціалозалежних натрієвих каналів (VGSC), який має спільне з карбамазепіном (CBZ) добензазепінове ядро, що несе 5-карбоксамідний замісник, але структурно відрізняється у положенні 10,11 (див. BENES, J., PARADA, A., FIGUEIREDO, A.A., ALVES, P.C., FREITAS, A.P., LEARMONTH, D.A., CUNHA, R.A., GARRETT, J. & SOARES-DA-SILVA, P., (1999), "Anticonvulsant and sodium channel-blocking properties of novel 10,11-dihydro-5H-dibenz[b, f]azepine-5-carboxamide derivatives", *J. Med. Chem.*, 42, 2582-2587).

Ця молекулярна варіація приводить до появи відмінностей у метаболізмі, а саме, запобігає появі токсичних епоксидних метаболітів, таких як карбамазепін-10,11-епоксид, і небажаному продукуванню енантіомерів або діастереомерів метаболітів і кон'югатів (див. HAINZL, D., PARADA, A. & SOARES-DA-SILVA, P. (2001), "Metabolism of two new antiepileptic drugs and their principal metabolites S(+)- and R(-)-10,11-dihydro-10-hydroxy carbamazepine", *Epilepsy Res.* 44, 197-206) без втрати фармакологічної активності (див. вище посилання на Benes).

Короткий опис креслень

На Фіг. 1 представлений дозозалежний ефект ESL на PWT в іпсилатеральних кінцівках мишей з CCI.

На Фіг. 2 представлені ефекти розчинника, габапентину і ESL у різних дозах на PWT у контралатеральних кінцівках мишей з CCI.

На Фіг. 3 представлений ефект ESL і карбамазепіну (CBZ) у період лизання лап у формаліновому тесті на мишах. Символи відповідають середнім значенням для 10 тварин у групі; вертикальні лінії відповідають значенням S.E.M.

На Фіг. 4 представлені середні бали за шкалою MADRS для популяції ITT у вихідний момент часу і при останній оцінці лікування протягом 1 року або у випадках раннього припинення дослідження фази 3. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p \leq 0,0001$.

Докладний опис

Відповідно до першого аспекту даний винахід стосується похідного 5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксаміду для лікування фіброміалгії.

Відповідно до другого аспекту даний винахід стосується застосування похідного 5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксаміду для отримання лікарського засобу для лікування фіброміалгії.

Відповідно до третього аспекту даний винахід стосується способу лікування фіброміалгії, що включає введення терапевтично ефективної кількості похідного 5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксаміду пацієнту, який потребує цього.

В іншому аспекті винахід розкриває спосіб лікування, попередження або менеджменту розладу, такого як фіброміалгія, що включає введення пацієнту терапевтично або профілактично ефективної кількості похідного 5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксаміду, такого як еслікарбазепіну ацетат, або його фармацевтично прийнятної солі або сольвату. Наприклад, терапевтично або профілактично ефективна кількість похідного 5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксаміду, такого як еслікарбазепіну ацетат, або його фармацевтично прийнятної солі або сольвату може являти собою добову дозу у діапазоні від приблизно 200 мг до приблизно 2400 мг, або у діапазоні від приблизно 400 мг до приблизно 2400 мг, або у діапазоні від приблизно 650 мг до приблизно 2000 мг, або у діапазоні від приблизно 750 мг до приблизно 1500 мг, або у діапазоні від приблизно 600 мг до приблизно 1600 мг.

Використовуваний у даному документі термін "лікування" і його варіації, такі як "лікувати" або "що лікує", означають ліквідацію або ослаблення захворювання або розладу, або одного, або більше симптомів, пов'язаних із захворюванням або розладом, у людини або тварини,

відмінної від людини. У деяких варіантах здійснення терміни означають мінімізацію поширення або загострення захворювання або розладу шляхом введення одного або більше профілактичних або терапевтичних засобів суб'єкту з таким захворюванням або розладом. Лікування може стосуватися існуючого патологічного стану або може бути профілактичним (превентивне лікування). Лікування може включати лікувальні, паліативні або профілактичні ефекти. Лікування може запобігати або віддаляти початок, сповільнювати прогресування одного або більше симптомів FMS, або полегшувати один або більше існуючих симптомів FMS.

У деяких варіантах здійснення терміни означають введення сполуки, запропонованої у даному документі, спільно з іншим додатковим активним засобом або самостійно після появи симптомів конкретного захворювання.

При використанні у даному документі і якщо не вказано інше, терміни "запобігати", "що запобігає" і "запобігання" означають запобігання виникненню, поновленню або поширенню захворювання або розладу, або одного або більше його симптомів. У деяких варіантах здійснення терміни означають лікування з введенням сполуки, запропонованої у даному документі, спільно з іншим додатковим активним засобом або самостійно до появи симптомів, особливо пацієнтам з ризиком розвитку захворювання або розладу, описаного у даному документі. Терміни охоплюють інгібування або зменшення симптому конкретного захворювання. Зокрема, пацієнти із захворюванням у сімейному анамнезі є кандидатами для превентивних режимів лікування у деяких варіантах винаходу. Крім того, пацієнти, які мають в анамнезі симптоми, що поновлюються, також є потенційними кандидатами для попередження захворювання. У цьому відношенні термін "запобігання" можна використовувати взаємозамінно з терміном "профілактичне лікування".

При використанні у даному документі і якщо не вказано інше, термін "менеджмент" означає запобігання або сповільнення прогресування, поширення або погіршення захворювання або розладу, або одного або більше його симптомів. Часто позитивний ефект, який суб'єкт отримує від профілактичного і/або терапевтичного засобу, не приводить до виліковування захворювання або розладу. У цьому відношенні термін "менеджмент" охоплює лікування пацієнта, який страждає від конкретного захворювання, у спробі запобігти або мінімізувати рецидив захворювання.

При використанні у даному документі і якщо не вказано інше, термін "терапевтично ефективна кількість" сполуки означає кількість, достатню, щоб забезпечити терапевтичний ефект при лікуванні або контролі захворювання або розладу, або відстрочити, або мінімізувати один або більше симптомів, пов'язаних із захворюванням або розладом. Терапевтично ефективна кількість сполуки означає кількість терапевтичного засобу, одного або у поєднанні з іншими терапевтичними засобами, яка забезпечує терапевтичний ефект при лікуванні або контролі захворювання або розладу. Термін "терапевтично ефективна кількість" може охоплювати кількість, яка підвищує якість загальної терапії, зменшує або усуває симптоми або причини захворювання або розладу, або підвищує терапевтичну ефективність іншого терапевтичного засобу.

При використанні у даному документі і якщо не вказано інше, термін "профілактично ефективна кількість" сполуки означає кількість, достатню, щоб запобігти захворюванню або розладу, або запобігти його рецидиву. Профілактично ефективна кількість сполуки означає кількість терапевтичного засобу, одного або у поєднанні з іншими засобами, яка забезпечує профілактичний ефект для запобігання захворюванню. Термін "профілактично ефективна кількість" може охоплювати кількість, яка підвищує якість загальної профілактики або підвищує профілактичну ефективність іншого профілактичного засобу.

При використанні у даному документі і якщо не вказано інше, термін "суб'єкт" повинен охоплювати тварин, таких як ссавці, включаючи, але не обмежуючись ними, приматів (наприклад, людей), корів, овець, кіз, коней, собак, котів, кроликів, щурів, мишей і тому подібне. У конкретних варіантах здійснення суб'єкт є людиною.

При використанні у даному документі і якщо не вказано інше, термін "фармацевтично прийнятна сіль" означає солі, отримані з фармацевтично прийнятних нетоксичних кислот, включаючи неорганічні кислоти і органічні кислоти. Придатні нетоксичні кислоти включають неорганічні і органічні кислоти, такі як, але не обмежуючись ними, оцтова, альгінова, антранілова, бензолсульфонова, бензойна, камфорсульфонова, лимонна, етенсульфонова, мурашина, фумарова, фуранкарбонова, глюконова, глутамінова, глюкуронова, галактуринона, гліцидна, бромистоводнева, соляна, ізетіонова, молочна, малеїнова, яблучна, мигдалева, метансульфонова, муцинова, азотна, памова, пантотенова, фенілоцтова, пропіонова, фосфорна, саліцилова, стеаринова, бурштинова, сульфанільна, сірчана, винна кислота, п-толуолсульфокислота і тому подібне.

При використанні у даному документі і якщо не вказано інше, термін "сольват" означає сполуку, запропоновану у даному документі, або її сіль, що додатково містить стехіометричну або нестехіометричну кількість розчинника, зв'язану нековалентними міжмолекулярними силами. Якщо розчинником є вода, то сольват являє собою гідрат.

Терміни "фіброміалгія" і "фіброзит або фіброміозит, або фіброміалгічний синдром" (FMS), що використовуються у даному документі взаємозамінно, описують декілька захворювань, які всі характеризуються болем і ригідністю у м'яких тканинах, включаючи м'язи, сухожилля і зв'язки. У минулому використовували різні альтернативні терміни для фіброміалгічних захворювань, у тому числі генералізована фіброміалгія, первинний фіброміалгічний синдром, вторинний фіброміалгічний синдром, локалізована фіброміалгія і міофасціальний больовий синдром.

При генералізованій фіброміалгії, яка приблизно у сім разів частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків, біль і ригідність великі, поширені по всьому тілу. Первинний фіброміалгічний синдром є найбільш поширеним різновидом генералізованої фіброміалгії; він звичайно зустрічається у молодих або середнього віку жінок, у яких немає супутнього або сприяючого основного захворювання.

Вторинний фіброміалгічний синдром є різновидом генералізованої фіброміалгії і належить до фіброміалгічних симптомів у людини, яка має інше основне захворювання, яке викликає симптоми фіброміалгії, таке як гіпотиреоз. Інші захворювання, такі як системний червоний вовчак або ревматоїдний артрит, можуть бути пов'язані з фіброміалгією, однак можуть не бути основною причиною.

При локалізованій фіброміалгії біль і ригідність можуть виникати у конкретній зоні або у декількох місцях, таких як щелепа, шия і/або м'язи плеча. Локалізована фіброміалгія дещо частіше зустрічається у чоловіків, можливо тому, що вони більш схильні до діяльності, пов'язаної з фізичним напруженням у професійних або спортивних ситуаціях. Іноді локалізована фіброміалгія поступово поширюється, переходячи у генералізовану фіброміалгію. Міофасціальний больовий синдром є різновидом локалізованої або регіонарної фіброміалгії, який може виникати у різних місцях. При скронево-нижньощелепному типі, як правило, залучені жувальні м'язи на стороні обличчя і вони можуть ставати хворобливими та чутливими.

Як правило, причина генералізованої фіброміалгії невідома; при первинному фіброміалгічному синдромі причина завжди невідома. Однак, генералізована фіброміалгія може посилюватися від фізичного або психічного стресу, недосипання, постійного навантаження, травми або хронічного впливу сирості і холоду. При вторинному фіброміалгічному синдромі основоположна причина відома. Цей синдром може виникати як ускладнення деяких інфекцій (наприклад, хвороби Лайма) або гіпотиреозу. Інше супутнє захворювання, таке як ревматоїдний артрит або системний червоний вовчак, може бути випадковим або іноді може посилювати симптоми фіброміалгії.

Локалізована фіброміалгія часто є результатом м'язового напруження при професійній діяльності або активному відпочинку. Скронево-нижньощелепний тип міофасціального больового синдрому може бути викликаний стискуванням або скреготанням зубів, особливо коли людина спить.

Хвороблива ригідність і біль, як правило, поступово розвиваються у генералізовану фіброміалгію. Однак, при локалізованій фіброміалгії біль може починатися раптово після м'язового напруження і бути гострим. При обох синдромах біль, як правило, звичайно посилюється з втомою, напруженням або перевантаженням. Конкретні дискретні області м'язів можуть бути чутливими при натисненні кінчиком пальця, такі області називають або чутливими, або тригерними точками (в обох випадках точки є чутливими, але "тригерні" точки іррадіюють біль у віддалені ділянки). Під час загострення м'яз твердіє і може навіть виникати спазм. Може бути порушена будь-яка м'яка тканина (м'яза, сухожилля або зв'язки). М'які тканини шиї, плечей, грудей і грудної клітки, попереку і стегон, а також суглобів найвірогідніше можуть бути хворобливими.

При первинному фіброміалгічному синдромі, як правило, виникає поширений біль, що часто супроводжується іншими симптомами, такими як поганий сон, неспокій, депресія, втома і синдром подразненого кишечника.

При скронево-нижньощелепному типі міофасціального больового синдрому рот часто неможливо відкрити повністю і відкривання рота може бути хворобливим. Стискування або скреготання зубів під час сну може приводити до головного болю при пробудженні, який проходить протягом дня. Іноді стискування або скреготання зубів продовжується протягом дня.

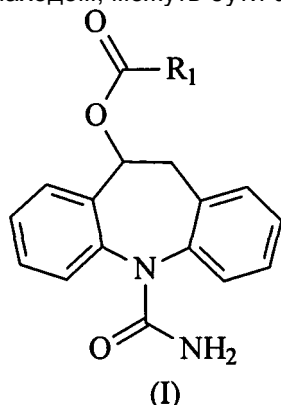
Симптоми фіброміалгії включають генералізований біль, такий як дифузний, колючий, стріляючий, ниючий або пульсуючий біль, реберний хондрит, спондилодинію змінної топографії,

цервікалгію, артралгію, арнодалгію, дорсалгію або кокцигодинію, дисменорею, диспареунію; оніміння і/або поколювання (парестезію); печіння; алодинію, наприклад, механічну алодинію; чутливість до холоду і/або тепла, дотику і/або світла; чутливі точки, сприйнятливі до натискання; ригідність (особливо зранку); втому, порушення і розлади сну, такі як апное уві сні, синдром апное уві сні, які, можливо, супроводжуються денною сонливістю, невідновний сон; розлади травлення, такі як синдром подразненого кишечника, хронічний коліт; головні болі, мігрень; аномальну рухову активність, таку як синдром неспокійних ніг, спондилодинію, нічний міоклонус, бруксизм уві сні; аномалії артикуляції зубів (наприклад, синдром SADAM); м'язову слабкість; проблеми з сечовипусканням, такі як дизурія, нетримання сечі, часте сечовипускання, невідкладні позиви до сечовипускання, цисталгія, підтікання сечі; шкірні проблеми, такі як сухість шкіри, висип, чутлива шкіра, шкірний свербіж; порушення координації, порушення когнітивних функцій, такі як дефіцит пам'яті, уваги, лексики, часто значні і як яби пацієнт був на 20 років старше; задишку; сухі очі і/або рот; нежить; нудоту; афективні і тривожні симптоми, такі як неспокій, депресія; шум у вухах; проблеми з зором; вазомоторні розлади, такі як синдром Рейнода, що нагадує акроціаноз, акропарестезія, зап'ястний сухожильний синдром, сітчаста мармурова шкіра нижніх членів, нестійкість артеріального тиску; синдром Рейнода; синдром сухого ока (синдром Шегрена); набряки; збільшення ваги; суб'єктивний набряк (тобто, про який повідомляє пацієнт, але спостерігач не виявляє); функціональну імпотенцію.

Відповідно до другого аспекту даний винахід стосується застосування похідного 5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксаміду для отримання лікарського засобу для лікування фіброміалгії.

Відповідно до третього аспекту даний винахід стосується способу лікування фіброміалгії, що включає введення терапевтично ефективної кількості похідного 5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксаміду пацієнту, який потребує цього.

В цілому, похідні 5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксаміду, що застосовуються за даним винаходом, можуть бути формули (I):



де R_1 являє собою водень, алкіл, галогеналкіл, аралкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, алкокси, арил або піридил; термін "алкіл" означає прямий або розгалужений вуглеводневий ланцюг, що містить від 1 до 18 атомів вуглецю; термін "галоген" означає фтор, хлор, бром або йод; термін "циклоалкіл" означає аліциклічну насичену групу з 3-6 атомами вуглецю і термін "арил" означає незаміщену фенільну групу або феніл, заміщений алкокси, галогеном або нітрогрупою.

Сполуки формули (I) описані більш детально у патенті США № 5753646, зміст якого включений у даний документ за допомогою посилання. Сполуки можна отримувати шляхом ацилювання 10,11-дигідро-10-гідрокси-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксаміду, як описано у патенті США № 5753646. Більш конкретно, наприклад, для отримання 10-ацетокси-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксаміду можна додавати ацетилхлорид у дихлорметані до суспензії 10,11-дигідро-10-гідрокси-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксаміду і піридину у дихлорметані, як описано у прикладі 4 патенту США № 5753646.

Сполуки, описані у прикладах 4-17 патенту США № 5753646, можна отримувати ацилюванням з використанням відповідного ацилгалогеніду. Сполуки, описані у прикладах 18-23, можна отримувати, використовуючи відповідну карбонову кислоту.

Наведені нижче сполуки є прикладами похідних 5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксаміду, які можна застосовувати за даним винаходом:

- (1) 10-ацетокси-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
- (2) 10-бензоїлокси-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
- (3) 10-(4-метоксибензоїлокси)-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
- (4) 10-(3-метоксибензоїлокси)-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід

- (5) 10-(2-метоксибензоїлокси)-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
 (6) 10-(4-нітробензоїлокси)-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
 (7) 10-(3-нітробензоїлокси)-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
 (8) 10-(2-нітробензоїлокси)-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
 5 (9) 10-(4-хлорбензоїлокси)-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
 (10) 10-(3-хлорбензоїлокси)-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
 (11) 10-(2-ацетоксибензоїлокси)-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
 (12) 10-пропіонілокси-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
 (13) 10-бутирилокси-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
 10 (14) 10-півалоїлокси-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
 (15) 10-[(2-пропіл)пентаноїлокси]-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
 (16) 10-[(2-етил)гексаноїлокси]-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
 (17) 10-стеароїлокси-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
 (18) 10-циклопентаноїлокси-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
 15 (19) 10-циклогексаноїлокси-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
 (20) 10-фенілацетокси-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
 (21) 10-(4-метоксифеніл)ацетокси-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
 (22) 10-(3-метоксифеніл)ацетокси-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
 (23) 10-(4-нітрофеніл)ацетокси-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
 20 (24) 10-(3-нітрофеніл)ацетокси-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
 (25) 10-нікотинілокси-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
 (26) 10-ізонікотинілокси-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
 (27) 10-(4-амінобутаноїлокси)-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
 (28) 10-(2-аміно-3-метилбутаноїлокси)-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
 25 (29) 10-хлорацетокси-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
 (30) 10-бромацетокси-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
 (31) 10-формілокси-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
 (32) 10-етоксикарбонілокси-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
 (33) 10-(2-хлорпропіонілокси)-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід
 30 10,11-дигідро-10-гідрокси-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксаміди можна розділяти на їх (R)-(+)-
 і (S)-(-)- стереоізомери, за допомогою чого можна отримувати потрібні (R)-(+)- або (S)-(-)-
 стереоізомери згаданих вище сполук. Альтернативно, можна використовувати суміш
 стереоізомерів, зокрема, рацемат.
- Похідні 5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксаміду, що застосовуються за винаходом, можна
 35 також виробляти за допомогою способів, описаних у WO 02/092572 і WO 02/096881.
- Переважно, похідне 5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксаміду вибирають з еслікарбазепіну
 ацетату, R-лікарбазепіну ацетату або суміші еслікарбазепіну ацетату і R-лікарбазепіну ацетату,
 наприклад, рацемату.
- В іншому варіанті здійснення похідне 5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксаміду вибирають з
 40 еслікарбазепіну, R-лікарбазепіну або суміші еслікарбазепіну і R-лікарбазепіну, наприклад,
 рацемату.
- У ще одному варіанті здійснення похідне 5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксаміду являє собою
 окскарбазепін (10,11-дигідро-10-оксо-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід).
- Похідні 5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксаміду, що застосовуються за винаходом, можуть бути
 45 складені у фармацевтичні композиції, призначені для лікування фіброміалгії. Такі композиції
 містять похідне 5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксаміду, таке як еслікарбазепіну ацетат, R-
 лікарбазепіну ацетат або їх суміш, у поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм,
 ад'ювантом, розчинником або ексципієнтом. Похідні 5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксаміду можна
 вводити самостійно або у поєднанні з одним або більше іншими активними фармацевтичними
 50 інгредієнтами, такими як анальгетики, антидепресанти. Необмежувальні приклади
 антидепресантів включають, без обмеження, вибірні інгібітори зворотного захоплення
 серотоніну, інгібітори зворотного захоплення серотоніну, інгібітори зворотного захоплення
 норепінефрину, інгібітор зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину (SNRI), наприклад,
 мілнаципран, міналципран, а також інгібітори зворотного захоплення дофаміну. Термін
 55 "анальгетик" стосується будь-якого представника різноманітної групи лікарських засобів, що
 застосовуються для полегшення болю. Анальгезивні лікарські засоби діють різними способами
 на периферичну і центральну нервові системи. Вони включають, але не обмежуються ними,
 парацетамол (ацетамінофен), нестероїдні протизапальні препарати (NSAID) і опіатні лікарські
 засоби, такі як морфін. У таких випадках похідні 5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксаміду можна
 60 вводити одночасно, наприклад в одній лікарській формі, або послідовно.

У даному винаході розкритий спосіб лікування, попередження або менеджменту фіброміалгії, що включає спільне введення терапевтично або профілактично ефективної кількості похідного 5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксаміду, такого як, наприклад, еспікарбазепіну ацетат, і одного або більше анальгетиків або антидепресантів. Такий тип комбінованої терапії має переваги, оскільки при спільному введенні активних інгредієнтів досягається терапевтичний ефект, більший, ніж терапевтичний ефект, що досягається при введенні тільки одного терапевтичного засобу. В одному варіанті здійснення при спільному введенні двох або більше терапевтичних засобів досягається синергетичний ефект, тобто, терапевтичний ефект, більший, ніж сума терапевтичних ефектів окремих компонентів поєднання. В іншому варіанті здійснення при спільному введенні двох або більше терапевтичних засобів досягається ефект наростання. Активні інгредієнти, що входять до складу комбінованої терапії, можна вводити спільно в одній лікарській формі, або вводити окремо кожний активний засіб. У деяких варіантах здійснення перший і другий терапевтичні засоби вводять в одній лікарській формі. Засоби можна формувати у вигляді однієї таблетки, пілюлі або капсули і тому подібного. Альтернативно, перший терапевтичний засіб і другий терапевтичний засіб можна вводити у вигляді окремих композицій, наприклад, у вигляді окремих таблеток або розчинів. Перший активний засіб можна вводити у той самий час, що і другий активний засіб, або між введенням першого активного засобу і другого активного засобу може бути проміжок часу. Тривалість часового проміжку між введенням першого і другого активного терапевтичного засобу можна коректувати для досягнення бажаного терапевтичного ефекту. У деяких випадках другий терапевтичний засіб можна вводити тільки через декілька хвилин (наприклад, 1, 2, 5, 10, 30 або 60 хв.) після введення першого терапевтичного засобу. Альтернативно, другий терапевтичний засіб можна вводити через декілька годин (наприклад, 2, 4, 6, 10, 12, 24 або 36 годин) після введення першого терапевтичного засобу. У деяких варіантах здійснення може виявитися корисним вводити більше однієї дози другого терапевтичного засобу між введеннями першого терапевтичного засобу. Наприклад, другий терапевтичний засіб можна вводити через 2 години, а потім знову через 10 годин після введення першого терапевтичного засобу. Альтернативно, може виявитися корисним вводити більше однієї дози першого терапевтичного засобу між введеннями другого терапевтичного засобу. Важливо зазначити, що більш переважно, якщо терапевтичні ефекти кожного активного інгредієнта перекривають, щонайменше частково, тривалість дії кожного терапевтичного засобу так, що загальний терапевтичний ефект комбінованої терапії частково пояснюється комбінованими або синергетичними ефектами комбінованої терапії.

Фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти, ексципієнти і розчинники, які можна використовувати у фармацевтичних композиціях за даним винаходом, є тими, які звичайно використовують у галузі виготовлення фармацевтичних препаратів, і включають, але не обмежуються ними, цукри, цукрові спирти, крохмалі, іонообмінники, оксид алюмінію, алюмінію стеарат, лецитин, сироваткові білки, такі як людський сироватковий альбумін, буферні речовини, такі як фосфати, гліцерин, сорбінову кислоту, сорбат калію, суміші неповних гліцеридів насичених рослинних жирних кислот, воду, солі або електроліти, такі як протаміну сульфат, динатрію гідрофосфат, дикалійфосфат, хлорид натрію, солі цинку, колоїдний діоксид кремнію, магнію трисилікат, полівінілпіролідон, речовини на основі целюлози, поліетиленгліколь, натрій-карбоксиметилцелюлозу, поліакрилати, воски, блок-полімери поліетилену і поліоксипропілену, поліетиленгліколь і ланолін.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можна вводити перорально, шляхом вдихання аерозолі, ректально, назально, букально, вагінально або за допомогою імплантованого резервуара. Пероральне введення є переважним. Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть містити будь-які загальноприйняті нетоксичні фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти або розчинники.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можна вводити перорально у будь-якій прийнятній для перорального введення лікарській формі, включаючи, але не обмежуючись ними, капсули, таблетки, порошки, гранули, а також водні суспензії і розчини. Ці лікарські форми отримують методами, добре відомими у галузі створення фармацевтичних препаратів. У випадку таблеток для перорального застосування, носії, які звичайно використовують, включають лактозу і кукурудзяний крохмаль. Як правило, також додають змашувальні речовини. Для перорального введення у формі капсул корисні розріджувачі включають лактозу і сухий кукурудзяний крохмаль. При пероральному введенні водних суспензій активний інгредієнт об'єднують з емульгуючими і суспендує ми засобами.

Сполуки за винаходом можна вводити пацієнту у добовій дозі (наприклад, один раз на добу) від 20 мг до 2400 мг, у тому числі від 20 мг до 1200 мг і від 400 мг до 1200 мг, наприклад, 400 мг, 600 мг, 800 мг, 1200 мг, 1800 мг і 2400 мг активного інгредієнта.

Кількість, призначена для введення суб'єкту (наприклад, пацієнту) з метою лікування, попередження і/або менеджменту захворювань, описаних у даному документі, буде залежати від множини факторів, включаючи активність конкретного використовуваного компонента, спосіб введення, час введення, швидкість виведення або метаболізму конкретної використовуваної сполуки, тривалість лікування, інші лікарські засоби, сполуки і/або матеріали, що застосовуються у поєднанні з конкретною використовуваною сполукою, вік, стать, вагу, стан, загальний стан здоров'я і попередній анамнез пацієнта, який проходить лікування, і тому подібні фактори, добре відомі у галузі медицини.

Рядовий лікар або ветеринар може легко визначати і прописувати необхідну ефективну кількість. Наприклад, лікар або ветеринар може починати призначати дози застосовуваних сполук з більш низьких рівнів, ніж необхідний для досягнення бажаного терапевтичного ефекту, і поступово збільшувати дозування до досягнення бажаного ефекту.

Як правило, придатна добова доза сполуки, запропонованої у даному документі, буде являти собою кількість сполуки, що є найменшою дозою, ефективною для отримання терапевтичного або профілактичного ефекту. Така ефективна доза, як правило, буде залежати від факторів, описаних вище. Загалом, пероральні, внутрішньовенні, інтрацеребровентрикулярні і підшкірні дози сполук, запропонованих у даному документі для пацієнта, будуть знаходитися у діапазоні від приблизно 0,005 мг на кілограм до приблизно 5 мг на кілограм маси тіла на добу. В одному варіанті здійснення пероральна доза сполуки, запропонованої у даному документі, буде знаходитися у діапазоні від приблизно 20 мг до приблизно 3 г на добу. Наприклад, добова доза активного інгредієнта може становити 20 мг/добу, 100 мг/добу, 200 мг/добу, 400 мг/добу, 500 мг/добу, 650 мг/добу, 700 мг/добу, 750 мг/добу, 800 мг/добу, 850 мг/добу, 900 мг/добу, 950 мг/добу, 1000 мг/добу, 1050 мг/добу, 1100 мг/добу, 1150 мг/добу, 1200 мг/добу, 1250 мг/добу, 1300 мг/добу, 1350 мг/добу, 1400 мг/добу, 1450 мг/добу, 1500 мг/добу, 1600 мг/добу, 1700 мг/добу, 1800 мг/добу, 1900 мг/добу, 2000 мг/добу, 2100 мг/добу, 2200 мг/добу, 2300 мг/добу, 2400 мг/добу. В одному варіанті здійснення пероральна доза сполуки, запропонованої у даному документі, буде знаходитися у діапазоні від приблизно 200 мг до приблизно 2,4 г на добу. В одному варіанті здійснення пероральна доза сполуки, запропонованої у даному документі, буде знаходитися у діапазоні від приблизно 500 мг до приблизно 2,4 г на добу. В одному варіанті здійснення пероральна доза сполуки, запропонованої у даному документі, буде знаходитися у діапазоні від приблизно 550 мг до приблизно 2000 мг на добу. В іншому варіанті здійснення пероральна доза сполуки, запропонованої у даному документі, буде знаходитися у діапазоні від приблизно 650 мг до приблизно 1600 мг на добу. В іншому варіанті здійснення пероральна доза сполуки, запропонованої у даному документі, буде знаходитися у діапазоні від приблизно 750 мг до приблизно 1500 мг на добу. В одному варіанті здійснення пероральна доза сполуки, запропонованої у даному документі, буде знаходитися у діапазоні від приблизно 750 мг до приблизно 2400 мг на добу. В іншому варіанті здійснення пероральна доза сполуки, запропонованої у даному документі, буде знаходитися у діапазоні від приблизно 750 мг до приблизно 2000 мг на добу. В іншому варіанті здійснення пероральна доза сполуки, запропонованої у даному документі, буде знаходитися у діапазоні від приблизно 500 мг до приблизно 1200 мг на добу. В іншому варіанті здійснення пероральна доза сполуки, запропонованої у даному документі, буде знаходитися у діапазоні від приблизно 550 мг до приблизно 1300 мг на добу. Кожний зі згаданих вище діапазонів доз можна формувати у вигляді одиничних або множинних стандартних лікарських форм. Стандартні лікарські форми активного інгредієнта можуть містити, наприклад, 50 мг, 100 мг, 200 мг, 400 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг, 1000 мг, 1050 мг, 1100 мг, 1150 мг, 1200 мг, 1300 мг, 1400 мг, 1500 мг, 1600 мг, 1700 мг, 1800 мг, 1900 мг, 2000 мг або 2400 мг.

В одному варіанті здійснення сполуки, описані у даному документі, лікують, запобігають і/або забезпечують менеджмент фібротичної, не викликаючи звикання до вказаних сполук.

Фармацевтичні композиції, запропоновані у даному документі, які підходять для перорального введення, можна надавати у вигляді дискретних лікарських форм, таких як таблетки (наприклад, жувальні таблетки), овальні таблетки, покриті оболонкою, капсули або рідини. Такі лікарські форми містять заздалегідь визначену кількість активних інгредієнтів і можуть бути отримані фармацевтичними методами, добре відомими фахівцям у даній галузі. Загалом, дивись Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20-е видання (2000).

Завдяки легкості їх введення таблетки і капсули являють собою найбільш переважні пероральні лікарські форми, у цьому випадку використовують тверді ексципієнти. Такі лікарські форми можна отримувати будь-яким з фармацевтичних методів. Як правило, фармацевтичні композиції і лікарські форми отримують шляхом рівномірного і ретельного перемішування активних інгредієнтів з рідкими носіями, тонко подрібненими твердими носіями, або і тими і іншими, з подальшим наданням продукту визначеної форми, якщо це необхідно.

Придатні препарати для застосування за винаходом описані у WO 2009/054743, повний зміст якого включений у даний документ за допомогою посилання.

Набори

У деяких випадках активні інгредієнти, що використовуються у способах і композиціях, запропонованих у даному документі, переважно не вводять пацієнту в один і той же час або одним і тим же способом введення. Внаслідок цього, запропоновані набори, які при використанні лікарем можуть спростити введення відповідних кількостей активних інгредієнтів пацієнту.

В одному варіанті здійснення набір включає одиничну стандартну лікарську форму сполук і композицій, запропонованих у даному документі, або їх фармацевтично прийнятної солі, сольову або стереоізомеру і одиничну стандартну лікарську форму іншого засобу, який можна застосовувати у поєднанні з даними сполуками. Набори, запропоновані у даному документі, можуть додатково містити пристрої, що використовуються для введення активних інгредієнтів. Приклади таких пристроїв включають, але не обмежуються ними, шприци, краплинні мішки, пластири та інгалятори.

Набори, запропоновані у даному документі, можуть додатково включати фармацевтично прийнятні розчинники, які можна використовувати для введення одного або більше активних інгредієнтів.

Деякі варіанти здійснення можна проілюструвати наведеними далі необмежувальними прикладами. Для фахівця у даній галузі буде очевидно, що можна здійснювати множинну модифікацій як матеріалів, так і способів, не відхиляючись від суті і обсягу даного розкриття.

Сполуки за винаходом оцінювали у наведених нижче дослідженнях. Моделі на тваринах використовували для оцінки ефективності для людей відповідно до прийятних моделей оцінки корисності для людей. Приклади демонструють, що сполуки за даним винаходом здатні впливати на декілька аспектів фібротомії і здатні лікувати, запобігати і/або контролювати фібротомію.

Дослідження 1 - Відсмикування лап у мишей з CCI

1. Задачі

Задачі даного дослідження полягали у тому, щоб:

1.1. Оцінити потенційні анагетичні ефекти ESL за допомогою загальноприйнятих поведінкових тестів (нитки фон Фрея) у мишей з хронічним компресійним ураженням нерва (CCI).

1.2. Порівняти ефекти ESL з ефектами розчинника і габапентину, сполуки, відомої ефективністю в інгібуванні механічної алодинії, індукованої ураженням периферичних нервів.

2. Матеріали і методи

Використовували наведені нижче матеріали (також вказані на Фіг. 1 і 2):

Розчинник: 0,5 % гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC) у воді, 5 мл/кг, п/о;

50 мг/кг, 100 мг/кг, 150 мг/кг і 200 мг/кг: ESL у дозі 50, 100, 150 і 200 мг/кг, п/о;

GP 100 мг/кг: габапентин 100 мг/кг, п/о.

Вивчали потенційні анагетичні ефекти ESL, введенного перорально у дозах 50, 100, 150 і 200 мг/кг, на поріг відсмикування лап (PWT), і ці ефекти порівнювали з ефектами дози розчинника і габапентину, останнього у концентрації 100 мг/кг, у мишачій моделі хронічного компресійного ураження нерва (CCI).

Кожна тварина отримувала одну пероральну дозу або ESL (50, 100, 150 або 200 мг/кг), або габапентину (100 мг/кг у фізіологічному розчині), або розчинника (5 мл/кг). Поведінкові тести проводили двічі приблизно через 60 і 120 хвилин після введення дози, щоб дослідити ефект лікування.

3. Результати

Результати експериментів подані на Фіг. 1 і 2, де:

На Фіг. 1 представлений дозозалежний ефект ESL на PWT в іпсилатеральних кінцівках мишей з CCI.

*, **, *** означають $P < 0,05$, $0,01$ і $0,001$ у порівнянні з такими ж часовими точками, що і у групи, яка приймає розчинник (однофакторний ANOVA).

На Фіг. 2 представлені ефекти розчинника, габапентину і ESL у різних дозах на PWT у контралатеральних кінцівках мишей з CCI. Не було виявлено значної різниці для всіх часових точок у порівнянні з групою, яка приймає розчинник ($P > 0,05$ для всіх часових точок, однофакторний ANOVA), за винятком групи з дозою 50 мг/кг на 14-16-й день і групи, яка

приймає габапентин, через 2 години після введення дози, де PWT був значно вищим, ніж такий, що спостерігається у групі, яка приймає розчинник ($P < 0,05$).

У мишей з моделлю CCI розчинник істотно не впливав на PWT. ESL при пероральному введенні дозозалежно збільшував PWT в іпсилатеральних задніх кінцівках. Ефект продовжувався більше 2 годин після введення дози. Габапентин, що використовується як позитивний контроль, у дозі 100 мг/кг також значно збільшував PWT.

Біологічний аналіз плазми показав, що ESL повністю метаболізувався протягом 1 години після введення і головним чином в еслікарбазепін. Концентрації у плазмі еслікарбазепіну позитивно корелювали з введеними дозами ESL.

Ці результати привели до наведених нижче висновків:

1. Розчинник, що тестується, для лікарського засобу не впливав на PWT у мишей з моделлю CCI.

2. Габапентин у дозі 100 мг/кг, п/о, приводив до значного збільшення PWT у мишей з моделлю CCI.

3. ESL дозозалежно збільшував PWT в іпсилатеральних кінцівках у мишей з моделлю CCI та істотно не впливав на PWT на контралатеральній стороні, що вказувало на вибірну ефективність.

ESL проявляв активність і ефективність, подібну до сполуки порівняння - габапентину. Ці дані свідчать про те, що ESL має антиалодینیчну дію у моделі невропатичного болю при хронічному компресійному ураженні нерва у мишей і терапевтичний ефект на невропатичний стан, викликаний хронічним компресійним ураженням нерва.

Внаслідок цього, ESL був би корисний у лікуванні фіброміалгії у людей, наприклад, при введенні один раз на добу і при добовому розмірі дозування від 20 мг до 2400 мг/добу, наприклад, 400 мг, 600 мг, 800 мг або 1200 мг/добу. Стандартні дози можуть відповідати 200 мг, 400 мг, 600 мг, 800 мг або 1200 мг.

Дослідження 2 - Ектопічний розряд периферичних нервових волокон і спонтанна активність нейронів спинного рогу

1. Задачі

Ефекти ESL на ектопічний розряд периферичних нервових волокон і спонтанну активність нейронів спинного рогу досліджували у мишей з хронічним компресійним ураженням (CCI). Дослідження було розділене на 2 частини:

Частина 1

Серію конфігурацій реєстрації активності периферичних нервів використовували для визначення ектопічного розряду, що генерується на рівні неврони, ганглія заднього корінця (DRG) або обох.

Частина 2

Серію хірургічних втручань, включаючи спіналізацію і розсічення заднього корінця, використовували для дослідження центру(ів) дії ESL.

Задачі полягали у тому, щоб:

1. Вивчити ефекти ESL на ектопічний розряд у периферичних нервах у мишей з CCI.

2. Вивчити центр(и) впливу ESL у мишей з CCI за допомогою серії препаратів периферичних нервів *in vivo*.

3. Вивчити ефекти ESL на спонтанну активність нейронів спинного рогу у мишей з CCI.

4. Вивчити центр(и) впливу ESL у мишей з CCI за допомогою серії експериментальних препаратів (розсічення заднього корінця і спіналізація) *in vivo*.

2. Матеріали і методи

Використовували дорослих самців мишей BL CB F1 вагою 25-30 г у момент проведення хірургічних процедур і 26-38 г у момент проведення електрофізіологічних експериментів. Вихідний поріг відсмикування лап (PWT) визначали за допомогою серії градуированих ниток фон Фрея (див. нижче) у 3 послідовні дні перед хірургічним втручанням і повторно оцінювали на 7-й і на 14-й день після хірургічного втручання перед електрофізіологічною реєстрацією. Після закінчення дослідження тварин умертвляли введенням надмірної дози пентобарбітону.

2.2. Хірургія

Модель хронічного компресійного ураження (CCI) створювали, дотримуючись стандартних протоколів, описаних раніше (Bennett and Xie, 1988). Мишей анестезували і бічну поверхню лівого стегна виголювали і стерилізували 75 % етанолом. Робили невеликий розріз приблизно в

0,5 см паралельно стегновій кістці. М'язи обережно відділяли для експонування сідничного нерва. Три вільні лігатури з шовкової шовної нитки 5-0 накладали на сідничний нерв з проміжками приблизно в 1 мм. Рану пошарово зашивали шовковою ниткою 4-0 і тварин вміщували у післяопераційну камеру з контрольованою температурою, встановленою на 30 °С.

5 За стандартною методикою для запобігання інфекції після операції вводили дозу амоксициліну (0,02 мл, 3 мг). Тварин повертали у звичайні клітки після повного відновлення свідомості і свободи пересування. Протягом перших 2 днів після операції тварин ретельно контролювали щонайменше двічі на добу, а потім щонайменше один раз на добу до тестування сполуки.

2.3. Оцінка механічної алодинії

10 Кожну тварину вміщували у клітку з плексигласу на металеву сітку. Серію ниток фон Фрея (0,07 г, 0,16 г, 0,4 г, 0,6 г, 1,0 г) використовували для дотиків знизу до підошовної поверхні задніх лап. Нитки застосовували у порядку зростання (починаючи з найменшої сили 0,07 г) як до іпсилатеральних, так і контралатеральних задніх лап. Кожну нитку застосовували 10 разів, дотримуючись протоколу з однією секундою дії, однією секундою бездіяльності. Величину PWT визначали як найменшу силу, необхідну для провокування щонайменше 5 відсмикувань лап з 10 спроб.

Вихідну величину PWT тестували протягом 3 послідовних днів до хірургічного втручання і повторно оцінювали на 7-й і на 14-й день після хірургічного втручання, щоб контролювати розвиток механічної алодинії. Для подальших електрофізіологічних експериментів відбирали тільки тих мишей, які демонстрували значну механічну алодинію ($PWT \leq 0,2$ г).

2.4. Електрофізіологічна реєстрація

Частина 1

25 Мишей повторно анестезували і сідничний нерв експонували через дорсальний розріз на задній кінцівці. Шкіру прикріплювали (пришивали) до металевого О-кільця для утворення масляної ванночки для реєстрації активності нерва. Електрод порівняння з'єднували з металевим О-кільцем для отримання замкненого контуру з електродом, що реєструє активність нерва. Для реєстрації ектопічного розряду, що генерується від інтактної тварини, під мікроскопом невеликі пучки ікроножних нервів (віддалених від області перев'язки) багато разів підділяли і накидали петлею на однополярний срібний електрод для вивчення. Для полегшення реєстрації ектопічного розряду, що генерується від невроми (область перев'язки) або від DRG, сідничний нерв ретельно відділяли від оточуючої сполучної тканини, розсікали у більш проксимальній ділянці, залишаючи інтактною ушкоджену область, або поблизу ушкодженої області, залишаючи інтактною більш проксимальну частину. Невеликий пучок нервових волокон підділяли з сідничного нерва, або з дистального, або з проксимального зрізу сідничного нерва, для реєстрації ектопічного розряду, що генерується невромою, або з проксимального зрізу для реєстрації ектопічного розряду, що генерується DRG. Волокно накидали петлею на однополярний срібний дрововий вимірювальний електрод з нейтральним електродом, підключеним до сполучної тканини поблизу, що дозволяло реєструвати спонтанну активність, яка генерується або від області перев'язки (активовані аксони), або від DRG (соми). Потім електричні сигнали записували через CED мікро-1401 інтерфейс на ПК для подальшого аналізу в автономному режимі. Запис з волокна зі спонтанною активністю проводили протягом щонайменше 10 хв. для контролю і 40 хв. після введення або розчинника, або ESL.

Частина 2

45 Після проведення поведінкових тестів мишей повторно анестезували, температуру тіла контролювали і підтримували у межах фізіологічного діапазону за допомогою термоковдри і періодично знімали електрокардіограму (ЕКГ) за допомогою пари голок з нержавіючої сталі, введених у ліву передню лапу і праву задню лапу.

50 Проводили ламінектомію для експонування сегментів L2-L6 спинного мозку. У деяких експериментах проводили спіналізацію на рівні C2-C3 або розсічення задніх корінців L4-L6 з лівого боку на ділянці поблизу зони входу корінця у спинний мозок. Створювали захисну ванночку і заповнювали її теплим мінеральним маслом для покривання спинного мозку і розсічених корінців. Проводили позаклітинні однократні записи спонтанної активності від нейронів заднього рогу спинного мозку за допомогою вуглецевого мікроелектрода, що приводиться у рух електродним маніпулятором. Електричні сигнали записували через CED мікро-1401 інтерфейс на ПК для подальшого аналізу в автономному режимі. Реєстрацію сигналів від нейронів заднього рогу, що демонструють спонтанний електричний розряд, проводили протягом періоду щонайменше 10 хв. для контролю і 40 хв. після введення або розчинника, або ESL.

2.5. Введення лікарського засобу

Суспензію готували з розчинником, що містить 30 % ДМСО в 0,9 % хлориді натрію, до концентрації дози 50 мг/мл. Розчинник і ESL вводили внутрішньочеревинною ін'єкцією в об'ємі 2 мл/кг через голку, з'єднану з 1-мл шприцом, розміщеним до експерименту. Кожну тварину піддавали тільки одному впливу або розчинника, або ESL (100 мг/кг).

5 2.5. Обробка даних

Спонтанну активність розраховували як частоту пульсації за хвилину. Середню частоту пульсації протягом 5-хвилинних періодів, записану послідовно безпосередньо перед ін'єкцією розчинника або ESL, використовували як контроль (і нормували як 100 %). Середню частоту пульсації протягом 5-хвилинного періоду, записану через 30-35 хв. після ін'єкції розчинника або ESL, використовували для розрахунку частоти пульсації після впливу і порівнювали з контрольним рівнем. У зв'язку з високим рівнем варіації частоти спонтанного ектопічного розряду від тесту до тесту всі дані нормували відносно контролю. Всі дані виражали у вигляді середнього значення \pm SEM. Парний критерій Стюдента (двосторонній) використовували для порівняння різних часових точок в одній і тій же групі. Рівень значущості був встановлений на рівні $P < 0,05$. Непарний критерій Стюдента, що передбачає рівність або нерівність, коли це доцільно, використовували для порівняння результатів різного впливу (наприклад, наповнювач проти ESL).

3. Результати

Частина 1

Ефекти розчинника і ESL на ектопічний розряд у інтактних мишей з CCI

У 5 тестах спонтанний ектопічний розряд варіював від 355,4 до 2927,0 імпульсів/хв. (середнє \pm SEM: 1607,3 \pm 413,7 імп./хв.). У 3 з 5 тестів розчинник викликав невелике інгібування ектопічного розряду, від 100 % до 89,0 % - 90,7 % від контрольного рівня через 30 хв. після ін'єкції. В одному тесті частота пульсації зростала до 110,3 % від контрольного рівня через 30 хв. після ін'єкції розчинника. У тесті, що залишився, частота пульсації істотно не змінювалася (99,5 % від контрольного рівня). Загалом, ектопічний розряд після введення розчинника становив 96,0 \pm 4,0 % від контролю (1511,5 \pm 366,9 імп./хв.). Виражений або у вигляді абсолютної кількості піків, або нормалізований у вигляді процента від контролю, ектопічний розряд після введення розчинника істотно не відрізнявся від контрольних рівнів ($P > 0,05$, парний критерій Стюдента).

Навпаки, в окремій групі з 5 тестів ESL у концентрації 100 мг/кг, в/ч, викликав значне інгібування ектопічного розряду до 699,8 \pm 339,7 імп./хв. (26,6 \pm 10,6 % від контрольного рівня) від контрольного значення 2048,0 \pm 391,6 імп./хв. ($P < 0,001$ у порівнянні з контролем, парний критерій Стюдента; і $P < 0,01$, у порівнянні з групою розчинника, критерій Стюдента для двох вибірок, що передбачає нерівну дисперсію).

Ефекти розчинника і ESL на ектопічний розряд, що виникає від невроми, у мишей з CCI

У 5 тестах з сідничним нервом, розсіченням на проксимальному кінці, проводили такі ж спостереження, як і ті, які проводили в "інтактних" тестах. Таким чином, розчинник не викликав істотних змін в ектопічному розряді. Середня частота пульсації ектопічного розряду знаходилася у діапазоні від 108,0 до 1940,8 імп./хв. (894,5 \pm 302,1 імп./хв.) до ін'єкції розчинника. Через 30 хв. після ін'єкції розчинника, як правило, частота пульсації ектопічного розряду істотно не змінювалася (897,5 \pm 218,0 імп./хв.), хоча у двох тестах частота пульсації зростала від 108 до 217 імп./хв. в одному тесті і від 575,4 до 865,8 імп./хв. в іншому тесті.

Розсічення сідничного нерва проксимально відносно області ушкодженого нерва (отримання невроми) істотно не змінювало ефекти ESL в інгібуванні ектопічного розряду у мишей з CCI. У п'яти тестах ESL істотно інгібував ектопічний розряд від 1390,6 \pm 378,5 імп./хв. у контролі до 643,5 \pm 249,2 імп./хв. через 30 хв. після ін'єкції ESL. Це відповідало зменшенню ектопічного розряду до 36,5 \pm 12,3 % від контрольних рівнів ($P < 0,01$, у порівнянні з рівнем до дозування у процентах, парний критерій Стюдента). Викликане ESL інгібування ектопічного розряду, що виникає від невроми, істотно не відрізнялося від такого, що спостерігається у інтактних тварин ($P > 0,05$, критерій Стюдента для двох вибірок, що передбачає нерівну дисперсію).

Ефекти розчинника і ESL на ектопічний розряд, що виникає від DRG, у мишей з CCI

Для вивчення того, чи інгібує ESL ектопічний розряд, що виникає від DRG, у 11 мишей з CCI проводили розсічення сідничного нерва трохи вище області перев'язки для полегшення запису спонтанної активності, що генерується на рівні DRG. Ефект розчинника вивчали у 5 тестах. Як правило, розчинник істотно не впливав на ектопічний розряд, що виникає від DRG. У 3 з 5 тестів спонтанний ектопічний розряд зменшувався від 383,4, 180,0 і 429,4 імп./хв. у контролі до 296,4, 174,2 і 345,4 імп./хв., відповідно, через 30 хв. після ін'єкції розчинника. В інших 2 тестах частота пульсації злегка зростала від 347,4 і 288,4 імп./хв. у контролі до 403,6 і 329,6 імп./хв., відповідно, після ін'єкції розчинника. Середня частота пульсації становила 325,7 \pm 43,1 імп./хв. до ін'єкції

розчинника і $309,8 \pm 38,1$ імп./хв. після ін'єкції розчинника, що відповідало ектопічному розряду після ін'єкції розчинника, що становить $97,0 \pm 8,2$ % від контрольного рівня ($P > 0,05$, парний критерій Стюдента).

Навпаки, у всіх 6 проведених тестах ESL після в/ч ін'єкції у концентрації 100 мг/кг викликав значне зменшення ектопічного розряду. Середня частота пульсації знижувалася від $514,3 \pm 141,0$ імп./хв. у контролі до $274,4 \pm 117,1$ імп./хв. після ін'єкції ESL. Це відповідало зменшенню ектопічного розряду до $58,43 \pm 13,21$ % від контролю у присутності BIA-2-194 ($P < 0,05$ у порівнянні з контролем з розчинником, критерій Стюдента для двох зразків, що передбачає нерівну дисперсію).

Були відсутні істотні відмінності в ефектах ESL між двома протестованими конфігураціями реєстрації ($P > 0,05$, критерій Стюдента для двох зразків, що передбачає рівну дисперсію). Однак спостерігалася тенденція до меншої ефективності ESL відносно ектопічного розряду, що виникає від DRG.

Частина 2

Ефекти розчинника і ESL на спонтанну активність у інтактних мишей з CCI

У 7 тестах спонтанний розряд нейронів спинного рогу варіював від 76,8 до 869,0 імпульсів/хв., з середнім значенням $413,8 \pm 115,07$ імп./хв. (середнє \pm SEM) до ін'єкції розчинника. Через 30-35 хв. після ін'єкції спонтанна активність знаходилася у діапазоні від 127,6 до 2748 імп./хв. з середнім значенням $683,6 \pm 347,3$ імп./хв. У 2 з 7 тестів розчинник викликав інгібування спонтанного розряду від 100 % до 59,4 % і 73,9 % від контрольних рівнів, відповідно. У 3 тестах частота пульсації зростала до 101,2-166,0 % від контрольного рівня після ін'єкції розчинника. У 2 тестах, що залишилися, частота пульсації сильно зростала до 342,4 % і 389,2 %, відповідно, після ін'єкції розчинника. Загалом, середній спонтанний розряд через 30-35 хв. після ін'єкції розчинника становив $177,9 \pm 50,4$ % від контролю. Розрахована або як число піків, або виражена у вигляді процентів від контролю, спонтанна активність після введення розчинника істотно не відрізнялася від контрольного рівня ($P > 0,05$, парний критерій Стюдента).

Навпаки, в окремій групі з 5 тестів ESL у концентрації 100 мг/кг, в/ч, викликав значне інгібування спонтанної активності. ESL у концентрації 100 мг/кг, в/ч, викликав значне інгібування спонтанної активності від контрольного значення $780,7 \pm 462,5$ імп./хв. до $113,6 \pm 43,9$ імп./хв. ($26,3 \pm 10,1$ % від контрольного рівня) через 30-35 хв. після ін'єкції лікарського засобу ($P < 0,01$ у порівнянні з контролем; парний критерій Стюдента; і $P < 0,05$ у порівнянні з групою розчинника; критерій Стюдента для двох зразків, що передбачає нерівну дисперсію).

Ефекти розчинника і ESL на спонтанну активність нейронів спинного рогу у спіналізованих мишей з CCI

Щоб виключити можливість того, що причиною ефектів ESL в інгібуванні спонтанної активності нейронів спинного рогу була активація низхідних гальмуючих шляхів, проводили хірургічну спіналізацію на рівні C2-C3 у 10 мишей з CCI. У 5 мишей через 30-35 хв. після введення розчинника спонтанна активність трохи, але значуще зростала (виражена у процентах від контролю, $P < 0,05$, парний критерій Стюдента). Середня частота пульсації спонтанної активності зростала від $297,3 \pm 59,7$ імп./хв. (у діапазоні від 179,8 імп./хв. до 477,8 імп./хв.) перед ін'єкцією розчинника до $454,1 \pm 74,4$ імп./хв. (у діапазоні від 282,0 до 689,6 імп./хв.; $P > 0,05$ у порівнянні з контролем). Хоча в одному тесті частота пульсації злегка зменшувалася, від 477,8 до 457,0 імп./хв., у чотирьох тестах, що залишилися, частота пульсації зростала від $252,2 \pm 50,5$ до $453,4 \pm 96,1$ імп./хв. після ін'єкції розчинника.

Інгібіторні ефекти ESL на спонтанну активність у мишей з CCI зберігалися після спіналізації на рівні C2-C3. ESL у 5 тестах викликав інгібування спонтанної активності від $504,5 \pm 286,1$ імп./хв. у контролі до $31,2 \pm 12,7$ імп./хв. через 30-35 хв. після ін'єкції лікарського засобу. Однак, у зв'язку з високим рівнем варіації спонтанної частоти пульсації від тесту до тесту інгібіторний ефект ESL не досягав статистичної значущості ($P > 0,05$). Таким чином, дані були нормовані і виражені у процентах від контролю. ESL значно знижував спонтанну активність у цих тестах зі спіналізацією до $14,8 \pm 6,8$ % від контрольних рівнів (виражену у процентах, $P < 0,001$ у порівнянні з рівнем до дозування, парний критерій Стюдента). Середня частота пульсації, виражена або у вигляді числа піків, або у вигляді процентів, була істотно нижче у порівнянні з групою розчинника ($P < 0,001$, непарний критерій Стюдента). Викликане BIA-2-194 інгібування спонтанної активності після спіналізації істотно не відрізнялося від такого, що спостерігається у інтактних тварин ($P > 0,05$, критерій Стюдента для двох зразків, що передбачає нерівну дисперсію).

Ефекти розчинника і ESL на спонтанну активність нейронів спинного рогу у мишей з CCI з розсіченим заднім корінцем

Для вивчення того, чи викликані ефекти ESL на спонтанну активність нейронів спинного рогу інгібуванням спонтанної активності периферичних нервів (наприклад, зменшенням сенсорних входів від DRG і невроми), проводили розсічення заднього корінця на рівні L4-L6 у 14 мишей з CCI. Ефект розчинника вивчали у 6 тестах. У двох з шести тестів спонтанна активність

знижувалася від 869,0 і 759,4 імп./хв. у контролі до 279,4 і 602,6 імп./хв., відповідно, через 30-35 хв. після ін'єкції розчинника. У чотирьох тестах, що залишилися, частота пульсації злегка зростала або не змінювалася: від 113,0 до 890,0 імп./хв. у контролі і від 123,2 до 1156,0 імп./хв. через 30-35 хв. після ін'єкції розчинника. Середня частота пульсації становила $580,3 \pm 127,9$ імп./хв. до ін'єкції розчинника і $513,1 \pm 148,3$ імп./хв. після ін'єкції розчинника, що відповідало $93,9 \pm 14,1$ % від контрольного рівня ($P > 0,05$, парний критерій Стьюдента).

Навпаки, у всіх восьми тестах ESL, що досліджується, у концентрації 100 мг/кг, в/ч, істотно знижував спонтанну активність нейронів спинного рогу через 30-35 хв. після введення. Середня частота пульсації істотно знижувалася від $378,1 \pm 85,4$ імп./хв. у контролі до $97,5 \pm 39,0$ імп./хв. після введення ESL ($P < 0,05$ у порівнянні з контролем з розчинником, критерій Стьюдента). Це було еквівалентно зниженню спонтанної активності до $29,5 \pm 13,3$ % від контролю у присутності BIA-2-194 ($P < 0,01$ у порівнянні з контролем з розчинником, критерій Стьюдента, що передбачає нерівну дисперсію). Викликане ESL інгібування спонтанної активності після розсічення заднього корінця значно відрізнялося від такого, що спостерігається у групі з розчинником через 30-35 хв. після впливу ($P < 0,01$, непарний критерій Стьюдента).

Не було істотної різниці в ефектах ESL між різними тестами реєстрації ($P > 0,05$, критерій Стьюдента для двох зразків, що передбачає рівну дисперсію). Однак, спостерігалася тенденція до меншої ефективності ESL відносно спонтанної активності після розсічення задніх корінців.

4. Висновки

ESL у концентрації 100 мг/кг, в/ч, значно інгібував ектопічний розряд у периферичних нервах у мишей з CCI. Ефекти ESL на ектопічний розряд, що генерується на рівні невроми або DRG, були подібними. Внаслідок цього можна зробити висновок, що ESL діє на периферичному рівні нервової системи, наприклад, на рівнях невроми і DRG, інгібуючи ектопічний розряд і зменшуючи невропатичний біль.

ESL у концентрації 100 мг/кг, в/ч, значно інгібував спонтанну активність нейронів спинного рогу у мишей з CCI. Ефекти ESL були подібними у трьох тестах з CCI за наявності або відсутності спіналізації і подальшого розсічення заднього корінця. Внаслідок цього можна зробити висновок, що ESL діє на рівні центральної нервової системи, рівні спинного мозку, а також на рівні периферичної нервової системи, як продемонстровано вище.

Дослідження 3 - Формаліновий тест

Спосіб виявлення анальгетичної активності відповідає тому, який описаний Wheeler-Aceto et al. (див. WHEELER-ACETO, H. & A., C. (1991), "Standardization of the rat paw formalin test for the evaluation of analgesics", Psychopharmacology, 104, 35-44). Мишам (NMRI) вводили ін'єкцією у підшкірку задньої лівої лапи 5 % формалін (25 мкл). Цей вплив викликав лизання лапи у контрольних тварин. Час лизання підраховували протягом 15 хвилин, починаючи через 15 хвилин після ін'єкції формаліну. Вивчали по 10 мишей на групу. Тест проводили у "сліпому" форматі. ESL і карбамазепін (CBZ) тестували у дозах 10, 30, 100 і 300 мг/кг п/о, а окскарбазепін (ОХС) і R-Ліс тестували у дозах 100 і 300 мг/кг п/о, вводючи їх за 60 хвилин до тесту (тобто, за 45 хвилин до формаліну), і порівнювали з контрольною групою з розчинником у кожному експерименті. Морфін (64 мг/кг, п/о), введений у тих же експериментальних умовах, використовували як речовину порівняння.

На Фіг. 3 представлений ефект ескарибазепіну ацетату (ESL) і карбамазепіну (CBZ) на час лизання лап у формаліновому тесті на мишах. Символи відповідають середнім значенням для 10 тварин у групі; вертикальні лінії відповідають значенням S.E.M.

Час лизання (у секундах) у групі мишей, які отримували розчинник, становив $81,0 \pm 13,8$ ($n=10$). Як ESL, так і CBZ скорочували час лизання дозозалежним чином (Фіг. 1) з величинами ED_{50} (у мг/кг), що дорівнюють 69,7 і 38,2, відповідно. При 300 мг/кг обидві сполуки викликали скасування лизання у формаліновому тесті.

Дослідження 4 - Поліпшення якості життя і симптомів депресії

Випробування 1

У процесі відкритого продовження дослідження фази 3 препарату ESL ефект на симптоми депресії у пацієнтів, які приймають щонайменше один інший антиепілептичний лікарський засіб, оцінювали за допомогою шкали Монтгомері-Асберга для оцінки депресії (MADRS) у кінці лікування (після одного року або після раннього припинення) і результати порівнювали з результатами на вихідному рівні. Пацієнти приймали ESL у діапазоні 400-1500 мг, більшість з них приймали один раз на добу 800 мг ESL.

У популяції, сформованій відповідно до призначеного втручання (ITT) (166 пацієнтів), статистично значуще поліпшення було виявлене у показниках загальної суми балів (від 10,5 до 7,8; $p<0,05$), очевидного смутку ($p<0,01$), скорочення сну ($p<0,05$), зниження апетиту ($p<0,05$), труднощів з концентрацією уваги ($p=0,0001$), стомлюваності ($p<0,05$), нездатності відчувати

($p<0,01$) і песимістичних думок ($p<0,001$) (Фіг. 4). У популяції за протоколом (108 пацієнтів) поліпшення були виявлені у показниках загальної суми балів ($p<0,0001$), очевидного смутку ($p<0,01$), внутрішнього розладу ($p<0,05$), смутку за власною оцінкою пацієнтів ($p<0,05$), труднощів з концентрацією уваги ($p<0,001$), стомлюваності ($p<0,05$), нездатності відчувати ($p<0,01$) і песимістичних думок ($p<0,001$).

Статистично і клінічно значуще поліпшення у порівнянні з вихідним рівнем було виявлене в якості життя відповідно до оцінки за шкалою MADRS у процесі довгострокової відкритої

додаткової терапії із застосуванням ESL при осередковій епілепсії.

Випробування 2

У процесі наступного відкритого продовження дослідження фази 3 препарату ESL ефект на симптоми депресії у пацієнтів, які приймають щонайменше один інший антиепілептичний лікарський засіб, оцінювали за допомогою шкали Монтгомері-Асберга для оцінки депресії (MADRS) у кінці лікування (після одного року або після раннього припинення) і результати порівнювали з результатами на вихідному рівні. Пацієнти приймали ESL у діапазоні 400-1500 мг, більшість з них приймали один раз на добу 800 мг ESL.

У популяції ITT (264 пацієнти) статистично значущі поліпшення були виявлені у показниках загальної суми балів ($p<0,0001$), очевидного смутку ($p=0,0001$), смутку за власною оцінкою пацієнтів ($p<0,01$), внутрішнього розладу ($p<0,001$), труднощів з концентрацією уваги ($p<0,0001$), стомлюваності ($p<0,001$), нездатності відчувати ($p<0,01$) і песимістичних думок ($p<0,05$). У популяції PP (232 пацієнти) поліпшення були виявлені у показниках загальної суми балів ($p<0,0001$), очевидного смутку ($p<0,0001$), смутку за власною оцінкою пацієнтів ($p<0,01$), внутрішнього розладу ($p<0,0001$), труднощів з концентрацією уваги ($p<0,0001$), стомлюваності ($p<0,001$), нездатності відчувати ($p<0,01$) і песимістичних думок ($p<0,01$). У популяціях ITT і PP середні відносні поліпшення за показниками становили, відповідно, 34 % і 38 % для очевидного смутку, 40 % і 41 % для смутку за власною оцінкою пацієнтів, 31 % і 34 % для внутрішнього розладу, 48 % і 53 % для скорочення сну, 57 % і 62 % для зниження апетиту, 30 % і 33 % для труднощів з концентрацією уваги, 38 % і 39 % для стомлюваності, 38 % і 35 % для нездатності відчувати, 26 % і 31 % для песимістичних думок та 56 % і 60 % для суїцидальних думок.

Відповідно до оцінки за шкалою MADRS, були виявлені статистично значущі поліпшення депресивного настрою у порівнянні з вихідним рівнем у процесі довгострокової відкритої додаткової терапії із застосуванням ESL при осередковій епілепсії.

Дослідження 5 - Лікування фіброміалгії

Ефективність при лікуванні фіброміалгії визначали у клінічних випробуваннях у пацієнтів, які відповідають запропонованим у 1990 р. Американською колегією ревматологів діагностичним критеріям для FMS ((a) 3 або більше місяців поширеного болю (тобто, біль, присутній вище і нижче талії на правій і лівій сторонах тіла і вздовж середньої лінії), і (b) демонстрація болю у щонайменше 11 з 18 визначених ділянок чутливих точок по всьому тілу при пальпуванні з пальцевим тиском приблизно 4 кг). (Wolfe et al. (1990) Arthritis Rheum 33(2): 160-172). Такі дослідження можуть бути багаторічними рандомізованими подвійними сліпими плацебо-контрольованими випробуваннями фази II у паралельних групах із застосуванням для лікування плацебо і таких доз, як 400 мг ESL (на добу, QD), 800 мг ESL (QD) або 1200 мг ESL (QD). Випробування можуть включати дослідження протягом періоду часу, включаючи період титрування і період підтримуючої терапії (фіксована доза ESL або плацебо).

Ефективність ESL у лікуванні FMS вимірюють за показниками зміни від вихідного рівня до кінцевої точки у середньому болю, у кількості пацієнтів, які відреагували на 30 % у кінцевій точці (частка пацієнтів зі зменшенням середнього болю у кінцевій точці щонайменше на 30 % у порівнянні з вихідним рівнем), у кількості пацієнтів, які відреагували на 30 % за тиждень (частка пацієнтів зі зменшенням середнього болю щотижня щонайменше на 30 % у порівнянні з вихідним рівнем), та іншої вторинної змінної ефективності на основі оцінки болю, такої як кількість пацієнтів, які відреагували на 50 %; середня щотижнева інтенсивність болю; фіброміалгія, що оцінюється на основі анкети для оцінки тяжкості фіброміалгії (Fibromyalgia Impact Questionnaire) (Burckhardt, Clark & Bennett (1991), The Fibromyalgia Impact Questionnaire: Development and validation, Journal of Rheumatology 18 pp. 728-734); Patient Global Impression of Change (PGIC); Clinician Global Impression of Change (CGIC); депресія, що оцінюється за шкалою Монтгомері-Асберга для оцінки депресії (MADRS) (Montgomery і якість життя, що оцінюється у результаті медичного обстеження SF-36; і Asberg (1979) British Journal of Psychiatry 134: 382-89);

кількість чутливих точок (Bennett (2005) The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses, Clin. Exp. Rheumatol 23 (Suppl.39) S154-S162); розлад сну, що оцінюється за шкалою оцінки сну у дослідженні медичних результатів (MOS) (Hays & Stewart (1992) in Stewart & Ware (eds.) Measuring Functioning and Well-being-The Medical Outcomes Study Approach, pp. 235-259, Durham NC, Duke University Press); і вживання препарату для купірування симптомів, такого як парацетамол.

Інтенсивність болю оцінюють за допомогою анкет пацієнтів. Анкета для оцінки тяжкості фіброміалгії включає питання, що стосуються здатності пацієнта виконувати повсякденні задачі, такі як купівлі, підйом по сходах, водіння автомобіля, відвідування друзів і так далі. PGIC і CGIC визначають на основі відповідної загальної оцінки пацієнтом і лікарем стану пацієнта.

Потрібно мати на увазі, що винахід можна модифікувати у межах доданої формули винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Застосування еслікарбазепіну ацетату або його фармацевтично прийнятної солі або сольвату для лікування, попередження або контролю фіброміалгії.
2. Застосування за п. 1, де фіброміалгія вибрана з генералізованої фіброміалгії, первинного фіброміалгічного синдрому, вторинного фіброміалгічного синдрому, локалізованої фіброміалгії і міофасціального больового синдрому.
3. Фармацевтична композиція, призначена для попередження, контролю або лікування фіброміалгії, яка містить еслікарбазепіну ацетат або його фармацевтично прийнятну сіль або сольват в поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм.
4. Фармацевтична композиція за п. 3, де фіброміалгія вибрана з генералізованої фіброміалгії, первинного фіброміалгічного синдрому, вторинного фіброміалгічного синдрому, локалізованої фіброміалгії і міофасціального больового синдрому.
5. Фармацевтична композиція за п. 3 або 4, що являє собою пероральну лікарську форму.
6. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 3-5, що містить від 20 мг до 2400 мг еслікарбазепіну ацетату або його фармацевтично прийнятної солі або сольвату.
7. Фармацевтична композиція за п. 5, що містить добову дозу еслікарбазепіну ацетату або його фармацевтично прийнятної солі або сольвату у діапазоні від 200 мг до 2400 мг.
8. Фармацевтична композиція за п. 5, що містить добову дозу еслікарбазепіну ацетату або його фармацевтично прийнятної солі або сольвату у діапазоні від 550 мг до 2000 мг.
9. Фармацевтична композиція за п. 5, де лікарський засіб містить добову дозу еслікарбазепіну ацетату або його фармацевтично прийнятної солі або сольвату у діапазоні від 750 мг до 1500 мг.
10. Фармацевтична композиція за п. 5, яка містить 400 мг, 800 мг або 1200 мг еслікарбазепіну ацетату або його фармацевтично прийнятної солі або сольвату.
11. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 3-10 для введення один раз на добу.
12. Застосування еслікарбазепіну ацетату або його фармацевтично прийнятної солі або сольвату для одержання лікарського засобу, призначеного для попередження, контролю або лікування фіброміалгії.
13. Застосування за п. 12, де фіброміалгія вибрана з генералізованої фіброміалгії, первинного фіброміалгічного синдрому, вторинного фіброміалгічного синдрому, локалізованої фіброміалгії і міофасціального больового синдрому.
14. Застосування за п. 12 або 13, де лікарський засіб являє собою пероральну лікарську форму.
15. Застосування за будь-яким з пп. 12-14, де лікарський засіб містить від 20 мг до 2400 мг еслікарбазепіну ацетату або його фармацевтично прийнятної солі або сольвату.
16. Застосування за п. 15, де лікарський засіб містить добову дозу еслікарбазепіну ацетату або його фармацевтично прийнятної солі або сольвату у діапазоні від 200 мг до 2400 мг.
17. Застосування за п. 15, де лікарський засіб містить добову дозу еслікарбазепіну ацетату або його фармацевтично прийнятної солі або сольвату у діапазоні від 550 мг до 2000 мг.
18. Застосування за п. 15, де лікарський засіб містить добову дозу еслікарбазепіну ацетату або його фармацевтично прийнятної солі або сольвату у діапазоні від 750 мг до 1500 мг.
19. Застосування за п. 12 або 13, де лікарський засіб містить 400 мг, 800 мг або 1200 мг еслікарбазепіну ацетату або його фармацевтично прийнятної солі або сольвату.
20. Застосування за будь-яким з пп. 12-19 для введення один раз на добу.
21. Спосіб попередження, контролю або лікування фіброміалгії, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості еслікарбазепіну ацетату або його фармацевтично прийнятної солі або сольвату.

22. Спосіб за п. 21, де фіброміалгія вибрана з генералізованої фіброміалгії, первинного фіброміалгічного синдрому, вторинного фіброміалгічного синдрому, локалізованої фіброміалгії і міофасціального больового синдрому.

23. Спосіб за п. 21 або 22, в якому еслікарбазепіну ацетат або його фармацевтично прийнятну сіль або сольват вводять у пероральній лікарській формі.

24. Спосіб за будь-яким з пп. 21-23, в якому терапевтично ефективна кількість еслікарбазепіну ацетату або його фармацевтично прийнятної солі або сольвату становить від 20 мг до 2400 мг сполуки на добу.

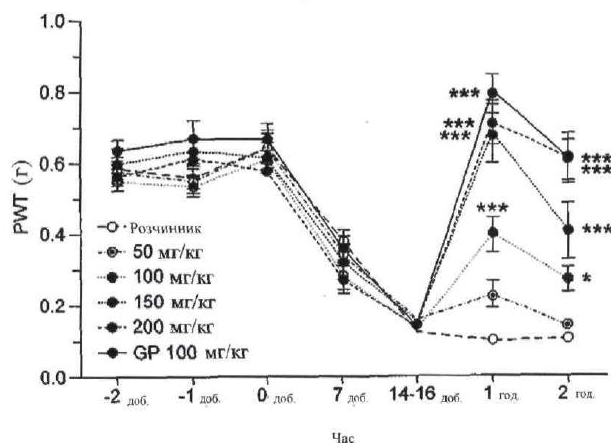
25. Спосіб за п. 24, в якому терапевтично ефективна кількість еслікарбазепіну ацетату або його фармацевтично прийнятної солі або сольвату становить 400 мг, 800 мг або 1200 мг на добу.

26. Спосіб за п. 24, в якому терапевтично ефективна кількість еслікарбазепіну ацетату або його фармацевтично прийнятної солі або сольвату являє собою добову дозу у діапазоні від 200 мг до 2400 мг.

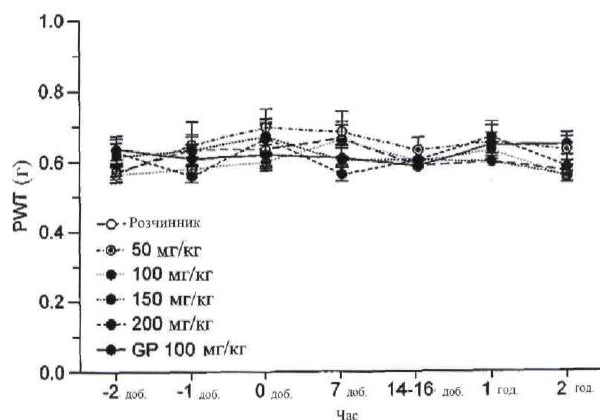
27. Спосіб за п. 24, в якому терапевтично ефективна кількість еслікарбазепіну ацетату або його фармацевтично прийнятної солі або сольвату являє собою добову дозу у діапазоні від 550 мг до 2000 мг.

28. Спосіб за п. 24, в якому терапевтично ефективна кількість еслікарбазепіну ацетату або його фармацевтично прийнятної солі або сольвату являє собою добову дозу у діапазоні від 750 мг до 1500 мг.

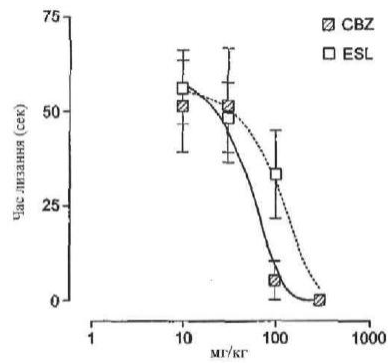
29. Спосіб за будь-яким з пп. 21-28, в якому сполуку вводять один раз на добу.



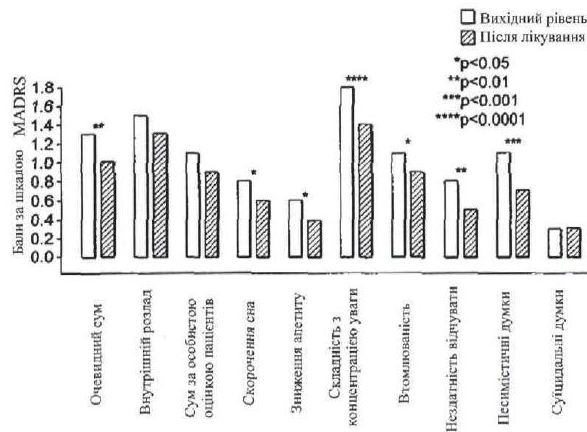
Фиг. 1



Фиг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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

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