



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98133** (13) **C2**
(51) МПК

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2009 08511	(72) Винахідник(и): Суареш да Сільва Партісьо Мануел В'єйра Араужу (PT)
(22) Дата подання заявки: 14.01.2008	(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: 25.04.2012	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 0700773.5	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: SOARES-DS-SILVA PATRICIO ET AL: "Effect of age and gender on the pharmacokinetics of eslicarbazepine acetate" EPILEPSIA, RAVEN PRESS LTD., NEW YORK, vol. 46, no. Suppl.8, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 216-217, XP008091103 WO 2006/121363 A, 16.11.2006 WO 2006/120501 A, 16.11.2006 MAIA J ET AL: "Effect of eslicarbazepine acetate (BIA 2-093) on the steady-state pharmacokinetics of digoxin in healthy subjects" EPILEPSIA, RAVEN PRESS LTD., NEW YORK, vol. 46, no. Suppl. 6, 1 January 2005 (2005-01-01), page 283, XP008091102
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 15.01.2007	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: GB	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.11.2009, Бюл.№ 22	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.04.2012, Бюл.№ 8	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ РСТ/PT2008/000002, 14.01.2008	

(54) ТЕРАПЕВТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ЕСЛІКАРБАЗЕПІНУ

(57) Реферат:

Винахід стосується застосування еслікарбазепіну або ацетату еслікарбазепіну для виробництва лікарського засобу для лікування стану, вибраного з епілепсії, розладів центральної і периферичної нервової системи, афективних розладів, шизоафективних розладів, біполярних розладів, розладів уваги, тривожних розладів, нейропатичного болю і пов'язаних із нейропатичним болем розладів, сенсомоторних розладів, вестибулярних розладів і змін нервових функцій при дегенеративних і постішемічних захворюваннях, за умови, що пацієнта, який підлягає лікуванню, раніше лікували лікарським засобом, який є субстратом для Р-глікопротеїну або білка множинної лікарської стійкості (MRP).

UA 98133 C2

Винахід стосується лікарської терапії. Зокрема, винахід стосується терапевтичного застосування еслікарбазепіну та ацетату еслікарбазепіну.

Як використано в даному описі, термін "ацетат еслікарбазепіну" означає (S)-(-)-10-ацетокси-10,11-дигідро-5Н-добенз/б,ф/азепін-5-карбоксамід. Також, як використано в даному описі, термін еслікарбазепін або S-лікарбазепін означає (S)-(+)-10,11-дигідро-10-гідрокси-5Н-добенз/б,ф/азепін-5-карбоксамід.

Ацетат еслікарбазепіну, (S)-(-)-10-ацетокси-10,11-дигідро-5Н-добенз/б,ф/азепін-5-карбоксамід, являє собою новий, розроблювальний у даний час лікарський засіб, який може використовуватися для лікування різних станів, наприклад, таких як епілепсія та афективні розлади мозку, а також больові стани і зміни нервових функцій при дегенеративних і постішемичних захворюваннях. Вважають, що, незважаючи на хімічну спорідненість до карбамазепіну та окскарбазепіну, ацетат еслікарбазепіну не утворює деяких токсичних метаболітів (таких як, наприклад, епоксиди) і не утворює непотрібних енантімерів або діастереоізомерів метаболітів і кон'югатів без втрати фармакологічної активності (Almeida et al., 2005a; Almeida et al., 2005b; Almeida et al., 2002; Almeida et al., 2003; Almeida et al., 2004; Benes et al., 1999; Bialer et al., 2004; Soares-da-Silva, 2004). На відміну від окскарбазепіну, ацетат еслікарбазепіну майже повністю метаболізується в активний метаболіт еслікарбазепін (Almeida et al., 2005a; Almeida et al., 2005b).

У даному описі термін "фармакорезистентний" і його варіації слід розуміти як такі, що стосуються стану, коли пацієнт зовсім не відповідає на фармацевтичне лікування;

термін "рефрактерний" слід розуміти як такий, що стосується стану, коли в пацієнта поступово слабшає відповідь на лікарську терапію, а у випадку епілепсії підсилюється кількість нападів;

термін "стійкий" та його варіації слід розуміти як такий, що позначає стан, який погано піддається лікуванню, або стійкий до лікування (лікарського засобу) стан, таким чином, вміщує як фармакорезистентний, так і рефрактерний стани.

Стійкість до фармакологічної терапії (фармакорезистентність) являє собою одну із головних проблем у терапії епілепсії (Löscher et al., 2004). Приблизно в одній третині всіх пацієнтів з епілепсією зберігаються напади, незважаючи на лікування двома або більше протиепілептичними лікарськими препаратами (ПЕП) у максимально переносимій дозі. У пацієнтів зі скроневою епілепсією така несприйнятливості навіть є вищою (50-70%) (Kwan et al., 2000; Mohanraj et al., 2005; Schmidt et al., 2005; Stephen et al., 2006). Хоча причини і механізми, що лежать в основі фармакорезистентності, не до кінця зрозумілі, важливу роль можуть грати здійснюючі активне виведення переносники лікарських засобів, що відносяться до сімейства аденозинтрифосфат (АТФ)-зв'язувальних касет (АВС) (мультилікарські переносники). Найбільше широко вивченим мультилікарським переносником є Р-глікопротеїн (Р-гр або ABCB1 або MDR1). Власне кажучи, Р-гр переносить безліч ксенобіотиків, включаючи широко використовувані ПЕП (Potschka et al., 2002; Potschka et al., 2001a; Potschka et al., 2001b; Rizzi et al., 2002; Sills et al., 2002).

Власне кажучи, розповсюджена в даний час гіпотеза полягає в тому, що надекспресія здійснюючих активне виведення ("мультилікарських") переносників лікарських засобів у ендотелії капілярів головного мозку, індукована повторюваною судомною активністю, знижує концентрацію ПЕП у тканинній рідині головного мозку і сприяє виникненню стійкості до лікарських препаратів (Kwan et al., 2005; Löscher et al., 2005a; Löscher et al., 2005b; Schmidt et al., 2005). У декількох дослідженнях показано, що такі здійснюючі активне виведення переносники лікарських засобів, що включають у себе Р-глікопротеїн (Р-гр або MDR1) і члени сімейства білків множинної лікарської стійкості (MRP), надекспресовані в хірургічно видаленій тканині головного мозку пацієнтів з епілепсією, що не піддається медикаментозному лікуванню, (Kwan et al., 2005; Löscher et al., 2005a; Löscher et al., 2005b; Schmidt et al., 2005). Крім того, описана надекспресія деяких мультилікарських переносників, що включають у себе Р-глікопротеїн (Р-гр) і членів сімейства білків множинної лікарської стійкості (MRP), таких як MRP1 і MRP2, в епілептогенній тканині головного мозку в пацієнтів із фармакорезистентною епілепсією (Aronica et al., 2003; Dombrowski et al., 2001; Sisodiya et al., 2002; Tishler et al., 1995). Надекспресія виявлена як в ендотеліальних клітинах капілярів головного мозку, що формують гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), так і в астроцитах і у відростках астроцитів, що оточують ендотеліальні клітини оболонкою і беруть участь у функціонуванні ГЕБ. У тканині головного мозку людини з рефрактерною епілепсією (Aronica et al., 2003; Aronica et al., 2004; Marchi et al., 2004; Sisodiya et al., 2002; Tishler et al., 1995), а також у головному мозку щура з епілепсією (van Vliet et al., 2004; Volk et al., 2004a; Volk et al., 2004b), Р-гр надекспресований в ендотеліальних клітинах, нейронах і гліальних клітинах. Надекспресія Р-гр, особливо в ендотеліальних

клітинах, може призвести до підвищеного витиснення лікарських засобів із мозку в кров, запобігаючи досягненню відповідної концентрації ПЕП на терапевтичних мішенях. Оскільки мультилікарські переносники, такі як P-*gp* і MRP, використовують як субстрати широкий спектр лікарських засобів, надекспресія таких здійснюючих активне виведення переносників у ГЕБ могла б бути можливим поясненням стійкості до різних ПЕП у пацієнтів зі стійкою епілепсією (Kwan et al., 2005; Löscher et al., 2005a; Löscher et al., 2005b; Schmidt et al., 2005).

Наслідки неконтрольованої епілепсії можуть бути тяжкими і включають у себе скорочену тривалість життя, фізичні травми, нейропсихологічні і психіатричні порушення і соціальну непрацездатність (Sperling, 2004). Більшість пацієнтів із рефрактерною епілепсією стійкі до деяких, якщо не до всіх, ПЕП, незважаючи на той факт, що лікарські засоби діють за допомогою різних механізмів (Kwan et al., 2000; Sisodiya, 2003). Такий множинний лікарський тип стійкості свідчить проти індукованих епілепсією змін у специфічних мішенях лікарських засобів як основної причини фармакорезистентної епілепсії, зазначаючи замість цього на неспецифічні і, можливо, адаптивні механізми (Sisodiya, 2003). Епілепсія була першим захворюванням ЦНС, для якого стійкість до лікарських засобів була асоційована з підвищеною експресією мультилікарських переносників у головному мозку (Tishler et al., 1995). Експресія мультилікарських переносників в астрогліальних відростках, що покривають кровоносні судини, яка виявлена в епілептогенній тканині головного мозку, за цих умов може являти собою "вторинний бар'єр" (Abbott, 2002; Sisodiya et al., 2002). Деякі широко застосовувані ПЕП, які зроблені ліпофільними, для того щоб дозволити їм проникати в мозок, є субстратами для P-*gp* або MRP у ГЕБ (Potschka et al., 2002; Potschka et al., 2001a; Potschka et al., 2003; Potschka et al., 2001b; Rizzi et al., 2002; Schinkel et al., 1996; Sills et al., 2002; Tishler et al., 1995). Як наслідок, захоплення цих лікарських засобів мозком може бути посилене за рахунок вимикання або блокування P-*gp*.

Надекспресія цих переносників у епілептогенній тканині, імовірно, таким чином, знижує кількість лікарського засобу, що досягає епілептичних нейронів. Це одне з правдоподібних пояснень для множинної лікарської стійкості при епілепсії (Sisodiya, 2003).

Хоча гіпотеза мультилікарських переносників для стійкої епілепсії біологічно правдоподібна, вона не доведена (Löscher et al., 2004; Sisodiya, 2003). Незважаючи на той факт, що висока експресія P-*gp* була показана в епілептогенній тканині головного мозку пацієнтів зі стійкою епілепсією, існує недолік адекватного контролю, оскільки неможливо порівняти цю тканину безпосередньо з тканиною пацієнтів, що добре відповідають на лікування ПЕП (тому що цим пацієнтам не потрібно піддаватися хірургічному видаленню епілептогенних вогнищ). Таким чином, незрозуміло, чи підвищена експресія P-*gp* у пацієнтів з лікарсько-стійкою епілепсією є причиною фармакорезистентності, чи тільки результат неконтрольованих нападів - або епіфеномен, який трапляється в епілептичній тканині головного мозку, незалежно від відповіді на лікарський засіб. Для прямого контролю-перевірного експерименту необхідно було встановити, чи протидіють інгібітори P-*gp* множинній лікарській стійкості при епілепсії. Відповідно до цього припущення Summers et al. (Summers et al., 2004) недавно повідомили, що комбіноване лікування верапамілом і ПЕП значно поліпшило загальний контроль над нападами і суб'єктивну якість життя в пацієнта зі стійкою епілепсією. Верапаміл являє собою блокатор кальцієвих каналів, що переноситься за допомогою P-*gp*, і конкурентно блокує транспорт інших субстратів P-*gp* (Schinkel et al., 2003). Сам верапаміл не проникає в мозок через його ефективне виведення за допомогою P-*gp* на ГЕБ (Kortekaas et al., 2005), таким чином, поліпшений контроль над нападами, що спостерігається як експериментально, так і клінічно у відповідь на спільне введення верапамілу і ПЕП, не є вторинним стосовно ефекту блокування кальцієвих каналів верапамілом. Після багатообіцяючих клінічних результатів комбінованого лікування верапамілом і ПЕП (Summers et al., 2004), Summers et al. продовжили тестувати комбінації ПЕП і верапамілу на інших пацієнтах з лікарсько-резистентною епілепсією - знову з успішним результатом (детально див. (Löscher et al., 2005a)).

Оскарбазепін застосовують або як монотерапію, або як додаткову терапію в пацієнтів із парціальними нападами з вторинною генералізацією або без неї (May et al., 2003; Schmidt et al., 2001; Shorvon, 2000; Tartara et al., 1993). Оскарбазепін піддається швидкому 10-кетовідновленню, утворюючи суміш S-лікарбазепіну і R-лікарбазепіну, рацемічну суміш, що звичайно називають лікарбазепіном (10-гідрокси-10,11-дигідрокарбазепін, 10-ОНCBZ, або MHD) (Faigle et al., 1990; Feldmann et al., 1978; Feldmann et al., 1981; Flesch et al., 1992; Schutz et al., 1986; Volosov et al., 1999).

Недавно припускали, що лікарбазепін (10-ОНCBZ) перетинає гематоенцефалічний бар'єр саме будучи субстратом P-*gp*, а не за допомогою простої дифузії. Дійсно, було виявлено, що рівень експресії MDR1 зворотно корелює з концентрацією 10-ОНCBZ в епілептичній тканині

(Marchi et al., 2005). Був зроблений висновок, що P-гр може відігравати роль у стійкості до окскарбазепіну, визначаючи досягнення недостатніх концентрацій його активного метаболіту на нейрональних мішенях (Marchi et al., 2005). У щура, який не перетворює окскарбазепін у лікарбазепін (10-ОНCBZ), спільне введення інгібітора P-гр, верапамілу, значно підсилювало
 5 антисудомну активність окскарбазепіну в пілокарпіновій моделі нападу (Clinckers et al., 2005). Проте, залишається визначити, чи наділені P-гр або MRP однаковою спорідненістю до S-лікарбазепіну і R-лікарбазепіну.

Автори несподівано виявили, що S-лікарбазепін не є субстратом для P-глікопротеїну (P-гр) або білків множинної лікарської стійкості (MRP). Це відкриття дає можливості для лікування
 10 фармакорезистентної епілепсії та інших станів.

Автори також несподівано виявили поліпшений вплив на мозок S-лікарбазепіну порівняно з таким, що чинить R-лікарбазепін. Поліпшене проникання в мозок S-лікарбазепіну позитивно корелює з підвищеною ефективністю S-лікарбазепіну порівняно з R-лікарбазепіном в експериментальних моделях епілептогенезу (рогівковий кіндлінг) і болю.

15 Автори також несподівано виявили, що інгібітори P-гр або MRP не перешкоджають проникненню в мозок основного активного метаболіту ацетату еслікарбазепіну, S-лікарбазепіну, відкриття, що дає можливості для лікування фармакорезистентної епілепсії ацетатом еслікарбазепіну.

Завдяки такому несподіваному потенціалу еслікарбазепіну, основного активного метаболіту ацетату еслікарбазепіну, який не є субстратом для здійснюючих активне виведення насосів, таких як P-гр і MRP, і, таким чином, не вимагає додаткового прийому інгібітора P-гр або MRP, ці сполуки розглядають як ті, що дають переваги над іншими ПЕП у клінічній терапії важковиліковних пацієнтів, що страждають на епілепсію, розлади центральної і периферичної нервової системи, афективні розлади, шизоафективні розлади, біполярні розлади, розлади
 20 уваги, тривожні розлади, нейропатичний біль і пов'язані з нейропатичним болем розлади, сенсомоторні розлади, вестибулярні розлади і зміни нервових функцій при дегенеративних і постішемічних захворюваннях.

Відповідно до одного з аспектів винаходу пропонується застосування еслікарбазепіну або ацетату еслікарбазепіну у виробництві лікарського препарату для лікування стану, вибраного з епілепсії, розладів центральної і периферичної нервової системи, афективних розладів, шизоафективних розладів, біполярних розладів, розладів уваги, тривожних розладів, нейропатичного болю і пов'язаних із нейропатичним болем розладів, сенсомоторних розладів, вестибулярних розладів і змін нервових функцій при дегенеративних і постішемічних захворюваннях за обставин, коли застосування інгібітора P-глікопротеїну або інгібітора білка
 30 множинної лікарської стійкості могло б негативно позначитися на пацієнті, якого лікують.

Наприклад, прийом інгібітора P-глікопротеїну, верапамілу, негативно позначається на пацієнтах, що страждають від серцевого захворювання. Таким чином, введення еслікарбазепіну або ацетату еслікарбазепіну пацієнту, що страждає серцевим захворюванням, а також від одного або декількох зазначених вибраних станів, згаданих вище, дає можливість ефективного лікування вибраного стану або станів без необхідності прийому інгібітора P-глікопротеїну або
 40 інгібітора білка множинної лікарської стійкості.

Приклади серцевих захворювань, на яких негативно позначається прийом верапамілу, включають у себе: брадикардію; атріовентрикулярну блокаду другого і третього ступеня; серцеву недостатність; синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта; пацієнтів, що використовують лікування бета-блокаторами.
 45

Протипоказання для циклоспорину включають, але не обмежуються ними: гіперчутливість пацієнтів до циклоспорину, неконтрольовану гіпертензію, передракові ушкодження шкіри або існуючі злоякісні пухлини, вітряну віспу і оперізувальний герпес, ниркову або печінкову недостатність, пацієнтів, що страждають від будь-якого типу бактеріальної або вірусної інфекції.

50 Протипоказання для пробенециду включають, але не обмежуються ними; гіперчутливість до пробенециду або колхіцину, вік пацієнтів менше двох років, патологічні зміни крові, сечокам'яну хворобу.

Таким чином, введення еслікарбазепіну або ацетату еслікарбазепіну пацієнту, що страждає на захворювання, включене у протипоказання, або підпадає під одну з перерахованих вище категорій із протипоказаннями, а також страждає на один або декілька станів, вибраних з епілепсії, розладів центральної і периферичної нервової системи, афективних розладів, шизоафективних розладів, біполярних розладів, розладів уваги, тривожних розладів, нейропатичного болю і пов'язаних із нейропатичним болем розладів, сенсомоторних розладів, вестибулярних розладів і змін нервових функцій при дегенеративних і постішемічних
 55

захворюваннях, дозволяє ефективно лікувати цей останній стан або стани без необхідності прийому інгібітора Р-глікопротеїну або інгібітора білка множинної лікарської стійкості.

Відповідно до додаткового аспекту винаходу пропонується застосування ацетату еслікарбазепіну або еслікарбазепіну у виробництві лікарського препарату для лікування лікарсько-стійкого стану, вибраного з епілепсії, розладів центральної і периферичної нервової системи, афективних розладів, шизоафективних розладів, біполярних розладів, розладів уваги, тривожних розладів, нейропатичного болю і пов'язаних із нейропатичним болем розладів, сенсомоторних розладів, вестибулярних розладів і змін нервових функцій при дегенеративних і постішемічних захворюваннях, при якому пацієнт, що підданий лікуванню, страждає від захворювання, що вимагає прийому лікарського засобу, який несприятливо взаємодіє з інгібітором Р-гр або інгібітором MRP.

Приклади інгібіторів Р-глікопротеїну та інгібіторів білка множинної лікарської стійкості включають: циклоспорин, верапаміл, вал сподар, бірикодар, пробенецид, елакридар, тариквідар XR9576, зосуквідар LY335979, ланіквідар R101933, ONT-093.

Відповідно до іншого аспекту винаходу пропонується застосування еслікарбазепіну або ацетату еслікарбазепіну у виробництві лікарського препарату для лікування стійкого стану, вибраного з епілепсії, розладів центральної і периферичної нервової системи, афективних розладів, шизоафективних розладів, біполярних розладів, розладів уваги, тривожних розладів, нейропатичного болю і пов'язаних із нейропатичним болем розладів, сенсомоторних розладів, вестибулярних розладів і змін нервових функцій при дегенеративних і постішемічних захворюваннях.

Переважно стійкий стан викликаний, щонайменше частково, надекспресією Р-гр або MRP.

Переважно стійкий статус стану обумовлений, щонайменше частково, надекспресією Р-гр або MRP.

Переважно стійкий стан є фармакорезистентним станом.

В альтернативному варіанті здійснення стійкий статус стану пов'язаний зі стійкістю пацієнта до лікування фармацевтичним препаратом, який не є субстратом для Р-гр або MRP.

Переважно стійкий стан є фармакорезистентним станом.

Відповідно до вищезазначених аспектів винаходу, перевалено, еслікарбазепін або ацетат еслікарбазепіну приймають у ролі монотерапії для лікування зазначеного стану. Переважно еслікарбазепін або ацетат еслікарбазепіну приймають під час відсутності інгібітора Р-глікопротеїну, такого як верапаміл, або інгібітора білка множинної лікарської стійкості, такого як пробенецид.

Відповідно до іншого аспекту винаходу пропонується застосування еслікарбазепіну або ацетату еслікарбазепіну у сполученні із другим лікарським засобом, який несприятливо взаємодіє з інгібітором Р-глікопротеїну або інгібітором білка множинної лікарської стійкості, у виробництві лікарського препарату для лікування стану, вибраного з епілепсії, розладів центральної і периферичної нервової системи, афективних розладів, шизоафективних розладів, біполярних розладів, розладів уваги, тривожних розладів, нейропатичного болю і пов'язаних із нейропатичним болем розладів, сенсомоторних розладів, вестибулярних розладів і змін нервових функцій при дегенеративних і постішемічних захворюваннях.

Другий лікарський засіб може бути лікарським засобом для лікування брадикардії, атріовентрикулярної блокади другого і третього ступеня, серцевої недостатності або синдрому Вольфа-Паркінсона-Уайта, неконтрольованої гіпертензії, передракових ушкоджень шкіри або існуючих злоякісних пухлин, вітряної віспи або оперізувального герпесу, ниркової або печінкової недостатності, будь-якого типу бактеріальної або вірусної інфекції, патологічних змін крові або сечокам'яної хвороби.

Стан може бути стійким станом.

Переважно стійкий стан викликаний, щонайменше частково, надекспресією Р-гр або MRP.

Переважно стійкий статус стану обумовлений, щонайменше частково, надекспресією Р-гр або MRP.

Переважно стійкий стан є фармакорезистентним станом.

Переважно стійкий стан є рефрактерним станом.

В альтернативному варіанті здійснення стійкий статус стану обумовлений стійкістю пацієнта до лікування фармацевтичним препаратом, що не є субстратом для Р-гр або MRP.

Переважно стійкий стан є фармакорезистентним станом.

Переважно стійкий стан є рефрактерним станом.

Переважно еслікарбазепін або ацетат еслікарбазепіну і другий лікарський засіб приймають під час відсутності інгібітора Р-глікопротеїну, такого як верапаміл, або інгібітора білка множинної лікарської стійкості, такого як пробенецид.

Відповідно до іншого аспекту винаходу пропонується застосування еслікарбазепіну або ацетату еслікарбазепіну, у сполученні з лікарським засобом для лікування серцевого захворювання, у виробництві лікарського препарату для лікування зазначеного серцевого захворювання і додаткового стану, вибраного з епілепсії, розладів центральної і периферичної

5 нервової системи, афективних розладів, шизоафективних розладів, біполярних розладів, розладів уваги, тривожних розладів, нейропатичного болю і пов'язаних із нейропатичним болем розладів, сенсомоторних розладів, вестибулярних розладів і змін нервових функцій при дегенеративних і постішемічних захворюваннях.

Лікарський засіб для лікування серцевих захворювань може бути лікарським засобом для лікування брадикардії, атріовентрикулярної блокади другого і третього ступеня, серцевої недостатності або синдрому Вольфа-Паркінсона-Уайта.

Відповідно до іншого аспекту винаходу пропонується застосування еслікарбазепіну або ацетату еслікарбазепіну, у сполученні з лікарським засобом для лікування одного або декількох наступних станів: неконтрольована гіпертензія, передракові ушкодження шкіри або існуючі

15 злоякісні пухлини, вітряна віспа та оперізувальний герпес, ниркова або печінкова недостатність, будь-який тип бактеріальної/вірусної інфекції, патологічні зміни крові і сечокам'яна хвороба, у виробництві лікарського препарату для лікування зазначеного стану і додаткового стану, вибраного з епілепсії, розладів центральної і периферичної нервової системи, афективних розладів, шизоафективних розладів, біполярних розладів, розладів уваги, тривожних розладів,

20 нейропатичного болю і пов'язаних із нейропатичним болем розладів, сенсомоторних розладів, вестибулярних розладів і змін нервових функцій при дегенеративних і постішемічних захворюваннях.

Епілепсія, розлади центральної і периферичної нервової системи, афективні розлади, шизоафективні розлади, біполярні розлади, розлади уваги, тривожні розлади, нейропатичний біль і пов'язані з нейропатичним болем розлади, сенсомоторні розлади, вестибулярні розлади і

25 зміни нервових функцій при дегенеративних і постішемічних захворюваннях можуть бути стійкими станами, стійкий статус яких може бути викликаний надекспресією P-gr i/або MRP.

Переважно стійкий стан є фармакорезистентним станом.

Переважно стійкий стан є рефрактерним станом.

В альтернативному варіанті здійснення стійкий статус стану пов'язаний зі стійкістю пацієнта до лікування фармацевтичним препаратом, який не є субстратом для P-gr або MRP.

Переважно стійкий стан є фармакорезистентним станом.

Переважно стійкий стан є рефрактерним станом.

Відповідно до іншого аспекту винаходу пропонується фармацевтична композиція, що включає ацетат еслікарбазепіну або еслікарбазепін у сполученні з лікарським засобом, який несприятливо взаємодіє з інгібітором P-глікопротеїну або

35 інгібітором білка множинної лікарської стійкості, і фармацевтично прийнятний носій.

Лікарський засіб, що несприятливо взаємодіє з інгібітором P-глікопротеїну або інгібітором білка множинної лікарської стійкості, може бути лікарським засобом для лікування брадикардії, атріовентрикулярної блокади другого і третього ступеня, серцевої недостатності або синдрому Вольфа-Паркінсона-Уайта, неконтрольованої гіпертензії, передракових ушкоджень шкіри або існуючих злоякісних пухлин, вітряної віспи і оперізувального герпесу, ниркової або печінкової недостатності, будь-якого типу бактеріальної/вірусної інфекції, патологічних змін крові і сечокам'яної хвороби.

40

Відповідно до іншого аспекту винаходу пропонується фармацевтична композиція, що включає ацетат еслікарбазепіну або еслікарбазепін у сполученні з лікарським засобом для лікування одного або декількох наступних станів: серцеве захворювання, неконтрольована гіпертензія, передракові ушкодження шкіри або існуючі злоякісні пухлини, вітряна віспа та оперізувальний герпес, ниркова або печінкова недостатність, будь-який тип

50 бактеріальної/вірусної інфекції, патологічні зміни крові і сечокам'яна хвороба, і фармацевтично прийнятний носій.

Лікарський засіб для лікування серцевого захворювання може бути лікарським засобом для лікування брадикардії, атріовентрикулярної блокади другого і третього ступеня, серцевої недостатності або синдрому Вольфа-Паркінсона-Уайта.

Фармацевтична композиція може бути складена будь-яким придатним способом, таким як лікарська форма для перорального застосування, як наприклад, таблетка або капсула.

Слід розуміти з вищевикладеного, що відповідно до винаходу еслікарбазепін або ацетат еслікарбазепіну можуть бути використані для лікування багатьох станів, які раніше важко піддавалися лікуванню лікарськими препаратами, що є субстратами для P-глікопротеїну або

60 білків множинної лікарської стійкості.

Використовуваний у даному документі термін "лікування" і його варіації, такі як "лікувати" або "лікований" стосуються будь-якого режиму, який може принести користь людині або тварині, що відрізняється від людини. Лікування може здійснюватися стосовно існуючого захворювання або може бути профілактичним (превентивне лікування). Лікування може містити в собі лікувальні, полегшуючі або профілактичні ефекти.

Зокрема, еслікарбазепін і ацетат еслікарбазепіну придатні для лікування пацієнтів, що страждають від рецидивів після лікування одним або декількома фармацевтичними препаратами, тобто рефрактерних станів, а також тих, хто не відповідає на лікування будь-яким фармацевтичним препаратом, тобто фармакорезистентних станів.

При епілепсії, наприклад, еслікарбазепін і ацетат еслікарбазепіну можуть бути придатні для лікування пацієнтів, що мають більше 4 нападів на тиждень, незважаючи на лікування одним або декількома протиепілептичними лікарськими засобами.

При афективних розладах, таких як манія, еслікарбазепін і ацетат еслікарбазепіну можуть бути придатні для лікування пацієнтів, що страждають від рецидивів після прийому одного або декількох фармацевтичних препаратів, що є субстратом для переносників P-gp або MRP (наприклад, карбамазепін, окскарбазепін).

При розладах, пов'язаних із нейропатичним болем, еслікарбазепін і ацетат еслікарбазепіну можуть бути придатними для лікування пацієнтів, що страждають від рецидивів після прийому одного або декількох анальгетиків, що є субстратом для переносників P-gp або MRP (наприклад, карбамазепін, окскарбазепін).

Слід розуміти, що винахід також стосується способів лікування вищезгаданих станів, що передбачають уведення терапевтично ефективної кількості активного інгредієнта або інгредієнтів пацієнту, що цього потребує.

Пацієнт, якого лікують відповідно до винаходу, є переважно пацієнтом-людиною.

Медичні стани, які можна або лікувати ацетатом еслікарбазепіну, або S-лікарбазепіном без необхідності додаткової терапії блокаторами P-gp або MRP, включають:

1. Афективні розлади
2. Шизоафективні розлади
3. Біполярні розлади
4. Розлади уваги
5. Тривожні розлади
6. Нейропатичний біль і розлади, пов'язані з нейропатичним болем
7. Сенсомоторні розлади
8. Вестибулярні розлади

1. Афективні розлади включають: депресію, передменструальний дисфоричний розлад, післяпологову депресію, постменопаузальну депресію, нервову анорексію, нервову булімію і депресивні симптоми, пов'язані з нейродегенерацією.

2. Шизоафективні розлади включають: шизодепресивні синдроми, шизофренію, виражений психотичний статус, шизоманіакальні синдроми, дисфоричну й агресивну поведінку, епізодичну втрату контролю або періодичний вибуховий розлад і пограничні розлади особистості.

3. Біполярні розлади включають: біполярний розлад і нестабільний біполярний розлад зі швидкими коливаннями (швидкі цикли), маніакально-депресивні розлади, гостру манію, порушення настрою і маніакальні та гіпоманіакальні епізоди.

4. Розлади уваги включають: синдром дефіциту уваги і гіперактивності та інші розлади уваги, такі як аутизм.

5. Тривожні розлади включають: соціальні тривожні розлади, посттравматичний стрес, паніку, obsесивно-компульсивний розлад, алкоголізм, синдроми відміни лікарських препаратів і пристрасті.

6. Нейропатичний біль і розлади, пов'язані з нейропатичним болем включають: нейропатичний біль і супутню гіперальгезію, включаючи тригемінальну, герпетичну, постгерпетичну і табетичну невралгію, діабетичний нейропатичний біль, мігрень, головний біль напруження, каузалгію і деаферентні синдроми, такі як розрив плечового сплетення.

7. Сенсомоторні розлади і пов'язані з ними розлади включають: синдром неспокійних ніг, еластичність, геміфаціальний спазм, нічну пароксизмальну дистонію, пов'язані з ішемією головного мозку моторні порушення і порушення чутливості, хвороба Паркінсона і паркінсонічні розлади, моторні порушення, індуковані антипсихотичними препаратами, пізню дискінезію, епізодичне нічне ходіння і міотонію.

8. Вестибулярні розлади включають:

дзвін у вухах або інші захворювання, пов'язані зі збудливістю внутрішнього вуха/равлика, включаючи втрату нейронів, втрату слуху, несподівану глухоту, запаморочення або хворобу Мен'єра.

5 Посилання зроблені до наведених креслень, на яких:

фіг. 1 є графіком, що показує співвідношення головний мозок/плазма (Стax і AUC) для S-лікарбазепіну і R-лікарбазепіну;

фіг.2 показує вплив пробенециду і верапамілу на співвідношення головний мозок/плазма для S-лікарбазепіну і R-лікарбазепіну;

10 фіг.3 показує вплив верапамілу і пробенециду на співвідношення головний мозок/плазма для S-лікарбазепіну після введення ацетату еслікарбазепіну;

фіг.4 показує вплив лікування S-лікарбазепіном двічі на день на сприйнятливність до кіндлінгу;

15 фіг.5 показує вплив лікування R-лікарбазепіном двічі на день на сприйнятливність до кіндлінгу; і

фіг.6 показує дані формалінового тесту для S-лікарбазепіну, R-лікарбазепіну і габапентину.

Способи і матеріали

Доступ до головного мозку S-лікарбазепіну і R-лікарбазепіну

20 CD-1 мишей масою 30-35 г вирощували в контрольованих умовах навколишнього середовища (23-24°C) протягом, щонайменше, 5 днів перед експериментом. Усі втручання на тваринах робили відповідно до Європейської Директиви номер 86/609 і правил "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals", 7th edition, 1996, Institute for Laboratory Animal Research (ILAR), Washington, DC. У першій серії експериментів мишам давали S-лікарбазепін або R-лікарбазепін (350 мг/кг) через шлунковий зонд. Кров і зразки головного мозку одержували в 12
25 різних часових точках (15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 година, 2 години, 4 години, 6 годин, 10 годин, 16 годин, 24 години, 48 годин і 72 години) після введення лікарського засобу. У другій серії експериментів миші, що попередньо одержали розчинник для ліків, верапаміл (20 мг/кг) або пробенецид (100 мг/кг), 30 хвилин по тому одержували інтраперитонеально S-лікарбазепін або R-лікарбазепін (100 мг/кг). Показано, що пробенецид інгібує як MRP1, так і MRP2 (Gerk et al., 2002; Scheffer et al., 2002), а також інгібує переносник органічних аніонів. Незважаючи на те, що існують більш селективні інгібітори P-gp і MRP 1/2, верапаміл і пробенецид є широко використовуваними стандартними інгібіторами цих мультилікарських переносників. Після забору крові одержували плазму шляхом центрифугування. Зразки головного мозку гомогенізували у фосфатному буфері (pH 5; 4 мл/г) із наступним центрифугуванням і збором супернатанту.
30 Плазму і тканинний супернатант зберігали замороженими до аналізу. Аналіз S-лікарбазепіну і R-лікарбазепіну проводили з використанням ВЕРХ-УФ або РХ-МС способу, слідом за екстракцією твердої фази.

Наступні фармакокінетичні параметри для S-лікарбазепіну і R-лікарбазепіну одержували шляхом модельно незалежного аналізу з профілів "концентрація-час": максимум концентрації лікарського засобу (Стax), що спостерігається в плазмі, час, за який досягається Стax (tmax), площа під кривою "концентрація/час" (AUC) від нульової точки до останнього зразка, в якому концентрації були в межі кількісних значень або вище (AUC0-t) і AUC від нульової точки до нескінченності (AUC0-∞), період напівелімінації (t1/2) і середній час утримання препарату в організмі (MRT). Фармакокінетичні параметри визначали з використанням WinNonlin (версія 4.0).
45 Були описані сумарні статистики всіх даних для кожного лікування і планований час збору зразків, за необхідності з використанням геометричного середнього, арифметичного середнього, стандартного відхилення (SD), коефіцієнта варіацій (CV), медіани, мінімуму і максимуму. Статистичний пакет SAS версії 8.2 або вище (SAS Institute, Gary, USA) використовували для всіх розрахунків, коли це вважалося прийнятним.

50 Процедура кіндлінгу

Розчинник (30% ДМСО в дистильованій воді) або сполуки, розчинені в 30% ДМСО, вводили інтраперитонеально двічі на добу. NMRI мишей стимулювали двічі на добу (інтервал між стимулами 6-7 годин) дванадцять днів підряд. Електростимуляцію з інтенсивністю струму 3 мА і тривалістю 3 секунди (пульсова частота 50 Гц) робили через розташовані на рогівці, змочені у фізіологічному розчині мідні електроди. Стимулятор використовували для подачі постійного струму незалежно від опору досліджуваного об'єкта. Тяжкість нападу класифікували відповідно до модифікованої системи Расіна (Racine, 1972): 1, слабкий лицьовий клонус і моргання; 2, сильний лицьовий клонус, кивання головою, жування; 3, унілатеральний або альтернуючий клонус передніх кінцівок; 4, білатеральний клонус передніх кінцівок із підйомом на задні лапи і

падінням; 5, білатеральний клонус передніх кінцівок із підйомом на задні лапи і падінням; 6, тонічне розгинання передніх і/або задніх кінцівок.

Формаліновий тест

Спосіб, який визначає анальгетичну/ протизапальну активність, відтворює той, що описаний Wheeler-Aceto et al (Wheeler-Aceto et al., 1991). NMR1 миші одержували внутрішньопідшовну ін'єкцію 5% формаліну (25 мкл) у задню ліву лапу. Ця процедура стимулює лизання лапи в контрольних тварин. Час лизання враховували протягом 15 хвилин, через 15 хвилин після ін'єкції формаліну. Досліджували 10 мишей із кожної групи. Тест робили наосліп. S-лікарбазепін і R-лікарбазепін тестували в дозі 100 мг/кг п.о., що вводиться за 120 хвилин до тесту (тобто за 100 хвилин до формаліну), і порівнювали з розчинником у контрольній групі в кожному експерименті.

Результати

Доступ до мозку S-лікарбазепіну і R-лікарбазепіну

Як представлено в таблиці 1, як S-лікарбазепін, так і R-лікарбазепін швидко абсорбуються після перорального введення з досягненням C_{max} у плазмі за 15 хв (t_{max}). Після введення S-лікарбазепіну тільки S-лікарбазепін виявлений у плазмі, у той час як після введення R-лікарбазепіну невеликі кількості S-лікарбазепіну були знайдені в межах виявлення в плазмі, хоча основною циркулюючою речовиною є R-лікарбазепін (таблиця 1). Хоча існують розходження в профілях плазми між S-лікарбазепіном і R-лікарбазепіном, зовсім очевидно, що існують збіги для обох енантімерів у тому, що стосується їхнього системного впливу ($AUC_{плазма}(S-лікарбазепін)/AUC_{плазма}(R-лікарбазепін)=1,1$), періоду напівелімінації ($t_{1/2} \approx 8$ годин) і середнього часу утримання препарату в організмі ($MRT \approx 10-12$ годин).

У головному мозку, після введення S-лікарбазепіну і R-лікарбазепіну, присутність відповідно R-лікарбазепіну і S-лікарбазепіну практично мізерна (таблиця 2). Це відповідає тому, що спостерігали в плазмі. Як і очікували, порівняння фармакокінетичних профілів плазми і головного мозку вказує на зсув вправо у фармакокінетичному профілі головного мозку (від 0,25 г до 1,00 г для S-лікарбазепіну; від 0,25 г до 0,75 г для R-лікарбазепіну).

Порівняння даних після введення S-лікарбазепіну з такими з R-лікарбазепіну показує, що співвідношення в головному мозку $AUC_{мозг}(S-лікарбазепін)/AUC_{мозг}(R-лікарбазепін)$ у 1,9 разів більше, ніж таке в плазмі ($AUC_{плазма}(S-лікарбазепін)/AUC_{плазма}(R-лікарбазепін)=1,1$). Таким чином, припускали, що розподіл S-лікарбазепіну в головному мозку більш сприятливий, ніж такий (майже в два рази) для R-лікарбазепіну. Однак коли були прийняті до уваги інші параметри, такі як час напівжиття і MRT, стало зрозумілим, що R-лікарбазепін зазнає значних труднощів при проникненні в головний мозок. Дійсно, як можна спостерігати на фіг. 1, співвідношення головний мозок/плазма (розглядаючи або C_{max} , або AUC), співвідношення головний мозок/плазма для S-лікарбазепіну значно вище, ніж головний мозок/плазма для R-лікарбазепіну. Це чітко вказує на те, що існує стереоселективність у процесі перетинання гематоенцефалічного бар'єру.

Для того щоб визначити, чи пов'язані відмінності в проникненні в головний мозок S-лікарбазепіну і R-лікарбазепіну з їхньою чутливістю до виведення через P-гр або MRP, мишам попередньо вводили верапаміл або пробенецид. Як показано на фіг.2, верапаміл і пробенецид не впливають на співвідношення головний мозок/плазма для S-лікарбазепіну. На відміну від цього, верапаміл, але не пробенецид, помітно збільшує співвідношення головний мозок/плазма для R-лікарбазепіну (фіг.2). Це вказує на те, що S-лікарбазепін не є субстратом ні для P-гр, ні для MRP, у той час як R-лікарбазепін є субстратом для P-гр, але не для MRP. Цікаво підкреслити той факт, що співвідношення головний мозок/плазма для R-лікарбазепіну після верапамілу дорівнює такому для S-лікарбазепіну у тварин, що одержували розчинник (фіг.2).

Як показано на фіг.3, верапаміл і пробенецид не впливають на співвідношення головний мозок/плазма для S-лікарбазепіну після введення ацетату еслікарбазепіну (100 мг/кг, і.п.).

Сприйнятливості до кіндлінгу

Ефект S-лікарбазепіну

Лікування S-лікарбазепіном (100 мг/кг) двічі на добу показало інгібуючий ефект на сприйнятливості до кіндлінгу (фіг.4). Установлено, що в порівнянні з контрольною групою, яка одержувала розчинник, середня тяжкість нападів була значно нижчою в групі, що одержувала 100 мг/кг S-лікарбазепіну при всіх стимуляціях у перші три дні. Кількість стимуляцій, необхідна для індукування нападу тяжкістю 3 і 4 за шкалою, була значно збільшена в мишей, які одержували 100 мг/кг S-лікарбазепіну (фіг.4). Коли лікування було закінчено на 12 день, 100% тварин, що одержували розчинник, і усі тварини, яких лікували, досягли критерію кіндлінгу (тобто, щонайменше, один генералізований напад, 4-6 за шкалою). Протягом експерименту не було замічено ніяких небажаних ефектів у тварин, яких лікували S-лікарбазепіном.

Ефект R-лікарбазепіну

Лікування R-лікарбазепіном (100 мг/кг) двічі на добу не виявило інгібуючого ефекту на сприйнятливості до кіндлінгу (фіг.5). При порівнянні тяжкості нападів за шкалою між тваринами, яких лікували R-лікарбазепіном, і контрольними тваринами ніяких значимих відмінностей не було виявлено, за винятком однієї процедури стимуляції, а саме, денної стимуляції на 8-й день. Кількість стимуляцій, необхідних для індукування нападу з тяжкістю 3, 4, 5 і 6 за шкалою, не відрізнялася в мишей, яких лікували, і контрольних мишей (фіг.5). Коли лікування було закінчено на 12 день, 100% тварин, що одержували розчинник, і усі тварини, яких лікували, досягли критерію кіндлінгу (тобто, щонайменше, один генералізований напад, 4-6 за шкалою). Протягом експерименту не помітили ніяких небажаних ефектів у тварин, яких лікували R-лікарбазепіном.

Формаліновий тест

Як показано на фіг.6, S-лікарбазепін у дозі 100 мг/кг, що вводиться п.о. за 120 хвилин до тесту (тобто за 100 хвилин до формаліну), значно зменшував час лизання в порівнянні з контролем з розчинником. Зниження часу лизання після введення R-лікарбазепіну (100 мг/кг, п.о.) за 120 хвилин до тесту (тобто за 100 хвилин до формаліну) не досягло статистичної значимості при порівнянні з контролем з розчинником. Габапентин (100 мг/кг, п.о.), що вводиться за 120 хвилин до тесту (тобто за 100 хвилин до формаліну), значно ($p < 0,05$) зменшував час лизання в порівнянні з контролем із розчинником.

Таблиці

Таблиця 1				
Фармакокінетичні параметри (PK) плазми для S-лікарбазепіну і R-лікарбазепіну після перорального введення 350 мг/кг S-лікарбазепіну або 350 мг/кг R-лікарбазепіну CD-I мишам				
PK параметри плазми	після S-лікарбазепіну		після R-лікарбазепіну	
	S-лік	R-лік	S-лік	R-лік
tmax (г)	0,25	NC	0,25	0,25
Cmax (нг/мл)	41304	NC	1024	69946
AUC0-t (нг.г/мл)	186669	NC	4582	203705
AUC0-∞ (нг.г/мл)	258278	NC	NC	231716
tl/2 (г)	7,93	NC	NC	8,11
MRT (г)	11,71	NC	NC	10,12
NC=не пораховано у зв'язку з відсутністю концентрації речовини, яку піддають вимірюванню				

Таблиця 2				
Фармакокінетичні параметри (PK) головного мозку для S-лікарбазепіну і R-лікарбазепіну після перорального введення 350 мг/кг S-лікарбазепіну або 350 мг/кг R-лікарбазепіну CD-I мишам				
PK параметри мозку	Після S-лікарбазепіну		після R-лікарбазепіну	
	S-лік	R-лік	S-лік	R-лік
tmax(г)	1,00	NC	NC	0,75
Cmax (нг/мл)	12308	NC	NC	8533
AUC0-t (нг.г/мл)	108610	NC	NC	51516
AUC0-∞ (нг.г/мл)	111302	NC	NC	60037
tl/2 (г)	4,87	NC	NC	7,91
MRT (г)	7,84	NC	NC	11,34
NC= не пораховано у зв'язку з відсутністю концентрації речовини, яку піддають вимірюванню				

Обговорення

ПЕП, що стосуються категорії субстратів для P-gp або MRP, містять у собі всі основні блокатори потенціалозалежних натрієвих каналів, такі як фентоїн, фенобарбітал, карбамазепін, окскарбазепін, фелбамат і ламотригін, і є основою монотерапії і додаткової терапії в пацієнтів, що страждають на епілепсію. Виключенням є леветирацетам, про який повідомляють, що він не є субстратом ні для P-gp, ні для MRP 1/2, як припустили відповідно до відкриття, що ні інгібування P-gp, ні MRP1/MRP2 верапамілом і пробенецидом, відповідно, не підвищує проникнення леветирацетаму в головний мозок.

У недавньому клінічному дослідженні, що включає 120 пацієнтів із лікарсько-стійкою епілепсією, що пробували, щонайменше, 3-4 інших ПЕП перед призначенням леветирацетаму, у 32% пацієнтів не було нападів протягом 6 місяців після початку терапії леветирацетамом (Berts et al., 2003). Думають, що такий вражаючий і стійкий показник відсутності нападів у важковиліковних пацієнтів при лікуванні леветирацетамом є як результатом нового механізму дії, так і, відповідно до припущення, неможливістю мультилікарських переносників обмежувати захоплення леветирацетаму головним мозком (Potschka et al., 2004).

Продemonстровано, що ацетат еслікарбазепіну, що приймають одноразово на добу, є дуже ефективним у рефрактерних пацієнтів з парціальною епілепсією (Maia et al., 2004), характеристика, яка може бути пов'язана з переважним метаболізмом у S-лікарбазепін, минаючи переносників лікарських, що здійснюють активне виведення засобів, таких як P-гр і MRP. Слід підкреслити, що приблизно в 25% не було нападів протягом місяця після початку терапії ацетатом еслікарбазепіну (Almeida et al., 2007).

Переваги застосування інгібіторів P-гр і/або MRP для подолання стійкості до лікарських препаратів і полегшений доступ до органів і клітин, що експресують високий рівень цих переносників, усе ще є предметом для обговорення. Хоча інгібування P-гр і/або MRP може полегшити перенесення лікарських засобів - субстратів P-гр і MRP, воно також може бути небезпечним, оскільки ці переносники обмежують значною мірою доступ до широкого ряду ксенобіотиків, деякі з яких значною мірою наділені небажаними ефектами (Schinkel et al., 2003; Schinkel et al., 1996). Таким чином, існує значна перевага в застосуванні лікарських засобів, таких як ацетат еслікарбазепіну і S-лікарбазепін, які не є субстратами для P-гр і/або MRP, у порівнянні з застосуванням лікарських засобів, таких як R-лікарбазепін, фенітоїн, фенобарбітал, карбамазепін, окскарбазепін, фелбамат і ламотригін, що транспортуються через переносники, у сполученні із P-гр і/або MRP інгібіторами.

Список посилальної літератури

Abbott, NJ. (2002). Mechanisms of Drug Resistance in Epilepsy: Lessons from Oncology, ed Ling, V. pp. 38-46. Chichester: Wiley.

Almeida, L., Falcao, A., Maia, J., Mazur, D., Gellert, M. & Soares-da-Silva, P. (2005a).

Single-dose and steady-state pharmacokinetics of eslicarbazepine acetate (BIA 2-093) in healthy elderly and young subjects. *J Clin Pharmacol*, 45, 1062-6.

Almeida, L., Falcao, A., Maia, J., Mazur, D., Gellert, M. & Soares-da-Silva, P. (2005b).

Effect of gender on the pharmacokinetics of eslicarbazepine acetate (BIA 2-093), a new voltage-gated sodium channel inhibitor. *Epilepsia*, 46, 282-283.

Almeida, L., Silveira, P., Vaz-da-Silva, M. & Soares-da-Silva, P. (2002). Pharmacokinetic profile of BIA 2-093, a putative new antiepileptic drug, after single and multiple administration in human healthy volunteers. *Epilepsia*, 43, 146-147.

Almeida, L. & Soares-da-Silva, P. (2003). Safety, tolerability and pharmacokinetic profile of BIA 2-093, a novel putative antiepileptic agent, during first administration to humans.

Drugs RD, 4, 269-84.

Almeida, L. & Soares-da-Silva, P. (2004). Safety, tolerability, and pharmacokinetic profile of BIA 2-093, a novel putative antiepileptic, in a rising multiple-dose study in young healthy humans. *J Clin Pharmacol*, 44, 906-18.

Aronica, E., Gorter, J.A., Jansen, G.H., van Veelen, C.W., van Rijen, P.C., Leenstra, S., Ramkema, M., Scheffer, G.L., Scheper, R.J. & Troost, D. (2003). Expression and cellular distribution of multidrug transporter proteins in two major causes of medically intractable epilepsy: focal cortical dysplasia and glioneuronal tumors. *Neuroscience*, 118, 417-429.

Aronica, E., Gorter, J.A., Ramkema, M., Redeker, S., Ozbas-Gerceker, F., van Vliet, E.A., Scheffer, G.L., Scheper, R.J., van der Valk, P., Baayen, J.C. & Troost, D. (2004).

Expression and cellular distribution of multidrug resistance-related proteins in the hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 45, 441-451.

Benes, J., Parada, B., 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.

Betts, T., Yarrow, H., Greenhill, L. & Barrett, M. (2003). Clinical experience of marketed Levetiracetam in an epilepsy clinic - a one year follow up study. *Seizure*, 12, 136-140.

Bialer, M., Johannessen, S., Kupferberg, Levy, R., Loiseau, P. & Perucca, E. (2004).

Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Seventh EILAT Conference (EILAT VII). *Epilepsy Research*, 61, 1-48.

Clinckers, R., Smolders, I., Meurs, B., Ebinger, G. & Michotte, Y. (2005). Quantitative in vivo microdialysis study on the influence of multidrug transporters on the blood-brain barrier passage of oxcarbazepine: concomitant use of hippocampal monoamines as pharmacodynamic markers for the anticonvulsant activity. *J Pharmacol Exp Ther*, 314, 725-731.

Dombrowski, S.M., Desai, S.Y., Marroni, M., Cucullo, L., Goodrich, K., Bingaman, W., Mayberg, M.R., Bengeze, L. & Janigro, D. (2001). Overexpression of multiple drug resistance genes in endothelial cells from patients with refractory epilepsy. *Epilepsia*, 42, 1501-1506.

Faigle, J.W. & Menge, G.P. (1990). Metabolic characteristics of oxcarbazepine and their clinical significance: comparison with carbamazepine. *Behav Neurol*, 3 (Suppl 1), 21-30. Feldmann, K.F.,

Brechbühler, S., Faigle, J.W. & Imhof, P. (1978). Pharmacokinetics and metabolism of GP 47 680, a compound related to carbamazepine, in animals and man. In *Advances in Epileptology*. eds Meinardi, H. & Rowan, A.J. pp. 290-294. Amsterdam/Lisse: Swets & Zeitlinger.

5 Feldmann, K.F., Dorrhofer, G., Faigle, J.W. & Imhof, P. (1981). Pharmacokinetics and metabolism of GP 47 779, the main human metabolite of oxcarbazepine (GP 47 680) in animals and healthy volunteers. In *Advances in Epileptology: XIth Epilepsy Intern. Symp.* ed Dam, M. pp. 89-96. New York: Raven Press.

10 Flesch, G., Francotte, E., Hell, F. & Degen, P.H. (1992). Determination of the R-(-) and S-(+) enantiomers of the monohydroxylated metabolite of oxcarbazepine in human plasma by enantioselective high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr*, 581, 147-151.

Gerk, P.M. & Vore, M. (2002). Regulation of expression of the multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) and its role in drug disposition. *J Pharmacol Exp Ther*, 302, 407-415.

15 Kortekaas, R., Leenders, K.L., van Oostrom, J.C., Vaalburg, W., Bart, J., Willemsen, A.T. & Hendrikse, N.H. (2005). Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo. *AnnNeuroL* 57,176-179.

Kwan, P. & Brodie, M.J. (2000). Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 342, 314-319.

Kwan, P. & Brodie, M.J. (2005). Potential role of drug transporters in the pathogenesis of medically intractable epilepsy. *Epilepsia*, 46,224-235.

20 Löscher, W. & Potschka, H. (2005a). Drug resistance in brain diseases and the role of drug efflux transporters. *Nat RevNeurosci*, 6, 591-602.

Löscher, W. & Potschka, H. (2005b). Role of drug efflux transporters in the brain for drug disposition and treatment of brain diseases. *Prog Neurobiol*, 76,22-26.

25 Löscher, W. & Schmidt, D. (2004). New horizons in the development of antiepileptic drugs: the search for new targets. *Epilepsy Res*, 60, 77-150.

Maia, J., Almeida, L. & Soares-da-Silva, P. (2004). ВЃБ 2-093 as add-on therapy for refractory partial epilepsy in adults. *Epilepsia*, 45,158.

30 Marchi, N., Guiso, G., Rizzi, M., Pirker, S., Novak, K., Czech, T., Baumgartner, C., Janigro, D., Caccia, S. & Vezzani, A. (2005). A pilot study on brain-to-plasma partition of 10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenzo(b,f)azepine-5-carboxamide and MDR1 brain expression in epilepsy patients not responding to oxcarbazepine. *Epilepsia*, 46, 1613-1620.

Marchi, N., Hallene, K.L., Kight, K.M., Cucullo, L., Moddel, G., Bingaman, W., Dini, G., Vezzani, A. & Janigro, D. (2004). Significance of MDR1 and multiple drug resistance in refractory human epileptic brain. *BMC Med*, 2, 37.

35 May, T.W., Korn-Merker, E. & Rambeck, B. (2003). Clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine. *Clin Pharmacokinet* 42,1023-1042.

Mohanraj, R. & Brodie, M.J. (2005). Pharmacological outcomes in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav*, 6, 382-387.

40 Potschka, H., Baltes, S. & Löscher, W. (2004). Inhibition of multidrug transporters by verapamil or probenecid does not alter blood-brain barrier penetration of levetiracetam in rats. *Epilepsy Res*, 58, 85-91.

Potschka, H., Fedrowitz, M. & Löscher, W. (2002). P-Glycoprotein-mediated efflux of phenobarbital, lamotrigine, and felbamate at the blood brain barrier: evidence from microdialysis experiments in rats. *Neurosci Lett* 327,173-176.

45 Potschka, H., Fedrowitz, M. & Löscher, W. (2001a). P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein are involved in the regulation of extracellular levels of the major antiepileptic drug carbamazepine in the brain.. *Neuroreport* 12, 3557-3560.

Potschka, H., Fedrowitz, M. & Löscher, W. (2003). Multidrug resistance protein MRP2 contributes to blood-brain barrier function and restricts antiepileptic drug activity. *J. Pharmacol Exp Ther*, 306,124-131.

Potschka, H. & Löscher, W. (2001b). In vivo evidence for P-glycoprotein mediated transport of phenytoin at the blood-brain barrier of rats.. *Epilepsia*, 42, 1231-1240.

Racine, R.J. (1972). Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizure. *Electroencephalograph. ClinNeurophys*, 32,295-299.

55 Rizzi, M., Caccia, S., Guiso, G., Richichi, C., Gorter, J.A., Aronica, E., Aliprandi, M., Bagnati, R., Fanelli, R., D'Incalci, M., Samanin, R. & Vezzani, A. (2002). Limbic seizures induce Pglycoprotein in rodent brain: functional implications for phannacoresistance. *J. Neurosci*, 22, 5833-5839.

Scheffer, G.L. & Scheper, R.J. (2002). Drug resistance molecules: lessons from oncology. *Novartis. Found. Symp.*, 243,19-31.

Schinkel, A.H. & Jonker, J.W. (2003). Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. *Adv Drug Deliv Rev*, 55, 3-29.

Schinkel, A.H., Wagenaar, E., Moï, C.A. & van Deemter, L. (1996). P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J Clin Invest*, 97,2517-2524.

Schmidt, D., Arroyo, S., Baulac, M., Dam, M., Dulac, O., Friis, M.L., Kalviainen, R., Kramer, G., van Parys, J., Pedersen, B. & Sachdeo, R. (2001). Recommendations on the clinical use of oxcarbazepine in the treatment of epilepsy: a consensus view. *Acta Neurol Scand*, 104,167-170.

Schmidt, D. & Löscher, W. (2005). Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms.. *Epilepsia* 46, 858-877.

Schutz, H., Feldmann, K.F., Faigle, J.W., Kriemler, H.P. & Winkler, T. (1986). The metabolism of ¹⁴C-oxcarbazepine in man. *Xenobiotica*, 16, 769-778.

Shorvon, S. (2000). Oxcarbazepine: a review. *Seizure*, 9, 75-79.

Sills, G.J., Kwan, P., Butler, E., de Lange, E.C., van den Berg, D.J. & Brodie, M.J. (2002). P-glycoprotein-mediated efflux of antiepileptic drugs: preliminary studies in mdrl a knockout mice. *Epilepsy Behav*, 3,427-432.

Sisodiya, S.M. (2003). Mechanisms of antiepileptic drug resistance. *Curr. Opin. Neurol.*, 16,197-201.

Sisodiya, S.M., Lin, W.-R., Harding, B.N., Squier, M.V., Keir, G. & Thorn, M. (2002). Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. *Brain*, 125,22-31.

Soares-da-Silva, P. (2004). ВІБ 2-093. *Epilepsy Research*, 61,4-6.

Sperling, M.R. (2004). The consequences of uncontrolled epilepsy. . *CNS Spectr*, 9, 98-99.

Stephen, L.J., Kelly, K., Mohanraj, R. & Brodie, M.J. (2006). Pharmacological outcomes in older people with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav*, 8,434-437.

Summers, M.A., Moore, J.L. & McAuley, J.W. (2004). Use of verapamil as a potential P-glycoprotein inhibitor in a patient with refractory epilepsy. *Ann. Pharmacother*, 38,1631-1634.

Tartara, A., Galimberti, C.A., Manni, R., Morini, R., Limido, G., Gatti, G., Bartoli, A.,

Strada, G. & Peracca, E. (1993). The pharmacokinetics of oxcarbazepine and its active metabolite 10-hydroxy-carbazepine in healthy subjects and in epileptic patients treated with phenobarbitone or valproic acid. *Br J Clin Pharmacol*, 36, 366-368.

Tishler, D.M., Weinberg, K.I., Hinton, D.R., Barbara, N., Armet, G.M. & Raffel, C. (1995). MDR1 gene expression in brain of patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia*, 36,1-6.

van Vliet, E., Aronica, E., Redeker, S., Marchi, N., Rizzi, M., Vezzani, A. & Gorier, J.A. (2004). Selective and persistent upregulation of mdrlb mRNA and P-glycoprotein in the parahippocampal cortex of chronic epileptic rats. *Epilepsy Res*, 60, 203-213.

Volk, H.A., Burkhardt, K., Potschka, H., Chen, J., Becker, A. & Löscher, W. (2004a).

Neuronal expression of the drug efflux transporter P-glycoprotein in the rat hippocampus after limbic seizures.. *Neuroscience*, 123,751-759.

Volk, H. A., Potschka, H. & Löscher, W. (2004b). Increased expression of the multidrug transporter P-glycoprotein in limbic brain regions after amygdala-kindled seizures in rats. *Epilepsy Res*, 58,67-79.

Volosov, B., Xiaodong, S., Peracca, E., Yagen, B., Sintov, A. & Bialer, M. (1999).

Enantioselective pharmacokinetics of 10-hydroxycarbazepine after oral administration of oxcarbazepine to healthy Chinese subjects. *Clin Pharmacol Ther*, 66, 547-553.

Wheeler-Aceto, H. & Cowan, A. (1991). Standardization of the rat paw formalin test for the evaluation of analgesics. *Psychopharmacology (Berl)*, 104, 35-44.

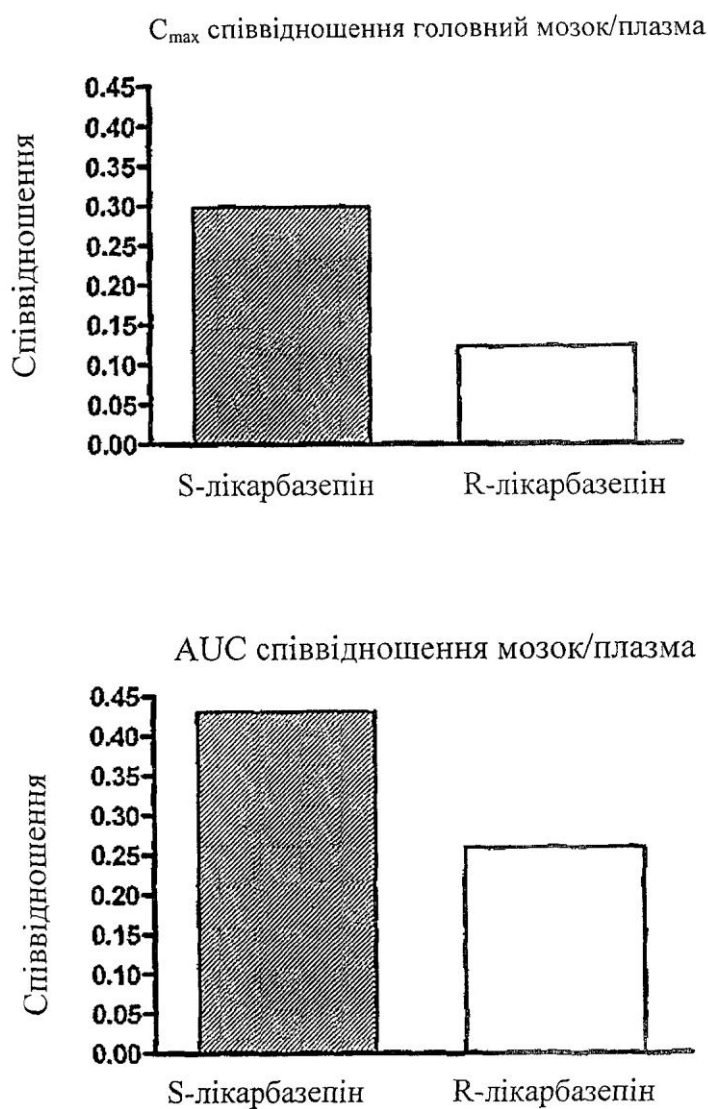
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Застосування еслікарбазепіну або ацетату еслікарбазепіну для виготовлення лікарського засобу для лікування стану, вибраного з епілепсії, розладів центральної і периферичної нервової системи, афективних розладів, шизоафективних розладів, біполярних розладів, розладів уваги, тривожних розладів, нейропатичного болю і пов'язаних із нейропатичним болем розладів, сенсомоторних розладів, вестибулярних розладів і змін нервових функцій при дегенеративних і постішемічних захворюваннях, за умови, що пацієнта, який підлягає лікуванню, раніше лікували лікарським засобом, який є субстратом для Р-глікопротеїну або білка множинної лікарської стійкості (MRP).

2. Застосування за п. 1, де станом є епілепсія.

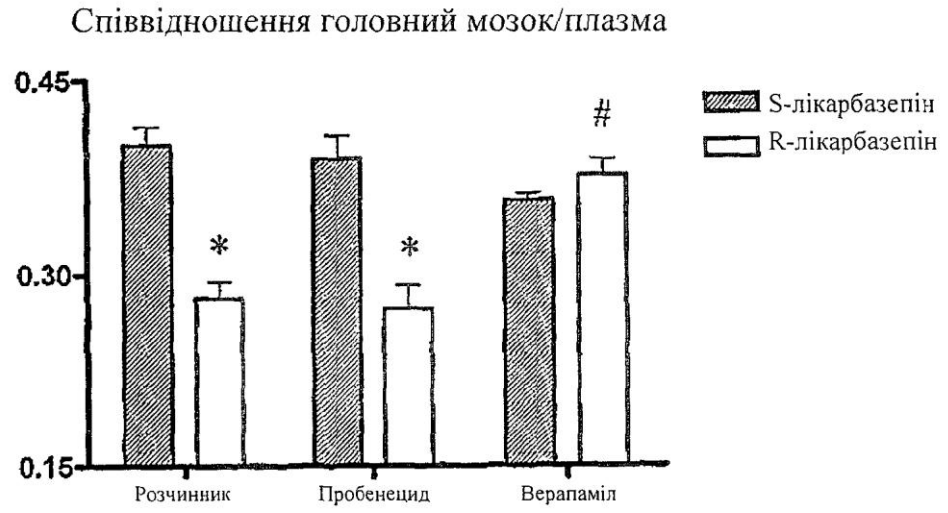
3. Застосування за п. 1 або 2, де еслікарбазепін або ацетат еслікарбазепіну вводять як монотерапію для лікування вказаного стану.
4. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де еслікарбазепін або ацетат еслікарбазепіну приймають за відсутності інгібітора Р-глікопротеїну або інгібітора білка
5. множинної лікарської стійкості (MRP).
5. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де стан є рефракторним і рефракторний статус стану є результатом надекспресії Р-глікопротеїну і/або MRP.
6. Застосування за п. 1 або 2, де лікарський засіб, який є субстратом для Р-глікопротеїну або білка множинної лікарської стійкості (MRP), являє собою фенітоїн.
10. 7. Застосування за п. 1 або 2, де лікарський засіб, який є субстратом для Р-глікопротеїну або білка множинної лікарської стійкості (MRP), являє собою фенобарбітал.
8. Застосування за п. 1 або 2, де лікарський засіб, який є субстратом для Р-глікопротеїну або білка множинної лікарської стійкості (MRP), являє собою карбамазепін.
9. Застосування за п. 1 або 2, де лікарський засіб, який є субстратом для Р-глікопротеїну або
15. білка множинної лікарської стійкості (MRP), являє собою окскарбазепін.
10. Застосування за п. 1 або 2, де лікарський засіб, який є субстратом для Р-глікопротеїну або білка множинної лікарської стійкості (MRP), являє собою фелбамат.
11. Застосування за п. 1 або 2, де лікарський засіб, який є субстратом для Р-глікопротеїну або білка множинної лікарської стійкості (MRP), являє собою ламотригін.
20. 12. Застосування за п. 1, де на пацієнта, що підлягає лікуванню, несприятливо впливає застосування інгібітора Р-глікопротеїну або інгібітора білка множинної лікарської стійкості (MRP).
13. Застосування еслікарбазепіну або ацетату еслікарбазепіну у сполученні з другим лікарським засобом для лікування серцевого захворювання для виготовлення лікарського препарату для
25. лікування вказаного серцевого захворювання і додаткового стану, вибраного з епілепсії, розладів центральної і периферичної нервової системи, афективних розладів, шизоафективних розладів, біполярних розладів, розладів уваги, тривожних розладів, нейропатичного болю і пов'язаних із нейропатичним болем розладів, сенсомоторних розладів, вестибулярних розладів і змін нервових функцій при дегенеративних і постішемічних захворюваннях, за умови, що
30. пацієнта, який підлягає лікуванню, раніше лікували лікарським засобом, який є субстратом для Р-глікопротеїну або білка множинної лікарської стійкості (MRP).
14. Застосування за п. 13, де додатковий стан є рефракторним станом і рефракторний статус стану є результатом надекспресії Р-глікопротеїну і/або MRP.
15. Застосування за п. 13, де лікарський засіб, який є субстратом для Р-глікопротеїну або білка
35. множинної лікарської стійкості (MRP), являє собою фенітоїн.
16. Застосування за п. 13, де лікарський засіб, який є субстратом для Р-глікопротеїну або білка множинної лікарської стійкості (MRP), являє собою фенобарбітал.
17. Застосування за п. 13, де лікарський засіб, який є субстратом для Р-глікопротеїну або білка
40. множинної лікарської стійкості (MRP), являє собою карбамазепін.
18. Застосування за п. 13, де лікарський засіб, який є субстратом для Р-глікопротеїну або білка множинної лікарської стійкості (MRP), являє собою окскарбазепін.
19. Застосування за п. 13, де лікарський засіб, який є субстратом для Р-глікопротеїну або білка множинної лікарської стійкості (MRP), являє собою фелбамат.
20. Застосування за п. 13, де лікарський засіб, який є субстратом для Р-глікопротеїну або білка
45. множинної лікарської стійкості (MRP), являє собою ламотригін.
21. Застосування еслікарбазепіну або ацетату еслікарбазепіну у сполученні з лікарським засобом для лікування одного або декількох наступних станів: неконтрольована гіпертензія, передракові ушкодження шкіри або злоякісні пухлини, вітряна віспа та оперізувальний герпес, ниркова або печінкова недостатність, будь-який тип бактеріальної або вірусної інфекції,
50. патологічні зміни крові і сечокам'яна хвороба, для виготовлення лікарського препарату для лікування зазначеного стану і додаткового стану, вибраного з епілепсії, розладів центральної і периферичної нервової системи, афективних розладів, шизоафективних розладів, біполярних розладів, розладів уваги, тривожних розладів, нейропатичного болю і пов'язаних із
55. нейропатичним болем розладів, сенсомоторних розладів, вестибулярних розладів і змін нервових функцій при дегенеративних і постішемічних захворюваннях за умови, що пацієнта, який підлягає лікуванню, раніше лікували лікарським засобом, який є субстратом для Р-глікопротеїну або білка множинної лікарської стійкості (MRP).
22. Застосування за п. 21, де додатковий стан є рефракторним станом і рефракторний статус стану є результатом надекспресії Р-глікопротеїну і/або MRP.

23. Застосування за п. 21, де лікарський засіб, який є субстратом для Р-глікопротеїну або білка множинної лікарської стійкості (MRP), являє собою фенітоїн.
24. Застосування за п. 21, де лікарський засіб, який є субстратом для Р-глікопротеїну або білка множинної лікарської стійкості (MRP), являє собою фенобарбітал.
- 5 25. Застосування за п. 21, де лікарський засіб, який є субстратом для Р-глікопротеїну або білка множинної лікарської стійкості (MRP), являє собою карбамазепін.
26. Застосування за п. 21, де лікарський засіб, який є субстратом для Р-глікопротеїну або білка множинної лікарської стійкості (MRP), являє собою окскарбазепін.
- 10 27. Застосування за п. 21, де лікарський засіб, який є субстратом для Р-глікопротеїну або білка множинної лікарської стійкості (MRP), являє собою фелбамат.
28. Застосування за п. 21, де лікарський засіб, який є субстратом для Р-глікопротеїну або білка множинної лікарської стійкості (MRP), являє собою ламотригін.



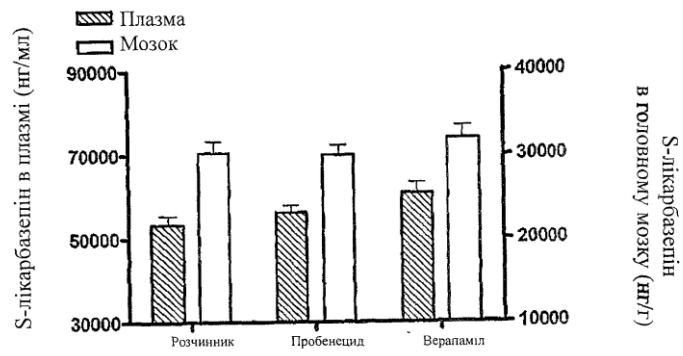
Фіг. 1

Співвідношення головний мозок/плазма



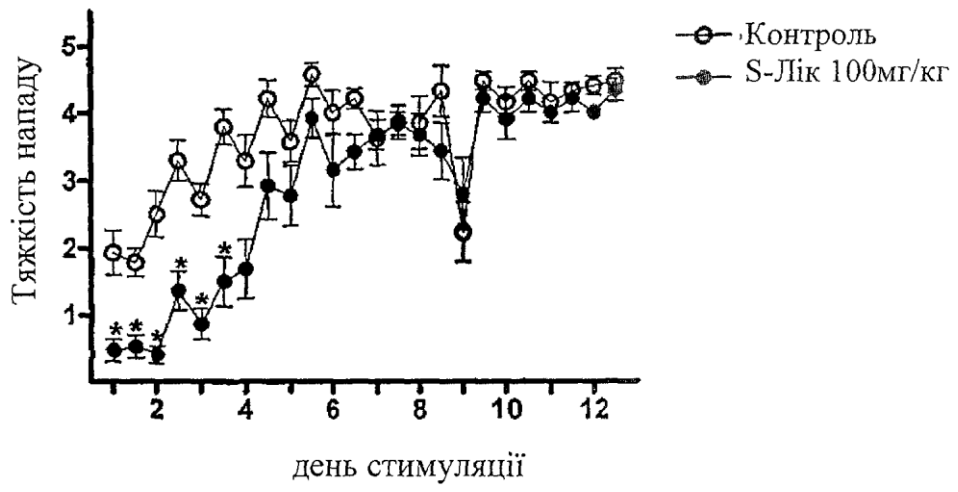
Фіг. 2

ESL



Фіг. 3

S-лікарбазепін



Фіг. 4

R-лікарбазепін



Фіг. 5

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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