

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 040772

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2022.07.26

(21) Номер заявки

201891617

(22) Дата подачи заявки

2015.01.20

(51) Int. Cl. A61K 31/4015 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

(54) КОМБИНАЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ОРТОСТЕРИЧЕСКИЕ АГОНИСТЫ
МЕТАБОТРОПНОГО ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОГО РЕЦЕПТОРА 2 ПОДТИПА, И ИХ
ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 61/929,795; 14153887.6; 14153880.1;

14183324.4; 14187429.7; 62/091,668

(32) 2014.01.21; 2014.02.04; 2014.02.04;

2014.09.03; 2014.10.02; 2014.12.15

(33) US; EP; EP; EP; EP; US

(43) 2018.12.28

(62) 201691467; 2015.01.20

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:

Клейн Брайан Д. (US), Лаврейсен

Хильде, Пайп Стефан Мария

Кристиаан (BE), Тваймэн Рой Е. (US),

Ван Осселар Нэнси Эулалие Сильвен

(BE), Уайт Х. Стивен (US), Сестер
Марк Андре (BE), Сид-Нуньес Хосе
Мария, Трабанко-Суарес Андреас
Авелино (ES), Боун Роджер Фрэнсис
(GB)

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Кузнецова
Е.В., Кузнецова Т.В., Соколов Р.А.
(RU)

(56) US-A1-20110237602

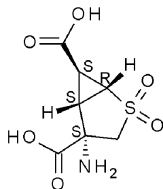
WO-A1-2001039779

WO-A2-2003104217

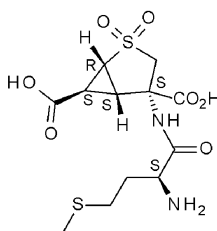
WO-A1-1997018199

WO-A1-2009128058

(57) Изобретение относится к комбинациям для лечения или предупреждения эпилепсии и связанных с ней расстройств, невропатической боли, мигрени или устойчивой головной боли, и биполярных и связанных с ними расстройств, содержащим: (а) лиганд белка синаптических везикул 2А ("SV2А"), выбранный из группы, состоящей из леветирацетама, бриварацетама и селетрацетама; и (b) ортостерический агонист метаботропного глутаматергического рецептора 2 подтипа, выбранный из: 1) LY-404039



или его соли или сольвата; и 2) LY-2140023



или его соли или сольвата.

B1

040772

040772

B1

Область изобретения

Изобретение относится к комбинациям, содержащим ортостерический агонист метаботропного глутаматергического рецептора 2 подтипа, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и лиганд белка синаптических везикул 2A ("SV2A").

Предпосылки изобретения

Термином "эпилепсия" описывают состояние, при котором у индивидуума имеют место рецидивирующие эпилептические припадки, вызванные хроническим процессом в глубинных структурах мозга. Эпилепсия относится скорее к клиническому симптому, а не к отдельной нозологической форме, поскольку существует большое количество форм и причин эпилепсии. При использовании определения эпилепсии как двух или более неспровоцированных эпилептических припадков частота возникновения эпилепсии оценивается примерно в 0,3-0,5% в различных популяциях во всем мире, при этом распространенность эпилепсии оценивают в 5-10 человек на 1000.

Важной стадией в оценке и ведении пациента с эпилептическим припадком является определение типа имевшего места эпилептического припадка. Основная характеристика, которая позволяет отличать различные категории эпилептических припадков, заключается в определении того, является ли судорожная активность парциальной (синоним с фокальной) или генерализованной.

К парциальным припадкам относятся такие припадки, при которых судорожная активность ограничена отдельными областями коры головного мозга. Если сознание полностью сохраняется в течение эпилептического припадка, то клинические проявления рассматривают как относительно простые, а эпилептический припадок называют простым парциальным припадком. Если сознание нарушается, то эпилептический припадок называют сложным парциальным припадком. Важная дополнительная подгруппа включает эпилептические припадки, которые начинаются с парциального припадка, а затем диффузно распространяются по всей коре головного мозга, которые известны как парциальные припадки с вторичной генерализацией.

Генерализованные эпилептические припадки одновременно вовлекают диффузные участки мозга билатерально-симметричным образом. Малые эпилептические припадки или легкая форма эпилептических припадков характеризуются внезапными кратковременными провалами в сознании без утраты контроля над положением тела. Атипичные малые эпилептические припадки обычно включает большую продолжительность в провале сознания, менее бурное начало и прекращение и более выраженные моторные признаки, которые могут включать фокальные или латерализующие признаки. Генерализованные тонико-клонические или большие эпилептические припадки, являющиеся основным типом генерализованных эпилептических припадков, характеризуются бурным началом без предвестников. В начальной фазе эпилептического припадка обычно имеют место тоническая судорога мышц, нарушенное дыхание, значительное усиление симпатического тонуса, приводящее к увеличению частоты сердечных сокращений, кровяного давления и размера зрачков. Через 10-20 с тоническая фаза эпилептического припадка обычно переходит в клоническую фазу, которая состоит из чередования периодов миорелаксации и тонического мышечного сокращения. Периоды релаксации постепенно увеличиваются до конца иктальной фазы, которая обычно продолжается не более 1 мин. Постиктальная фаза характеризуется невосприимчивостью, мышечной расслабленностью и повышенной саливацией, которая может вызвать хрипящее дыхание и частичное нарушение проходимости дыхательных путей. Атонические припадки характеризуются внезапной потерей тонуса постуральных мышц, продолжающейся 1-2 с. Сознание кратковременно нарушается, но обычно не сопровождается послеприпадной спутанностью сознания. Мио-клонические припадки характеризуются внезапным и кратковременным сокращением мышц, которое может вовлекать часть тела или тело полностью.

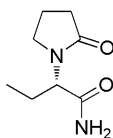
Белок синаптических везикул 2A ("SV2A") был определен как противосудорожная мишень широкого спектра в моделях парциальной и генерализованной эпилепсии. Результаты исследований, осуществленных на животных моделях и тканях человека, свидетельствуют о том, что изменения экспрессии SV2A приводят в результате к развитию эпилепсии (для обзора см., например: (a) Mendoza-Torreblanca et al., "Synaptic vesicle protein 2A: basic facts and role in synaptic function" *European Journal of Neuroscience* 2013, pp. 1-11; (b) Kaminski R.M. et al., "Targeting SV2A for Discovery of Antiepileptic Drugs". В: Noebels J.L., Avoli M., Rogawski M.A. et al., editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. Доступен на <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98183/>).

Точная роль SV2A остается неясной, но результаты исследований свидетельствуют о том, что изменения экспрессии SV2A затрагивают синаптическую функцию (Nowack et al., "Levetiracetam reverses synaptic deficits produced by overexpression of SV2A" *PLoS One* 2011, Volume 6 (12), e29560). Также было выдвинуто предположение, что SV2A является ключевой фигурой в экзцитозе и вовлечен в передачу нервных импульсов (Crowder et al., "Abnormal neurotransmission in mice lacking synaptic vesicle protein 2A (SV2A)" *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1999, 96, pp. 152 68-15273), а результаты исследований на нокаутных мышцах свидетельствуют, что недостаток SV2A приводит в результате к дисбалансу между глутаматергической и GABA-ергической передачей нервного импульса (Venkatesan et al., "Altered balance between excitatory and inhibitory inputs onto CA pyramidal neurons from SV2A-deficient but not SV2B-deficient mice" *J.*

Neurosci. Res. 2012, 90, pp. 2317-2327). Пониженная экспрессия SV2A может являться причиной судорожной активности и может быть вовлечена в прогрессирование эпилепсии (van Vliet et al., "Decreased expression of synaptic vesicle protein 2A, the binding site for levetiracetam, during epileptogenesis and chronic epilepsy" *Epilepsia* 2009, 50, pp. 422-433; Feng et al., "Down-regulation of synaptic vesicle protein 2A in the anterior temporal neocortex of patients with intractable epilepsy" *J. Mol. Neurosci.* 2009, 39, pp. 354-359; Toering et al., "Expression patterns of synaptic vesicle protein 2A in focal cortical dysplasia and TSC-cortical tubers" *Epilepsia* 2009, 50, pp. 1409-1418) и эпилептогенез у пациентов с опухолями головного мозга (de Groot et al., "Expression of synaptic vesicle protein 2A in epilepsy-associated brain tumors and in the peritumoral cortex" *Neuro-Oncology* 2010, 12, pp. 265-273).

Лиганды SV2A включают леветирацетам (Lynch et al., "The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004, Vol. 101, pp. 9861-9866), бриварацетам и селетрацетам (Kaminski R.M. et al., "Targeting SV2A for Discovery of Antiepileptic Drugs". В: Noebels J.L., Avoli M., Rogawski M.A. et al., editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. Доступные на <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98183/>; Nowack et al., "Levetiracetam reverses synaptic deficits produced by overexpression of SV2A" *PLoSone* December 2011, Vol. 6(12), e29560).

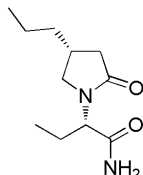
Леветирацетам, (-)-(S)- α -этил-2-оксо-1-пирролидинацетамид или (S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамид



является противосудорожным лекарственным средством. Леветирацетам не продемонстрировал активность в традиционных моделях острых форм (тесты с максимальным электрошоком и пентилентетразолом при эпилептических приступах), но было обнаружено, что он эффективен в моделях хронической эпилепсии и в генетических моделях генерализованной эпилепсии. Был показан высокий резерв безопасности по сравнению с другими противосудорожными лекарственными средствами (Klitgaard "Levetiracetam: the preclinical profile of a new class of antiepileptic drugs" *Epilepsia* 2001, 42 (Supplement 4), pp. 13-18). Его выпускают под торговой маркой Керпра®, он доступен в виде таблеток, в виде перорального раствора и в виде концентрата, из которого готовят раствор для вливания. Керпра® был утвержден в Европе в качестве монотерапии у пациентов возрастом от 16 лет с впервые диагностированной эпилепсией, при лечении парциальных приступов (судорог) с вторичной генерализацией или без нее и в качестве дополнительной терапии для применения с другими противосудорожными лекарственными средствами при лечении парциальных приступов с генерализацией или без нее у пациентов возрастом от 1 месяца; миоклонических приступов у пациентов возрастом от 12 лет с ювенильной миоклонической эпилепсией; и первичных генерализованных тонико-клонических приступов у пациентов возрастом от 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией (www.ema.europa.eu). Керпра® также был утвержден в США в качестве дополнительной терапии для лечения парциальных приступов у пациентов возрастом от 1 месяца; миоклонических приступов у пациентов возрастом 12 лет и старше с ювенильной миоклонической эпилепсией; и первичных генерализованных тонико-клонических приступов у пациентов возрастом 6 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией. Керпра XR®, доступный в форме таблеток с замедленным высвобождением, был утвержден в США для дополнительного лечения парциальных приступов у пациентов возрастом 16 лет и старше с эпилепсией

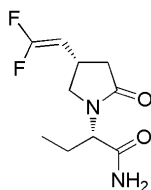
(<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>).

Бриварацетам, 4-п-пропильный аналог леветирацетама, (2S)-2-[(4R)-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил]бутанамид



проходит стадию клинических испытаний и исследуется в качестве монотерапии при парциальных приступах и постгерпетической невралгии, а также в качестве дополнительной терапии при рефракторных парциальных приступах, болезни Унферрихта-Лундборга у подростков и взрослых и при фотогенной эпилепсии (www.clinicaltrials.gov).

Селетрацетам, (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-дифторвинил)-2-оксопирролидин-1-ил]бутанамид



был протестирован в клинических испытаниях.

Способы получения данных трех соединений известны из литературы. Например, способы получения леветирацетама раскрыты, к примеру, в патентных документах EP 0162036 и в GB 2225322. Способ получения бриварацетама раскрыт, например, в патентном документе WO 01/62726. Способ получения селетрацетама известен, например, из патентного документа WO 2005/121082. Альтернативные способы получения данных трех соединений раскрыты в патентном документе EP 1806339.

Была установлена целесообразность применения противоэпилептических лекарственных средств при неврологических и психических расстройствах, включая невропатическую боль, мигрень, эссенциальный тремор, и при тревожном состоянии, шизофрении и биполярном расстройстве (Landmarck "Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders. Relations between mechanisms of action and clinical efficacy" *CNS Drugs* 2008, Vol. 22(1), pp. 27-47; Calabresi et al., "Antiepileptic drugs in migraine: from clinical aspects to cellular mechanisms" *Trends in Pharmacological Sciences* 2007, Vol. 28(4), pp. 188-195; Rogawski and Loscher "The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions" *Nat. Med.* 2004, Vol. 10, pp. 685-692).

Было установлено, что леветирацетам эффективен или потенциально эффективен при широком спектре психоневрологических расстройств, включая аффективные расстройства (Muralidharan and Bhagwagar "Potential of levetiracetam in mood disorders: a preliminary review" *CNS Drugs* 2006, Vol. 20, pp. 969-979; Mula et al., "The role of anticonvulsant drugs in anxiety disorders: a critical review of the evidence" *J. Clin. Psychopharmacol.* 2007, Vol. 27, pp. 263-272), тревожные расстройства (Kinrys et al., "Levetiracetam as adjunctive therapy for refractory anxiety disorders" *J. Clin. Psychiatry* 2007, Vol. 68, pp. 1010-1013; Zhang et al., "Levetiracetam in social phobia: a placebo controlled pilot study" *J. Psychopharmacol.* 2005, Vol. 19, pp. 551-553; Kinrys et al., "Levetiracetam for treatment-refractory posttraumatic stress disorder" *J. Clin. Psychiatry* 2006, Vol. 67, pp. 211-214), боль (Enggaard et al., "Specific effect of levetiracetam in experimental human pain models" *Eur. J. Pain* 2006, Vol. 10, pp. 193-198; Dunteman "Levetiracetam as an adjunctive analgesic in neoplastic plexopathies: case series and commentary" *J. Pain Palliative Care Pharmacother.* 2005, Vol. 19, pp. 35-43; Price "Levetiracetam in the treatment of neuropathic pain: three case studies" *Clin. J. Pain* 2004, Vol. 20, pp. 33-36), двигательные расстройства (Bushara et al., "The effect of levetiracetam on essential tremor" *Neurology* 2005, Vol. 64, pp. 1078-1080; McGavin et al., "Levetiracetam as a treatment for tardive dyskinesia: a case report" *Neurology* 2003, Vol. 61, pp. 419; Woods et al., "Effects of levetiracetam on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study" *J. Clin. Psychiatry* 2008, Vol. 69, pp. 546-554; Zivkovic et al., "Treatment of tardive dyskinesia with levetiracetam in a transplant patient" *Acta Neurol. Scand.* 2008, Vol. 117, pp. 351-353; Striano et al., "Dramatic response to levetiracetam in post-ischaemic Holmes' tremor" *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2007, Vol. 78, pp. 438-439), и полагают, что он проявляет потенциально положительные эффекты в отношении когнитивных функций (Piazzini et al., "Levetiracetam: An improvement of attention and of oral fluency in patients with partial epilepsy" *Epilepsy Research* 2006, Vol. 68, pp. 181-188; de Groot et al., "Levetiracetam improves verbal memory in high-grade glioma patients" *Neuro-oncology* 2013, Vol. 15(2), pp. 216-223; Bakker et al., "Reduction of hippocampal hyperactivity improves cognition in amnesic mild cognitive impairment" *Neuron* 2012, Vol. 74, pp. 467-474; для обзора: Eddy et al., "The cognitive impact of antiepileptic drugs" *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2011, Vol. 4(6), pp. 385-407 и ссылки, указанные в данном документе; Wheless "Levetiracetam in the treatment of childhood epilepsy" *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2007, Vol. 3(4), pp. 409-421) и поведенческие симптомы при деменции (Dolder and Nealy "The efficacy and safety of newer anticonvulsants in patients with dementia" *Drugs Aging* 2012, Vol. 29(8), pp. 627-637). Данные от животных и некоторые результаты предварительных клинических испытаний свидетельствуют о том, что леветирацетам может обладать потенциалом сдерживания посттравматической эпилепсии, такой как эпилепсии, спровоцированные эпилептическим статусом, травматическим повреждением головного мозга и ишемическим инсультом, и, по-видимому, оказывает нейропротективные эффекты. Потенциал леветирацетама для ослабления эпилептогенеза или когнитивной дисфункции остается выяснить посредством окончательных клинических исследований и исследований на животных (для обзора: Loscher and Brandt "Prevention or modification of epileptogenesis after brain insults: experimental approaches and translational research" *Pharmacol. Rev.* 2010, Vol. 62, 668-700; Shetty "Prospects of levetiracetam as a neuroprotective drug against status epilepticus, traumatic brain injury and stroke" *Front. Neur.* 2013, 4:172. Doi: 10.3389/fneur.2013.00172), поскольку он проявил противоэпилептогенную активность в киндлинг модели у мышей и крыс. Также было выдвинуто предположение, что леветирацетам тормозит высвобождение глутамата (Lee et al., "Levetiracetam inhibits glutamate transmission through presynaptic P/Q-type calcium channels on the granule cells of the dentate gyrus" *British Journal of Pharmacology* 2009, Vol. 158, pp.

1753-1762).

Было обнаружено, что селетрацетам и бриварацетам уменьшают степень тяжести дистонии в модели на хомяке, мутантном по dt^{sz} , и могут быть полезны для некоторых пациентов, страдающих от дискинетического и дистонического двигательного расстройства (Hamann et al., "Brivaraacetam and selettracetam, two new SV2A ligands, improve paroxysmal dystonia in the dt^{sz} mutant hamster" *European Journal of Pharmacology* 2008, Vol. 601, pp. 99-102).

Недавно были обнаружены положительные аллостерические модуляторы mGluR2 в качестве перспективных новых терапевтических подходов для лечения ряда заболеваний ЦНС, включая эпилепсию, и некоторые ПАМ mGluR2 в настоящее время проходят клинические испытания в отношении лечения шизофрении и депрессии, связанных с чувством неполноценности (www.clinicaltrials.gov, см., например: JNJ-40411813/ADX71149 by Addex Therapeutics and Janssen Pharmaceuticals, Inc.). Исходное предположение, что лекарственные средства, которые ослабляют глутаматергическую передачу нервного импульса, могут быть эффективны для лечения эпилепсии, было выдвинуто по результатам неклинических исследований непосредственных эффектов со смешанными агонистами рецепторов mGlu2/3 (Moldrich et al., "Glutamate metabotropic receptors as targets for drug therapy in epilepsy" *Eur. J. Pharmacol.* 2003, Vol. 476, pp. 3-16). Была установлена неэффективность LY379268 и LY389795, двух агонистов рецепторов mGlu2/3 при блокировке MES эпилептических припадков вплоть до доз, вызывающих двигательную недостаточность, но были выявлены как эффективные в модели со стимуляцией в 6 Гц в зависимости от дозы (Barton et al., "Comparison of the effect of glutamate receptor modulators in the 6 Hz and maximal electroshock seizure models" *Epilepsy Research* 2003, Vol. 56, pp. 17-26). Продолжительное введение агониста mGlu2/3 парадоксально индуцировало судорожную активность в ходе длительных токсикологических исследований (Dunayevich et al., "Efficacy and tolerability of an mGlu2/3 agonist in the treatment of generalized anxiety disorder" *Neuropsychopharmacology*. 2008, Vol. 33(7), pp. 1603-10). Этот парадоксальный эффект может быть связан с индуцированными агонистом изменениями чувствительности рецепторной системы (тахифилаксия), но, тем не менее, его не отмечали в доклинических исследованиях эпилепсии на модельных объектах. Напротив, положительные аллостерические модуляторы модулируют непрерывную передачу нервного импульса, но не оказывают непосредственного стимулирующего действия, снижая тем самым риск развития тахифилаксии.

Перед судорожной активностью по результатам измерения отмечают повышение уровней внеклеточного глутамата в гиппокампе человека, и данное повышение сохраняется в ходе эпилептогенной активности (During and Spencer "Extracellular hippocampal glutamate and spontaneous seizure in the conscious human brain" *Lancet* 1993, Vol. 341(8861), pp. 1607-10), предоставляя таким образом подтверждение идеи, что снижение уровней глутамата может оказывать благоприятный эффект при лечении эпилепсии. Фактически, при судорожной активности уровни глутамата повышаются до потенциально нейротоксичных уровней. Судорожная активность приводит в результате к прогрессивному структурному повреждению головного мозга у человека, индуцируя дополнительные отклонения в метаболизме глутамата (Petroff et al., "Glutamate-glutamine cycling in the epileptic human hippocampus" *Epilepsia* 2002, Vol. 43(7), pp. 703-10). Таким образом, предполагают, что положительный аллостерический модулятор mGluR2 или ортостерический агонист mGluR2 могут защищать от индуцированного эпилептического припадком повреждения нейронов.

В патентных документах WO 2009/033704 и WO 2010/130424 раскрыты положительные аллостерические модуляторы mGluR2, их применения и способы синтеза данных соединений. В патентных документах WO 1997/18199 и WO 2003/104217 раскрыты соединения-модуляторы моторных аминокислотных рецепторов, для которых позже была показана ортостерическая агонистическая активность в отношении mGlu2/3 (см., например, Rorick-Kehn et al. (2007) *The Journal of Pharmacology and Experimental therapeutics* Vol. 321, No. 1, pp. 308-317), дополнительно в научной и патентной литературе раскрыты дополнительные примеры соединений, обладающих ортостерической агонистической активностью в отношении mGlu2/3, а в патентном документе WO 2008/150233 раскрыты соединения с аллостерической активностью в отношении mGluR2.

Доступные в настоящее время противозепилептические средства не влияют исключительно на глутаматергическую передачу нервного импульса. Их механизм действия обычно объясняют изменением баланса между возбуждающей (опосредованной глутаматом) и тормозящей (опосредованной GABA) передачей нервного импульса (Johannessen Landmark "Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy" *CNS Drugs* 2008, Vol. 22(1), pp. 27-47).

Существенным ограничивающим фактором в применении лигандов SV2A является переносимость и профиль побочных эффектов. Например, эффективная доза леветирацетама для парциальных припадков составляет 1000 мг, 2000 мг и 3000 мг, которую вводят два раза в сутки. Побочные эффекты, отмеченные для леветирацетама, включают агрессивное или беспокойное поведение, тревожность, изменение личности, лихорадку, кашель или хрипоту, плач, деперсонализацию, диарею, ксеростомию, эйфорию, жар, общее чувство дискомфорта или болезненности, головную боль, гипервентиляцию, нерегулярное сердцебиение, раздражительность, боль в суставах, снижение аппетита, поясничные боли или боли в боку, депрессию, ломоту и боли в мышцах, тошноту, болезненное или затрудненное мочеиспускание, пара-

нойю, острое реагирование или чрезмерную эмоциональность, быстрое изменяющееся настроения, беспокойство, дрожательный паралич, тремор, нехватку воздуха, сонливость или необычную вялость, боль в горле, заложенный нос или насморк, потоотделение, нарушение сна, необычную утомляемость или слабость и рвоту. Таким образом, по-прежнему сохраняется необходимость в обеспечении эффективного лечения низкой эффективной дозой леветирацетама и более благоприятным профилем побочных эффектов для лечения эпилепсии и связанных с ней расстройств, не только для взрослых, но также и для пациентов детского возраста.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 - исследования комбинаций для референсного соед. № 25-а с леветирацетамом (LEV) в анализе со стимуляцией в 6 Гц (44 мА). При дозе 10 мг/кг, s.c, референсное соед. № 25-а повышает эффективность LEV, что приводит примерно к 70-кратному сдвигу ED₅₀. Это свидетельствует о положительной фармакодинамической взаимосвязи;

фиг. 2 - исследования комбинаций для референсного соед. № 2-а с леветирацетамом (LEV) в анализе со стимуляцией в 6 Гц (44 мА). При дозе 10 мг/кг, s.c, референсное соед. № 2-а повышает эффективность LEV, что приводит примерно к 35-кратному сдвигу ED₅₀. Это свидетельствует о положительной фармакодинамической взаимосвязи;

фиг. 3 - исследования комбинаций для LY-404039 с леветирацетамом (LEV) в анализе со стимуляцией в 6 Гц (44 мА). При дозе 5 мг/кг, s.c, LY-404039 повышает эффективность LEV, что приводит примерно к 27-кратному сдвигу ED₅₀. Это свидетельствует о положительной фармакодинамической взаимосвязи.

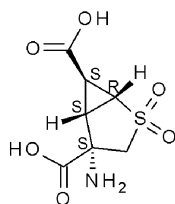
Описание изобретения

Изобретение относится к комбинации для лечения или предупреждения эпилепсии и связанных с ней расстройств, невропатической боли, мигрени или устойчивой головной боли, и биполярных и связанных с ними расстройств, содержащей:

(а) лиганд белка синаптических везикул 2А ("SV2А"), выбранный из группы, состоящей из леветирацетама, бриварацетама и селтрацетама; и

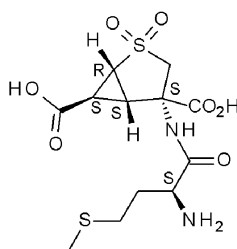
(b) ортостерический агонист метаботропного глутаматергического рецептора 2 подтипа, выбранный из

1) LY-404039



или его соли или сольвата; и

2) LY-2140023



или его соли или сольвата.

Предпочтительно, лиганд SV2A представляет собой леветирацетам или бриварацетам, а ортостерический агонист метаботропного глутаматергического рецептора 2 подтипа представляет собой LY-404039.

В другом варианте осуществления изобретения ортостерический агонист метаботропного глутаматергического рецептора 2 подтипа представляет собой LY-2140023.

Также, ортостерический агонист метаботропного глутаматергического рецептора 2 подтипа может представлять собой моногидрат LY-2140023.

Изобретение также направлено на фармацевтическую композицию, содержащую вышеприведенную комбинацию и фармацевтически приемлемый носитель.

Кроме того, изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции по изобретению, где вышеприведенную комбинацию тщательно смешивают с фармацевтическим носителем.

Далее, изобретение включает лекарственное средство, содержащее комбинацию лиганда SV2A и ортостерического агониста метаботропного глутаматергического рецептора 2 подтипа, для одновремен-

ного, раздельного или последовательного применения в лечении или предупреждении эпилепсии и связанных с ней расстройств, невропатической боли, мигрени или устойчивой головной боли, биполярных и связанных с ними расстройств.

При этом лиганд SV2A и ортостерический агонист метаботропного глутаматергического рецептора 2 подтипа могут вводиться раздельно.

Помимо этого, изобретение включает применение комбинации по изобретению для получения лекарственного средства для лечения эпилепсии и связанных с ней расстройств, невропатической боли, мигрени или устойчивой головной боли, биполярных и связанных с ними расстройств.

Также, комбинация по изобретению может применяться для получения лекарственного средства для предупреждения эпилептогенеза.

Кроме того, изобретение включает применение комбинации по изобретению для получения лекарственного средства для предупреждения эпилепсии и связанных с ней расстройств, невропатической боли, мигрени или устойчивой головной боли и биполярных и связанных с ними расстройств.

Предпочтительно, данное лекарственное средство предназначено для лечения эпилепсии и связанных с ней расстройств, где эпилепсия и связанные с ней расстройства выбраны из фокальных приступов с генерализацией или без нее, миоклонических приступов, первичных генерализованных тонико-клонических приступов и устойчивой к лечению или рефрактерной эпилепсии. При этом рефрактерная эпилепсия может представлять собой рефрактерную парциальную эпилепсию или рефрактерную генерализованную эпилепсию.

В одном из вариантов осуществления изобретения первичные генерализованные тонико-клонические приступы происходят у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией.

В одном из вариантов осуществления изобретение относится к применению вышеприведенной комбинации в качестве нейропротектора.

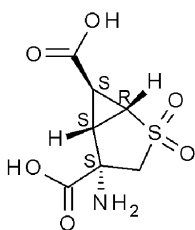
Кроме того, изобретение включает применение фармацевтической композиции по изобретению в качестве лекарственного средства для лечения эпилепсии и связанных с ней расстройств, невропатической боли, мигрени или устойчивой головной боли, биполярных и связанных с ними расстройств, или применение данной фармацевтической композиции в предупреждении эпилептогенеза.

Дополнительно, изобретение относится к применению указанной фармацевтической композиции в предупреждении эпилепсии и связанных с ней расстройств, невропатической боли, мигрени или устойчивой головной боли и биполярных и связанных с ними расстройств.

Предпочтительно, изобретение включает применение указанной фармацевтической композиции в лечении или предупреждении эпилепсии и связанных с ней расстройств, или в качестве нейропротектора.

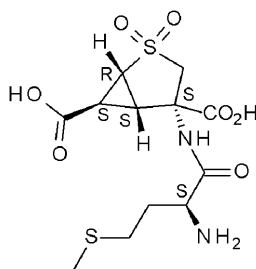
Кроме того, изобретение включает способ лечения пациента с эпилепсией или связанными с ней расстройствами, невропатической болью, мигренью или устойчивой головной болью, или биполярными и связанными с ними расстройствами, включающий введение ортостерического агониста метаботропного глутаматергического рецептора 2 подтипа и лиганда SV2A, выбранного из группы, состоящей из леветирацетама, бриварацетама и селтрацетама, где ортостерический агонист метаботропного глутаматергического рецептора 2 подтипа выбран из:

1) LY-404039



или его соли или сольвата; и

2) LY-2140023



или его соли или сольвата.

Указанный лиганд SV2A может представлять собой леветирацетам или бриварацетам.

Согласно способу в соответствии с изобретением указанное расстройство представляет собой эпилепсию, в частности эпилепсию, устойчивую к лечению, где эпилепсия и связанное с ней расстройство представляет собой фокальные припадки.

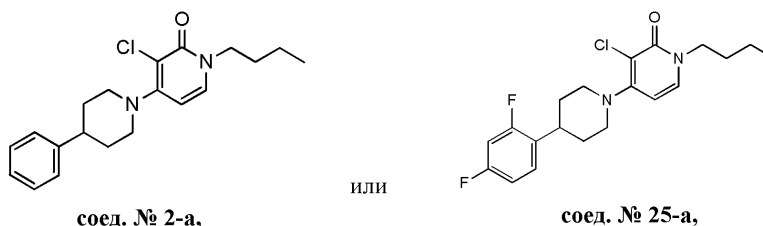
В одном из предпочтительных вариантов осуществления способа ортостерический агонист соединения mGluR2 и лиганд SV2A вводят одновременно.

В частном варианте осуществления данного способа ортостерический агонист соединения mGluR2 и лиганд SV2A вводят одновременно посредством отдельных лекарственных форм.

Согласно другому варианту осуществления данного способа ортостерический агонист соединения mGluR2 и лиганд SV2A вводят раздельно, в разные моменты времени в течение курса терапии.

Компоненты (b) комбинации по настоящему изобретению в целом называют в данном документе "соединениями mGluR2", или "mGluR2/соединениями-агонистами mGluR2", или "соединением-ортостерическим агонистом mGluR2", что означает, что соединения в основном обладают активностью в отношении метаботропного глутаматергического рецептора 2 подтипа и, в частности, выбраны из ортостерических агонистов метаботропного глутаматергического рецептора 2 подтипа. Специалист в данной области будет осведомлен о высокой гомологии mGluR2 и mGluR3, в связи с чем некоторые ортостерические агонисты mGluR2 также проявляют активность, аналогичную ортостерическим агонистам mGluR3. Так дело обстоит, например, с (-)-(1R,4S,5S,6S)-4-амино-2-сульфонилбицикло[3.1.0]-гексан-4,6-дикарбоновой кислотой (также известной как LY-404,039 [CAS 635318-11-5]) с $K_i=149$ нМ (рецептор mGlu2) и $K_i=92$ нМ (рецептор mGlu3), обладающей 100-кратной избирательностью к mGlu2 и mGlu3 по сравнению с mGlu4a, -6, -7a и -8a, причем у нее отсутствует активность в отношении mGlu1a и mGlu5a (Rorick-Kehn et al. (2007) The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics Vol. 321, No. 1, pp. 308-317). Таким образом, термин "соединения mGluR2", или "соединения-агонисты mGluR2", или "соединение-ортостерический агонист mGluR2" не исключают соединения, проявляющие некоторую дополнительную второстепенную активность *in vitro* или *in vivo*.

Референсные соединения PAM mGluR2 раскрыты в WO 2009/033704. Конкретные референсные соединения представляют собой



или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Известные ортостерические агонисты mGluR2/mGluR2/3 включают, например, LY-404039; LY-2969822; LY-2934747; LY-379268; DCG-IV; LY-354740; LY-314582; LY-544344; LY-2140023; LY-181837; LY-389795; LY-446433; LY-450477; LY-395756; LY-566332; LY-541850; LY-2300559; LY-404040; LY-281223; LY-2979165; талаглуметад; MGS008; MGS0022; MGS0028; MGS0039;

(-)-2-окса-4-аминобицикло[3.1.0]гексан-4,6-дикарбоксилат;

(+)-4-амино-2-сульфонилбицикло[3.1.0]гексан-4,6-дикарбоновую кислоту;

(+)-2-амино-4-фторбицикло-[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоновую кислоту;

1S,2R,5S,6S-2-амино-6-фтор-4-оксобицикло-[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоновую кислоту;

1S,2R,4S,5S,6S-2-амино-6-фтор-4-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоновую кислоту;

1S,2R,3R,5S,6S-2-амино-3-фторбицикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоновую кислоту;

1S,2R,3S,5S,6S-2-амино-6-фтор-3-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоновую кислоту;

(+)-4-амино-2-сульфонилбицикло-[3.1.0]гексан-4,6-дикарбоновую кислоту;

(+)-2-амино-4-фторбицикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоновую кислоту;

1S,2R,5S,6S-2-амино-6-фтор-4-оксобицикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоновую кислоту;

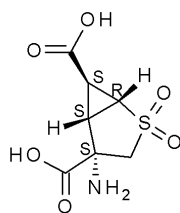
1S,2R,4S,5S,6S-2-амино-6-фтор-4-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоновую кислоту;

1S,2R,3R,5S,6S-2-амино-3-фторбицикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоновую кислоту; или

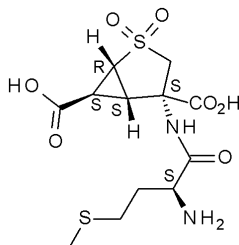
1S,2R,3S,5S,6S-2-амино-6-фтор-3-гидроксибицикло-[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоновую кислоту.

Конкретная группа агонистов mGluR2 включает LY-37 92 68; DCG-IV; LY-354740; LY-404039; LY-2969822; LY-2934747; LY-544344 и LY-2140023.

Ортостерические агонисты метаботропного глутаматергического рецептора 2 подтипа комбинации по настоящему изобретению раскрыты в WO 1997/18199 и WO 2003/104217, включенных в данный документ в полном их объеме. Конкретными раскрываемыми в указанных документах соединениями являются (-)-(1R,4S,5S,6S)-4-амино-2-сульфонилбицикло[3.1.0]-гексан-4,6-дикарбоновая кислота (также известная как LY-404039)



или ее соль или сольват и 2,2-диоксид (1R,4S,5S,6S)-4-[[[(2S)-2-амино-4-(метилтио)-1-оксобутил]амино]-2-тиабицикло[3.1.0]гексан-4,6-дикарбоновой кислоты (также известный как LY-2140023 [CAS 635318-55-7])



или его соль или сольват, например его моногидрат.

Названия соединений согласно настоящему изобретению были составлены согласно правилам номенклатуры, принятым Химической реферативной службой (C.A.S.), с использованием программного обеспечения Advanced Chemical Development, Inc. (версия продукта ACD/Name 10.01.0.14105, октябрь 2006 г.). В случае таутомерных форм составляли название представленной таутомерной формы структуры. Тем не менее, следует понимать, что другая не представленная таутомерная форма также включена в объем настоящего изобретения.

Используемый в данном документе, если не указано иное, термин "противоэпилептическое средство" и сокращение "АЕД" будут применяться взаимозаменяемо с термином "противосудорожное средство", и в контексте настоящего изобретения они относятся к средству, с помощью которого можно лечить, подавлять или предупреждать судорожную активность или иктогенез при введении средства субъекту или пациенту.

Используемый в данном документе, если не указано иное, термин "лиганд белка синаптических везикул 2А" и сокращение "лиганд SV2А" будут использоваться взаимозаменяемо. Примеры лигандов SV2А в уровне техники включают, без ограничения, соединения, включенные в публикации GB 1039113, GB 1309692, EP 1262036, EP 1806339, WO 2001/062726, US 2002/094787, WO 2004/087658, WO 2005/121082, WO 2005/054188, WO 2006/128692, WO 2006/128693, WO 2007/065595, WO 2008/132139 и WO 2008/132142, WO 2011/047860, WO 2012/143116 и WO 2012/143117.

Как уже упоминалось, лиганд SV2А выбран из леветирацетама, бриварацетама и селетрацетама.

В конкретном варианте осуществления лигандом SV2А является леветирацетам.

В конкретном варианте осуществления лигандом SV2А является бриварацетам.

Способы получения вышеуказанных лигандов SV2А известны из литературы и раскрыты, например, в EP 1806339; в EP 0162036 и в GB 2225322 (леветирацетам); в WO 01/62726 (бриварацетам); и в WO 2005/121082 (селетрацетам); тем самым такие способы включены посредством ссылки в полном их объеме.

В дополнительном варианте осуществления комбинация в соответствии с настоящим изобретением содержит (а) фармацевтически эффективное количество леветирацетама или бриварацетама и (b) фармацевтически эффективное количество LY-404039 или его фармацевтически приемлемой соли, в частности его хлористоводородной соли, или его сольвата.

В дополнительном варианте осуществления фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит (а) фармацевтически эффективное количество леветирацетама или бриварацетама и (b) фармацевтически эффективное количество LY-404039 или его фармацевтически приемлемой соли, в частности его хлористоводородной соли, или его сольвата.

В дополнительном варианте осуществления комбинация в соответствии с настоящим изобретением содержит (а) фармацевтически эффективное количество леветирацетама или бриварацетама и (b) фармацевтически эффективное количество LY-2140023, или его фармацевтически приемлемой соли, или его сольвата, в частности его моногидрата.

В дополнительном варианте осуществления фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит (а) фармацевтически эффективное количество леветирацетама или бриварацетама и (b) фармацевтически эффективное количество LY-2140023, или его фармацевтически приемлемой соли, или его сольвата, в частности его моногидрата.

Комбинированный продукт по настоящему изобретению, в частности фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением, главным образом предназначены для лечения эпилепсии

и связанных с ней расстройств.

Следует понимать, что некоторые соединения mGluR2, в частности соединения-агонисты mGluR2 по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли присоединения и их сольваты, могут содержать один или несколько хиральных центров и существовать в виде стереоизомерных форм.

Используемое в данном документе выражение "соединения по настоящему изобретению" понимают как включающий соединения-агонисты mGluR2, которые раскрыты в данном документе, и их соли и сольваты.

В контексте настоящей заявки любая химическая формула со связями, показанными только в виде сплошных линий, а не в виде сплошных клиновидных или пунктирных клиновидных связей, или иным образом показанная как имеющая конкретную конфигурацию (например, R, S) вокруг одного или нескольких атомов, предусматривает каждый возможный стереоизомер или смесь двух или более стереоизомеров.

Если указан конкретный стереоизомер, это означает, что указанный стереоизомер практически не содержит другие изомеры, т.е. связан с менее 50%, предпочтительно с менее 20%, более предпочтительно с менее 10%, еще более предпочтительно с менее 5%, в частности, с менее 2% и наиболее предпочтительно с менее 1% других изомеров. Таким образом, если соединение mGluR2, например, указано как (R), то это означает, что соединение практически не содержит изомер (S).

Для применения в медицине соли соединений по настоящему изобретению относятся к нетоксическим "фармацевтически приемлемым солям" (солям соединений по настоящему изобретению, где противоион является фармацевтически приемлемым). Однако другие соли могут быть применимыми при получении или очистке соединений в соответствии с настоящим изобретением или их фармацевтически приемлемых солей и могут охватывать кислоты и основания, которые не являются фармацевтически приемлемыми. Все соли, независимо от того, являются ли они фармацевтически приемлемыми или нет, включены в объем настоящего изобретения.

Предполагается, что фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот и оснований, упоминаемые выше или ниже в данном документе, включают терапевтически активные нетоксичные формы солей присоединения кислот и оснований, которые могут образовывать соединения по настоящему изобретению. Подходящие фармацевтически приемлемые соли таких соединений включают соли присоединения кислот, которые могут быть, например, образованы посредством смешивания раствора соединения с раствором фармацевтически приемлемой кислоты, такой как, например, неорганические кислоты, такие как галогеноводородные кислоты, например хлористоводородная или бромистоводородная кислота, серная, азотная, фосфорная и др. кислоты; или органические кислоты, такие как, например, уксусная, пропионовая, гидроксипропионовая, молочная, пировиноградная, щавелевая (т.е. этандициклотетракарбоновая кислота), малоновая, янтарная (т.е. бутандициклотетракарбоновая кислота), малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, цикламовая, салициловая, п-аминосалициловая, палмовая и др. кислоты. И наоборот, указанные формы солей можно превратить путем обработки соответствующим основанием в форму свободного основания. Кроме того, если соединения по настоящему изобретению несут кислотный фрагмент, то их подходящие фармацевтически приемлемые соли могут включать органические и неорганические основания. Соответствующие формы основных солей включают, например, соли аммония, соли щелочных и щелочноземельных металлов, например, соли лития, натрия, калия, магния, кальция и т.п., соли органических оснований, например первичных, вторичных и третичных алифатических и ароматических аминов, таких как метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, четыре изомера бутиламина, диметиламин, диэтиламин, диэтанолламин, дипропиламин, диизопропиламин, ди-н-бутиламин, пирролидин, пиперидин, морфолин, триметиламин, триэтиламин, трипропиламин, хинуклидин, пиридин, хинолин и изохинолин; соли бензатина, N-метил-D-глюкамина, гидрамина, а также соли аминокислот, таких как, например, аргинин, лизин и т.п. И наоборот, форму соли можно превратить путем обработки кислотой в форму свободной кислоты.

Термин "сольват" включает формы присоединения растворителя, а также их соли, которые могут образовывать соединения по изобретению. Примерами таких форм присоединения растворителя являются, например, гидраты, алкоголяты и т.п.

Используемое в данном документе выражение "композиция" предназначено для охвата продукта, содержащего определенные ингредиенты в определенных количествах, а также любого продукта, который получают, прямо или опосредованно, в результате комбинирования определенных ингредиентов в определенных количествах.

Используемое в данном документе выражение "субъект" относится к животному, предпочтительно млекопитающему, наиболее предпочтительно взрослому человеку, ребенку или младенцу, которые являются или являлись объектом лечения, обследования или эксперимента.

Используемое в данном документе выражение "терапевтически эффективное количество" означает такое количество активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или медицинский эффект в системе тканей у животного или человека, который необходим исследователю, ветеринару, врачу или другому специалисту, что включает облегчение одного или нескольких симптомов заболевания или расстройства, подвергаемых лечению; и/или уменьшение тяжести одного

или нескольких симптомов заболевания, подвергаемых лечению.

Комбинация соединений (a) лиганда SV2A и (b) ортостерического агониста метаботропного глутаматергического рецептора 2 подтипа или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, независимо от того, вводят ли соединения (a) и (b) одновременно, отдельно или последовательно, может оказывать более благоприятный эффект по сравнению с эффектом вводимых по отдельности соединений (a) или (b). В частности, может наблюдаться по меньшей мере один благоприятный эффект, например взаимное усиление эффекта соединений (a) и (b), эффект, превышающий аддитивный, в частности, синергический эффект; дополнительные преимущественные эффекты включают, например, значительное снижение эффективной дозы для комбинации (a) и (b); дополнительный терапевтический эффект, который не наблюдается для любого из соединений (a) или (b) по отдельности, более благоприятный профиль побочных эффектов, или комбинированный терапевтический эффект при неэффективной дозировке одного из (a) и (b) или как первого, так и второго соединений.

При этом настоящее изобретение направлено на комплексную или комбинированную терапию, предусматривающую введение (a) лиганда белка синаптических везикул 2A ("SV2A"); и (b) соединения-агониста mGluR2, которое определено в данном документе, при этом фармацевтически или терапевтически эффективное количество должно означать такое количество комбинации взятых вместе средств, при котором комбинированный эффект вызывает необходимую биологическую или медицинскую реакцию. Например, терапевтически эффективное количество при комплексной терапии, предусматривающую введение (a) лиганда SV2A, который определен в данном документе, и (b) соединения-агониста mGluR2, которое определено в данном документе, может быть количеством (a) лиганда SV2A, который определен в данном документе, и количеством (b) соединения-агониста mGluR2, которые при совместном или последовательном приеме оказывают комбинированный эффект, который является терапевтически эффективным. Дополнительно, специалист в данной области признает, что в случае комплексной терапии терапевтически эффективным количеством, как в вышеописанном примере, количество соединения-агониста mGluR2, и/или количество подходящего лиганда SV2A отдельно может быть или может не быть терапевтически эффективным.

Настоящее изобретение предлагает способы предупреждения или лечения, предусматривающие назначение нуждающемуся в этом субъекту комплексной терапии терапевтически эффективным количеством лиганда SV2A и терапевтически эффективным количеством соединения-агониста mGluR2 которая описана в данном документе. Для достижения данной цели соединения или композиции по настоящему изобретению должны применяться в правильных терапевтически эффективных количестве или дозе, которые описаны ниже.

Оптимальные дозировки и схемы лечения, которые необходимо назначать, могут быть с легкостью определены специалистами в данной области и будут изменяться в зависимости от конкретного применяемого соединения, способа введения, активности препарата и прогрессирования болезненного состояния. Кроме того, факторы, связанные с конкретным пациентом, подвергаемым лечению, в том числе возраст, вес, пищевой рацион и время введения будут обуславливать необходимость в корректировке дозировок.

Специалист в данной области поймет, что терапевтически эффективная дозировка соединений по настоящему изобретению может включать повторные дозы в рамках продленной схемы лечения, которые будут обеспечивать клинически значимые результаты.

Количества соединения-агониста mGluR2 в комбинациях по настоящему изобретению, которые вводят ежедневно, могут варьировать от приблизительно 0,01 до приблизительно 2000 мг. Эффективное количество лекарственного средства, как правило, вводят при уровне дозировки от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 150,0 мг/кг массы тела в сутки или в любом диапазоне в пределах данного диапазона. Предпочтительно диапазон составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 100,0 мг/кг массы тела в сутки, более предпочтительно от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг, более предпочтительно от приблизительно 1,0 до приблизительно 25,0 мг/кг массы тела в сутки. Соединения можно вводить в режиме 1, 2, 3 или 4 раза в сутки. Количества лиганда SV2A, которые вводят ежедневно, могут варьировать от приблизительно 0,01 до приблизительно 7000 мг, предпочтительно будут составлять от 250 до 5000 мг или более предпочтительно будут составлять от 500 до 3000 мг. Примерами суточного количества лиганда SV2A являются 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250, 500, 750, 1000, 1500 и 3000 мг для симптоматического регулирования дозировки у подлежащего лечению пациента. Эффективное количество лекарственного средства, как правило, вводят при уровне дозировки от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 150,0 мг/кг массы тела в сутки или в любом диапазоне в пределах данного диапазона. Предпочтительно диапазон составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 100,0 мг/кг массы тела в сутки, более предпочтительно от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг, более предпочтительно от приблизительно 1,0 до приблизительно 25,0 мг/кг массы тела в сутки. Соединения можно вводить в режиме 1, 2, 3 или 4 раза в сутки. Все количества, которые упоминаются в данном и следующих абзацах, относятся к свободной форме (т.е. несольевой форме). Приведенные выше значения представляют эквиваленты свободной формы, т.е. величины, соответствующие предполагаемому введению свободной формы. При введении солей количества должны быть рассчитаны

в зависимости от соотношения молекулярных масс солевой формы и свободной формы.

Указанные выше суточные дозы рассчитаны для средней массы тела, составляющей приблизительно 70 кг, и должны быть пересчитаны в случае применения в педиатрии или в случае применения у пациентов со значительным отклонением массы тела.

Дозировки могут быть представлены в виде одной, двух, трех или четырех или более частей дозы, вводимых через определенные интервалы в течение суток. Используемая дозировка предпочтительно соответствует суточному количеству соединения-агониста mGluR2 или лиганда SV2A, указанного выше, или части его дозы, такой как его 1/2, 1/3, 1/4. Лекарственная форма может содержать соединение-агонист mGluR2 или лиганд SV2A, или оба вместе в количестве, равном диапазонам или количествам, упомянутым в предыдущих абзацах, например, лекарственная форма может содержать 10, 25, 50, 100, 150 или 200 мг соединения-агониста mGluR2, 10, 25, 50, 100 или 250 мг лиганда SV2A, либо в отдельных составах, либо в комбинированных составах. В одном варианте осуществления соединение-агонист mGluR2 вводят один раз в сутки (q.d.), в частности в виде одной дозы в сутки, а лиганд SV2A вводят один раз в сутки или два раза в сутки (q.d. или b.i.d.), в частности в виде одной или двух доз в сутки. В случае, когда оба соединения подлежат введению один раз в сутки, это можно осуществить посредством введения двух отдельных доз, одну с соединением-агонистом mGluR2, одну с лигандом SV2A, или посредством введения комбинированной дозы, содержащей соединение-агонист mGluR2 и лиганд SV2A.

Комбинации по настоящему изобретению можно вводить один, два, три, четыре или в случае необходимости много раз в сутки. В одном варианте осуществления комбинацию вводят один раз в сутки. В другом варианте осуществления комбинацию вводят два раза в сутки или три раза в сутки. Введение доз можно осуществлять посредством отдельных лекарственных форм, т.е. посредством лекарственных форм, содержащих только соединение-агонист mGluR2, или только лиганд SV2A; или посредством комбинированных лекарственных форм, содержащих активные ингредиенты соединения-агонист mGluR2 и лиганд SV2A. Также можно использовать сочетание применения комбинированной лекарственной формы и применения отдельных лекарственных форм. Лекарственные формы, которые можно вводить, описаны в дальнейшем в данном документе, при этом лекарственные формы для перорального применения, в частности таблетки или капсулы, являются предпочтительными.

Активные ингредиенты могут быть составлены в фармацевтические композиции либо по отдельности, либо в виде комбинированной фармацевтической композиции. В последнем случае получают фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения-агониста mGluR2 или его фармацевтически приемлемой соли, и лиганда SV2A, при этом вышеизложенное является таким, как указано в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции, описанной в данном документе, который предусматривает тщательное перемешивание фармацевтически приемлемого носителя с терапевтически эффективным количеством соединения-агониста mGluR2 или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, и терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного лиганда SV2A.

Комбинации, представленные в данном документе, также могут быть составлены в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения в предупреждении или лечении эпилепсии и связанных с ней расстройств; невропатической боли; мигрени или устойчивой головной боли; биполярных и связанных с ними расстройств; в нейропротекции; или в предупреждении эпилептогенеза. В таком случае соединение-агонист mGluR2 составляют в фармацевтическую композицию, содержащую другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, а лиганд SV2A составляют отдельно в фармацевтическую композицию, содержащую другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Условно говоря, эти отдельные фармацевтические композиции могут быть частью набора для одновременного, раздельного или последовательного применения.

Отдельные компоненты комбинации по настоящему изобретению можно вводить одновременно или раздельно в разные моменты времени в течение курса терапии или параллельно в разделенных или единых комбинированных формах.

С учетом вышесказанного, соединения-агонисты mGluR2 и лиганды SV2A, отдельно или в комбинации, могут быть составлены в различные подходящие для введения фармацевтические композиции. В этих композициях терапевтически эффективное количество конкретного соединения, или обоих соединений, объединяют с фармацевтически приемлемым носителем, причем носитель может принимать широкое разнообразие форм в зависимости от необходимой для введения формы препарата. Фармацевтические композиции могут быть получены в виде лекарственных препаратов для перорального, парентерального (в том числе подкожного (s.c), внутримышечного (i.m.) и внутривенного (i.v.)), ректального, трансдермального, трансбуккального или интраназального введения. Также можно получить фармацевтические композиции для введения непосредственно в нервную систему путями, в том числе без ограничений посредством интрацеребрального, интравентрикулярного, интрацеребровентрикулярного, интрастекального, интрацистерального, интраспинального и/или периспинального путей с помощью доставки через иглы и/или катетеры для интракраниального или интравентрикулярного введения с помощью насосных устройств или без них. Подходящие композиции для перорального введения включают порошки,

грануляты, агрегаты, таблетки, прессованные или покрытые пиллюли, драже, саше, твердые или желатиновые капсулы, сиропы и суспензии. Подходящие композиции для парентерального введения включают водные или неводные растворы или эмульсии, тогда как подходящие композиции для ректального введения включают суппозитории с гидрофильным или гидрофобным наполнителем. Для местного введения можно использовать подходящие системы трансдермальной доставки, а для назальной доставки можно использовать подходящие аэрозольные системы доставки.

Например, при получении композиций для перорального введения можно использовать любую обычную фармацевтическую среду, такую как, например, вода, гликоли, масла, спирты и им подобные, в случае жидких композиций для перорального введения, таких как суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и им подобные, в случае твердых композиций. В случае композиций для парентерального введения носитель будет, как правило, содержать стерильную воду, по меньшей мере в значительной степени, хотя в носитель могут добавляться другие ингредиенты, такие как солибутилизаторы, эмульгаторы или дополнительные вспомогательные средства. Могут быть получены инъекционные растворы, в которых носитель содержит солевой раствор, раствор глюкозы или смесь и первого, и второго. Также можно получать суспензии для инъекций, в случае которых могут использоваться подходящие жидкие носители, суспендирующие средства и им подобные. Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для превращения непосредственно перед применением в препараты в жидкой форме, такие как порошки для растворения. В композициях, подходящих для подкожного введения, носитель необязательно содержит средство, усиливающее проникновение через кожу, и/или смачивающее средство, необязательно объединенное с подходящими совместимыми с кожей добавками в незначительных количествах. Соединение-агонист mGluR2 или лиганд SV2A или их комбинации также можно вводить посредством пероральной ингаляции или инсуффляции составов, подходящих для данного типа введения, таких как раствор, суспензия или сухой порошок. Подходящие фармацевтические композиции для введения в форме аэрозолей или спреев представляют собой, например, суспензии соединения-агониста mGluR2 или лиганда SV2A, или обоих в фармацевтически приемлемом жидком носителе, таком как этанол или вода или их смесь. При необходимости состав может также дополнительно содержать другие фармацевтические вспомогательные средства, такие как поверхностно-активные вещества, эмульгаторы и стабилизаторы, а также распыляющее вещество. Такой препарат обычно содержит активное соединение в концентрации от примерно 0,1 до 50%, в частности от примерно 0,3 до 3 вес. %.

Фармацевтические композиции могут содержать активный ингредиент соединение-агонист mGluR2 или лиганд SV2A, или оба в комбинации в концентрации от приблизительно 0,1% до приблизительно 50%, или от приблизительно 1% до приблизительно 30%, или от приблизительно 3% до приблизительно 20%, или от приблизительно 5% до приблизительно 20%, все проценты указаны по весу, причем суммарно все компоненты в указанных фармацевтических композициях не превышают 100%. В композициях, содержащих оба соединения - соединение-агонист mGluR2 и лиганд SV2A, соединение-агонист mGluR2 присутствует в концентрации от приблизительно 0,1% до приблизительно 50%, или от приблизительно 1% до приблизительно 30%, или от приблизительно 3% до приблизительно 20%, или от приблизительно 5% до приблизительно 20%; а лиганд SV2A присутствует в концентрации от приблизительно 3% до приблизительно 50%, или от приблизительно 5% до приблизительно 50%, или от приблизительно 10% до приблизительно 50%, или от приблизительно 10% до приблизительно 40%, или от приблизительно 10% до приблизительно 30%, причем суммарно все компоненты в указанных фармацевтических композициях не превышают 100%.

Фармацевтические композиции для удобства могут быть представлены в стандартной лекарственной форме для простоты введения и равномерности дозирования. Примеры включают таблетки (включая таблетки с насечкой или покрытые таблетки), капсулы, пиллюли, суппозитории, пакеты с порошком, облатки, инъекционные растворы или суспензии и им подобные, а также их отдельные множества. Интерес представляют твердые лекарственные формы для перорального введения, такие как таблетки или капсулы.

Твердые лекарственные формы в форме стандартной дозы могут быть упакованы в какую-либо известную упаковку, при этом блистерная упаковка является предпочтительной, в частности, для таблеток и капсул. Если соединение-агонист mGluR2 и лиганд SV2A составлены отдельно, они могут быть упакованы в отдельные блистеры, но один блистер может также содержать формы стандартной дозы соединения-агониста mGluR2 и лиганда SV2A, например, один ряд с единицами соединения-агониста mGluR2 а другой с лигандом SV2A. Также могут быть возможны другие варианты.

Комбинации по настоящему изобретению можно применять для лечения или предупреждения эпилепсии и связанных с ней расстройств; невропатической боли; мигрени или устойчивой головной боли и биполярных и связанных с ними расстройств; или их можно применять в качестве нейропротектора или для предупреждения эпилептогенеза.

Подразумевается, что используемое в данном документе выражение "лечение" относится ко всем способам, которые могут предусматривать замедление, нарушение, подавление или прекращение прогрессирования заболевания или облегчение симптомов, но не обязательно означает полное устранение

всех симптомов.

В контексте настоящей заявки, если не указано иное, термины "эпилепсия и связанные с ней расстройства" или "эпилепсия или связанное с ней расстройство" будут означать любое расстройство, при котором субъект (предпочтительно взрослый человек, ребенок или младенец) испытывает один или несколько эпилептических припадков и/или приступов тремора. Подходящие примеры включают без ограничения эпилепсию (в том числе без ограничения локализационно-обусловленные формы эпилепсии, генерализованные формы эпилепсии, формы эпилепсии как с генерализованными, так и с локальными припадками и т.п.), парциальные припадки с генерализацией или без нее, миоклонические припадки, первичные генерализованные тонико-клонические припадки, в особенности у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией, припадки, ассоциированные с синдромом Леннокса-Гасто, припадки в качестве осложнения заболевания или состояния (как, например, припадки, ассоциированные с энцефалопатией, фенилкетонурией, ювенильной формой болезни Гоше, прогрессирующей миоклонической эпилепсией Лундборга, инсультом, травмой головы, стрессом, гормональными изменениями, употреблением лекарственных средств или отменой лекарственных средств, употреблением алкоголя или отменой алкоголя, лишением сна, лихорадкой, инфекцией и т.п.), эпилептический статус (судорожный или бессудорожный), эссенциальный тремор, синдром беспокойных конечностей и т.п. Расстройство предпочтительно выбрано из эпилепсии (независимо от типа, первопричины или происхождения), эссенциального тремора или синдрома беспокойных конечностей. Более предпочтительно, расстройство представляет собой эпилепсию (независимо от типа, первопричины или происхождения) или эссенциальный тремор. Конкретным примером эпилепсии является рефрактерная эпилепсия, также называемая эпилепсией, устойчивой к лечению или терапии.

Этот термин часто используется, если применение пациентами трех или более противоэпилептических лекарственных средств (AED) было безуспешным. Рефрактерная эпилепсия также включает рефрактерную парциальную эпилепсию и рефрактерную генерализованную эпилепсию (в том числе идиопатическую или симптоматическую).

Используемые в данном документе термин "невропатическая боль" включает боль в результате хронических или истощающих состояний или расстройств. Хронические или истощающие состояния или расстройства, которые могут привести к невропатической боли, включают без ограничения болевую форму диабетической периферической нейропатии, постгерпетическую невралгию, тригеминальную невралгию, постинсультную боль, боль, ассоциированную с рассеянным склерозом, боль, ассоциированную с невропатиями, такую как при идиопатической или посттравматической невропатии и мононеврите, невропатическую боль, ассоциированную с ВИЧ, невропатическую боль, ассоциированную с раком, невропатическую боль, ассоциированную с каналом запястья, боль, ассоциированную с повреждением спинного мозга, комплексный региональный болевой синдром, невропатическую боль, ассоциированную с фибромиалгией, люмбарную и цервикальную боль, рефлекторную симпатическую дистрофию, синдром фантомной боли и другие болевые синдромы, ассоциированные с хроническими и истощающими состояниями.

Используемый в данном документе термин "мигрень" будет означать хроническое, эпизодическое и истощающее клиническое состояние, которое диагностируют по наличию средне-тяжелых пульсирующих односторонних головных болей, продолжающихся от 4 до 72 ч, которое включает мигрень без ауры и мигрень с аурой. Используемый в данном документе термин "мигрень без ауры" будет указывать по меньшей мере на пять приступов, соответствующих следующим критериям: (а) приступ головной боли продолжается от 4 до 72 ч с головной болью, имеющей по меньшей мере две из следующих особенностей: односторонняя локализация, пульсирующий характер, умеренная или тяжелая интенсивность с непосредственным влиянием на активности в повседневной жизни и ухудшение состояния при подъеме по ступенькам или похожих процедурах; и

(b) во время приступа головной боли, по меньшей мере, возникает следующее: тошнота и/или рвота и боязнь света и фонофобия. Используемый в данном документе термин "мигрень с аурой" будет указывать по меньшей мере на два приступа, сопровождающихся по меньшей мере 3 из 4 следующих особенностей: (а) один или несколько полностью обратимых симптомов ауры; (b) по меньшей мере один симптом ауры, который постепенно развивается на протяжении более четырех минут, или два или более симптомов, которые проявляются последовательно; (c) отсутствие симптома ауры, который продолжается более 60 мин; (d) головная боль появляется до, одновременно с или после ауры, с неопределенным интервалом между аурой и головной болью, составляющим менее приблизительно 60 мин.

Используемый в данном документе термин "биполярные и связанные с ними расстройства" будет включать биполярное расстройство I (например, одиночный маниакальный эпизод, недавний гипоманиакальный эпизод, недавний маниакальный эпизод, недавний смешанный эпизод, недавний депрессивный эпизод и недавний неопределенный эпизод), биполярное расстройство II, циклотимическое расстройство и биполярное расстройство без дополнительных уточнений (так как эти термины определены по их диагностическим критериям в Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders 4th Edition, Text Revision, American Psychiatric Association, 2000 (DSM-IV-TR) или в 5th Edition, Text Revision, American Psychiatric Association, 2013 (DSM-5TM). Предпочтительно, биполярное расстройство характеризуется депрессивной

и маниакальной (или гипоманиакальной) фазами, причем фазы являются циклическими. Предпочтительно, биполярное расстройство представляет собой биполярное расстройство I или биполярное расстройство II. Используемый в данном документе термин "мания" будет включать манию или фазу маниакальной склонности, не считая первопричину. Подразумевают, что используемый в данном документе термин "биполярная мания" означает манию, ассоциированную с биполярным расстройством, характерную для него или являющуюся его симптомом. Таким образом, способы лечения биполярной мании по настоящему изобретению направлены на способы, с помощью которых лечат манию и/или маниакальную фазу биполярных расстройств. Подразумевают, что используемый в данном документе термин "биполярная депрессия" означает депрессию, ассоциированную с биполярным расстройством, характерную для него или являющуюся его симптомом. Таким образом, способы лечения биполярной депрессии по настоящему изобретению направлены на способы, с помощью которых лечат депрессию и/или депрессивную фазу биполярных расстройств. В контексте данного документа, если не указано иное, термины "периодичность" или "биполярная периодичность" будут относиться к изменению настроения от депрессивной до маниакальной фаз, характерных для биполярных расстройств. Таким образом, настоящее изобретение включает способы стабилизации указанной циклическости, предусматривающие без ограничения уменьшение частоты периодичности и/или уменьшения интенсивности маниакальных и/или депрессивных фаз.

Таким образом, в одном варианте осуществления фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно использовать для стабилизации настроения, в частности стабилизации настроения при маниакальной депрессии.

Используемый в данном документе термин "эпилептогенез" относится к постепенному процессу развития эпилепсии. Данный процесс может возникать после кровоизлияний в мозг или ряда состояний, включая нейродегенеративные заболевания, травматическое повреждение головного мозга, инсульт, опухоль головного мозга, инфекции центральной нервной системы и эпилептический статус, или он может возникнуть после генных мутаций.

Используемое в данном документе выражение "тревожность" относится, в частности, к генерализованному тревожному расстройству.

Используемое в данном документе выражение "приблизительно" имеет свое общепринятое значение. В конкретных вариантах осуществления, находясь в связи с числовым значением, оно может быть интерпретировано как числовое значение $\pm 10\%$, или $\pm 5\%$, или $\pm 2\%$, или $\pm 1\%$, или $\pm 0,5\%$, или $\pm 0,1\%$. В других вариантах осуществления подразумевают точное значение, т.е. опуская слово "приблизительно".

"И/или" означает, что каждый компонент или оба или все компоненты или характеристики из перечня являются возможными вариантами, особенно два или более из них, в виде альтернативы или совместно.

Используемые в данном документе формы "единственного числа", "множественного числа" и сходные термины, используемые в контексте настоящего изобретения (особенно в контексте формулы изобретения), следует трактовать как охватывающие как формы единственного, так и формы множественного числа, если в данном документе не указано иное или это очевидно не опровергается контекстом.

Примеры

Следующие примеры изложены с целью содействия пониманию настоящего изобретения и не подразумеваются и не должны быть истолкованы как каким-либо образом ограничивающие настоящее изобретение, изложенное в формуле изобретения, которая приведена далее.

А) Исследования противосудорожного средства с соединениями mglur2 (ортостерическим агонистом и референсными соединениями).

Общая информация.

Получение тестируемых соединений и растворов.

Тестируемые соединения вводили с использованием оптимального соотношения объема жидкой формы и объема жидкостей тела. Тестируемые соединения вводили мышам в объеме 0,01 мл/г массы тела (White H.S. et al., General Principles: Experimental selection, quantification, and evaluation of antiepileptic drugs, in Antiepileptic Drugs, Fourth Edition, R.H. Levy, R.H. Mattson, and B.S. Meldrum, Editors. 1995, Raven Press, Ltd.: New York, pp. 99-110). Для подкожного (s.c.) введения тестируемые соединения вводили в складку кожи вдоль спины животного. Для каждого из тестов, проводимых для тестируемых соединений, конечные концентрации соединений вводили в виде водного раствора в 20% Нр- β -CD. Для групп, получавших инертное вещество, использовали 20% раствор Нр- β -CD.

Что касается LY-404039, конечные концентрации соединения вводили в виде раствора натрия хлорида s.c.

Итоговые концентрации леветирацетама вводили в водном растворе 0,5% метилцеллюлозы (MC), вводимого посредством интраперитонеальной (i.p.) инъекции.

Важные реагенты.

а) Растворы инертных веществ 0,5% метилцеллюлозы (MC) 40% исходный раствор гидроксипропил- β -циклодекстрина (Нр- β -CD).

b) Прочие растворы.

Тетракаин (раствор 0,5 вес./об.%) наносили по каплям из пластикового флакона-капельницы на глаза всех животных, которые должны были впоследствии получить стимуляцию электрическим током с помощью роговичных электродов.

Животные и условия содержания животных.

Взрослых самцов мышей-альбиносов CF № 1 (26-35 г) получали из Charles River, Портедж, Мичиган. Животных содержали на подходящем рационе (Prolab RMH 3000), и им предоставляли свободный доступ к пище и воде, за исключением короткого периода времени, когда их вынимали из их клетки для тестирования. Недавно полученным животным в лаборатории предоставляли достаточное время для введения поправки на возможное ограничение в пище и воде, которому они подвергались при перевозке, перед использованием их в тестировании. Всех мышей содержали в пластиковых клетках в специально сконструированных камерах с регулируемой влажностью, воздухообменом и регулируемым освещением (12 ч включено - 12 ч выключено). Животных содержали, кормили и обеспечивали уходом в соответствии с рекомендациями публикации Национального совета "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals".

Минимальная двигательная недостаточность (ММИ).

Острую ММИ оценивали посредством комбинации непосредственных наблюдений за животным в отношении явных симптомов, связанных с неврологической или мышечной функцией у животного. Для мышей использовали процедуру с вращающимся стержнем с целью выявления минимальной мышечной или неврологической недостаточности. Если мышь помещали на стержень, вращающийся со скоростью 6 об/мин, животное могло поддерживать свое равновесие в течение длительных периодов времени. Животное считали нездоровым, если оно падало с этого вращающегося стержня три раза в течение периода 1 мин.

Определение медианных эффективных и токсических доз (ED₅₀ и TD₅₀).

Для определения ED₅₀ или TD₅₀ для каждого тестируемого соединения первая вводимая доза обычно была такой же дозой, которая была использована при успешном определении ТРЕ. Если исходная используемая доза была эффективной или токсической у более 50% животных, то следующая доза составляла половину от исходной дозы; если исходная доза была эффективной или токсичной у менее 50% животных, то следующая доза была в два раза больше исходной дозы. Третью и четвертую дозы подбирали для получения линии дозозависимого эффекта с равными интервалами между точками. Должно быть минимум 4 точки, которые либо включают 0 и 100%, либо находятся в этом диапазоне.

Определение ТРЕ.

Животным в группах, как правило, по четыре в каждой вводили тестируемые соединения, и каждую группу тестировали в один из пяти моментов времени: 0,25, 0,5, 1, 2 или 4 ч после обработки (White et al., 1995). ТРЕ определяли с помощью анализа со стимуляцией в 6 Гц (32 мА). Момент времени (0,25, 0,5, 1, 2 или 4 ч после обработки), в который наблюдали максимальную защиту, считали временем пикового эффекта (ТРЕ).

В ТРЕ, определенное для данного исследования или определенное ранее, соединения тестировали в анализе со стимуляцией в 6 Гц (32 и/или 44 мА) в нескольких дозах, включая дозы, которые вызывают незначительную защиту или отсутствие защиты и до полной защиты.

ED₅₀ и 95% доверительный интервал (С.И.) рассчитывали с помощью пробит-анализа в компьютерной программе, предоставленной лабораторией (Finney "Probit Analysis" 34d Ed 1971, London: Cambridge University Press).

Сбор сыворотки крови для анализа рК/pD.

В различных тестах животных умерщвляли после тестирования и кровь, слитую из туловища, и/или ткань головного мозга (целые головные мозги) собирали для количественной оценки уровней лекарственного средства. Сразу после тестирования животных декапитировали, и кровь, слитую из туловища, собирали в пробирку BD Vacutainer®, содержащую K2EDTA, и охлаждали на льду до центрифугирования. После центрифугирования (13000-18000 об/мин, 5-7 мин) плазму крови удаляли, и переносили в маркированную микроцентрифужную пробирку, и хранили при -80°C. Для сбора ткани головного мозга головные мозги удаляли сразу после декапитации и подвергали мгновенной заморозке. Замороженный образец помещали в маркированную центрифужную пробирку и хранили при -80°C.

Тест с психомоторными припадками при стимуляции в 6 Гц у мышей.

Тест с психомоторными припадками при стимуляции в 6 Гц используют в качестве модели фармакорезистентных лимбических припадков. Припадок при стимуляции в 6 Гц отражает устойчивость к фенитоину, карбамазепину, ламотриджину и топирамату (Barton et al. "Pharmacological characterization of the 6 Hz psychomotor seizure model of partial epilepsy" *Epilepsy Research* 2001, Vol. 47, pp. 217-222).

Способ проведения теста с психомоторными припадками при стимуляции в 6 Гц.

У мышей вызывали фокальные эпилептические припадки посредством стимуляции роговицы (6 Гц, прямоугольный импульс 0,2 мс, длительность 3 с; Barton et al., 2001). Мышей тестировали при 32 мА или 44 мА. Перед стимуляцией на каждый глаз наносили капли 0,5% тетракаина. Припадки, вызванные стимуляцией роговицы в данном анализе, характеризовались минимальной клонической фазой с последую-

щими стереотипными формами автоматического поведения, включающими оглушенность, клонус передних конечностей, подергивание вибрисс и хвост Штрауба. Животные, не проявлявшие эти формы поведения, считались защищенными.

Пример 1.

1.1. Исследование комбинаций с леветирацетамом.

Сначала каждое соединение тестировали индивидуально с дозой, которая демонстрировала минимальную активность в тесте со стимуляцией в 6 Гц 44 мА в момент ТРЕ каждого соединения. В дополнение к регистрации данных эффективности и токсичности для таких соединений отдельно или в комбинации, у каждой группы отбирали как образцы плазмы крови, так и головного мозга для фармакокинетики/фармакокинетического анализа. Не наблюдали никакого фармакокинетического взаимодействия, исходя из уровней соединений в образцах плазмы и головного мозга (данные не указаны).

1.2. Мышиная модель роговичного киндлинга.

У мышей электрическим током провоцировали припадки при помощи стимулов длительностью 3 с, 3 мА, 60 Гц, два раза в день посредством электродов на роговице до достижения критерия 5 последовательных эпилептических припадков на стадии 5, согласно Racine (Racine "Modification of seizure activity by electrical stimulation" II. motor seizure" Electroenceph Clin Neurophysiol 1972, 32, pp. 281-294). После достижения у мышей устойчивого состояния киндлинга вводили тестируемое соединение или инертное вещество и, в заранее определенный ТРЕ, каждому животному подавали электрический стимул, как указано выше. После стимуляции животных исследовали на предмет наличия или отсутствия судорожной активности по шкале Расина (0-5), где 5 указывает на наиболее высокую степень падения и подъема.

Итоговые данные для тестируемых по отдельности соединений представлены в табл. 1.

Таблица 1. Итоговые данные противосудорожных эффектов при остром приступе в модели со стимуляцией в 6 Гц при 32 мА и 44 мА для референсных соединений РАМ mGluR2 2-а и 25-а и LY-404039 после s.c. введения

Соед. №	ТРЕ (ч.)	ED ₅₀ (95% CI) мг/кг, s.c.		Балл эпилептического припадка (доза)
		32 мА	44 мА	Провоцирование припадков посредством корнеального киндлинга
Референсное соединение 25-а	1	7,7 (2,3-18,4)	1 час ТРЕ: 25,9 (15,5-33,7) 0,25 час ТРЕ: 29,1 (21,6-39,6)	n.t.
Референсное соединение 2-а	0,5	44,7 (23,4-80,5) 20,8 (10,0-31,7) 12,2 (8,4-17,4)	50% защита при 100 мг/кг 21 (17,9-27,4)	4,4 (100 мг/кг)
LY-404039	0,5	10,2 (3,62-12,4)	n.t.	3,1 (100 мг/кг)

ТРЕ означает время пикового эффекта, CI означает доверительный интервал, s.c. означает подкожно, p.o. означает перорально, n.t. означает не тестировали. ТРЕ определяли в тесте со стимуляцией 6 Гц, 32 мА. Эффекты, как правило, наблюдали для доз, которые не вызывали снижение при тесте вращающегося стержня. Для референсного соединения 2-а представлены отдельные значения повторных экспериментов. Для референсного соединения 25а для исследований со стимуляцией в 6 Гц (44 мА) использовали моменты времени как 0,25, так и 1 ч.

Пример 2. Исследования с референсными соединениями 25-а и 2-а.

2.1. Исследование комбинаций соед. № 25-а и леветирацетама.

Осуществляли независимые исследования дозозависимого эффекта в тесте со стимуляцией в 6 Гц, 44 мА, для обоих референсных соединений с целью определения значений ED₅₀ в ТРЕ 1 ч., i.p., для леветирацетама, так и для 1 ч., s.c. референсных соединений. Значение ED₅₀ для соед. № 25-а составляло 25,9 мг/кг, а для леветирацетама значение оценивали как равное примерно 345 мг/кг. Дозозависимый эффект

для леветирацетама повторялся при комбинированном введении 10 мг/кг соед. № 25-а (доза соед. № 25-а, которая в отдельности не защищала в модели со стимуляцией в 6 Гц, 44 мА). Комбинированное введение 10 мг/кг соед. № 25-а давало ED₅₀ для дозозависимого эффекта леветирацетама в 4,9 мг/кг (~70-кратное снижение по сравнению с леветирацетамом отдельно) и, что важно, обеспечивало полную защиту в модели эпилептического припадка при стимуляции в 6 Гц, 44 мА. Такие результаты позволяют предположить о положительном фармакодинамическом взаимодействии между соед. № 25-а и леветирацетамом в модели эпилептического припадка при стимуляции в 6 Гц.

Таблица 2. Определение времени достижения пикового эффекта для референсного соед. № 25-а в анализе со стимуляцией в 6 Гц (32 мА)

Доза (мг/кг, s.c.)	Время (ч.)	Число защищенных/число протестированных	Число имеющих двигательную недостаточность по результатам теста с вращающимся стержнем/число протестированных	Средние уровни соед. № 25-а (нг/мл) в плазме крови
10	0,25	2/4	0/4	10,983 (2,477)
	0,5	1/4	0/4	3,330
	1	1/4	1/4	700
	2	0/4	0/4	256
	4	0/4	0/4	40
20	0,25	4/4	0/4	4,095
	0,5	3/4	1/4	2,800
	1	4/4	1/4	1,765
	2	1/4	0/4	618
	4	1/4	1/4	28

В данном исследовании использовали две дозы, 10 и 20 мг/кг, в нескольких моментах времени (0,25-4 ч). Соединение проявило наибольшую степень защиты в анализе со стимуляцией в 6 Гц, от 0,25 до 1 ч, которая была наиболее выраженной при 20 мг/кг. Уровни соединения в плазме крови, как правило, соответствовали защите от поведенческого припадка. ТРЕ 0,25 ч. использовали для исследований со стимуляцией в 6 Гц (32 мА), при этом для исследований со стимуляцией в 6 Гц (44 мА) использовали моменты времени как 0,25, так и 1 ч. s.c. означает подкожный.

Средний уровень в плазме крови, показанный в круглых скобках (), рассчитывали с удалением статистического критерия для определения выбросов.

Таблица 3. Исследования дозозависимых эффектов для соед. № 25-а в анализе со стимуляцией в 6 Гц (32 и 44 мА^b)

Тест	Доза (мг/кг, s.c.)	Число защищенных/число протестированных	Число имеющих двигательную недостаточность по результатам теста с вращающимся стержнем/число протестированных	Средние уровни соед. № 25-а (нг/мл) в плазме крови
------	--------------------	---	---	--

6 Гц 32 мА	20	8/8	0/8	5,570
	15	3/8	0/8	1,201
	10	4/8	0/8	6,113
	5	4/8	0/8	2,558
	1	1/8	0/8	466
ED ₅₀ (95% CI): 7,7 мг/кг (от 2,3 до 18,4)				
6 Гц 44 мА	40	7/8	0/8	6,263
	30	3/8	0/8	7,220
	20	2/8	0/8	3,368
	10	0/8	0/8	4,345 (1,526)
	5	0/8	1/8	1,428
ED ₅₀ (95% CI): 29,1 мг/кг (от 21,6 до 39,6)				

CI означает доверительный интервал.

^aВремя достижения пикового эффекта в анализе со стимуляцией в 6 Гц, 32 мА, для соед. № 25-а определяли как соответствующий 0,25 ч. (см. табл. 1).

^bВремя достижения пикового эффекта в анализе со стимуляцией в 6 Гц, 44 мА, для соед. № 25-а было одинаковым для 0,25 ч и 1 ч; результаты для 1 ч подтверждали ED₅₀ (95% CI) 25,9 (15,5-33,7) (см. табл. 1 и 6).

Средний уровень в плазме крови, показанный в круглых скобках (), рассчитывали с удалением статистического критерия для определения выбросов.

Таблица 4. Исследования комбинаций для референсного соед. № 25-а с леветирацетамом (LEV) в анализе со стимуляцией в 6 Гц (44 мА)

Лекарственное средство	Доза (мг/кг, с.с.)	Число защищенных/число протестированных	Число имеющих двигательную недостаточность по результатам теста с вращающимся стержнем/число протестированных
LEV	200	2/8	0/8
	400	4/9	0/9
	800	10/12	0/12
ED ₅₀ (95% CI): 345,4 мг/кг (от 211,0 до 485,3)			
LEV + реф. соед. № 25-а, 10 мг/кг	200	8/8	1/8
	100	7/8	2/8
	50	5/8	1/8
	10	4/8	0/8
	1	4/8	1/8
ED ₅₀ (95% CI): 4,9 (0,0-14,2)			

Референсное соед. № 25-а (с.с), 10 мг/кг, протестированное в комбинации с LEV (i.p.).

Референсное соед. № 25-а, 10 мг/кг, не активно при отдельном введении.

2.2. Исследование комбинаций референсного соед. № 2-а и леветирацетама.

Осуществляли исследования дозозависимого эффекта в тестах со стимуляцией в 6 Гц, 32 мА и 44

мА, (табл. 9 ниже) и в тесте комбинаций с леветирацетамом (влияние соед. № 2-а на дозозависимый эффект LEV в табл. 10а и влияние LEV на дозозависимый эффект соед. № 2-а в табл. 10b ниже) таким же образом, как описано для исследований с референсным соед. № 25-а и леветирацетамом выше.

Таблица 5. Исследования дозозависимых эффектов для референсного соед. № 2-а в анализе со стимуляцией в 6 Гц (32 и 44 мА; TRE 0,5 ч)

Тест	Доза (мг/кг, s.c.)	Число защищенных/число протестированных	Число имеющих двигательную недостаточность по результатам теста с вращающимся стержнем/число протестированных
6Гц 32 мА	40	8/8	2/8
	20	6/8	3/8
	10	4/8	0/8
	5	0/8	0/8
	2,5	0/8	1/8
ED ₅₀ (95% CI): 12,2 мг/кг (от 8,4 до 17,4)			
6Гц 44 мА	40	8/8	4/8
	20	3/8	0/8
	15	3/8	0/8
	10	2/8	1/8
		0/8	1/8
		0/8	0/8
ED ₅₀ (95% CI): 21,0 мг/кг (от 17,9 до 27,4) TD ₅₀ : >40 мг/кг ^а			

Время достижения пикового эффекта 0,5 ч. Определяли в тесте со стимуляцией в 6 Гц, 32 мА (s.c), и использовали для исследований со стимуляцией в 6 Гц (32 и 44 мА).

^а40 мг/кг - 6 из суммарно 16 (комбинированные 32 мА и 44 мА) с недостаточностью.

Доза, выбранная для исследования комбинаций с LEV в 6 Гц (44 мА): референсное соед. № 2-а 10 мг/кг.

Таблица 6а. Исследования комбинаций для референсного соед. № 2-а с леветирацетамом (LEV) в анализе со стимуляцией в 6 Гц (44 мА). Комбинация 10 мг/кг референсного соед. № 2-а с разными дозами леветирацетама

Лекарственное средство	Доза (мг/кг)	Число защищенных/число протестированных	Число имеющих двигательную недостаточность по результатам теста с вращающимся стержнем/число протестированных
LEV	200	2/8	0/8
	400	4/9	0/9
	800	10/12	0/12
LEV ED ₅₀ (95% CI): 345,4 мг/кг (от 211,0 до 485,3)			
LEV + Реф. Соед. № 2-а 10 мг/кг ^а	200	6/8	1/8
	100	6/8	0/8
	50	6/8	0/8
	25	8/8	0/8
	12,5	5/8	0/8
	6,25	4/8	0/8
	3,125	3/8	1/8
	1,5625	0/8	0/8
LEV ED ₅₀ (95% CI): 9,6 мг/кг (1,7-21,9)			

^аРеференсное соед. № 2-а (s.c.) 10 мг/кг, тестировали в комбинации с LEV (i.p.).

Референсное соед. № 2-а, 10 мг/кг, неактивно при введении отдельно.

Дополнительные контрольные группы для LEV (низкая дозировка) тестировали при 25 и 6,25 мг/кг (1/8 и 0/6 защищенных соответственно).

Мыши, обработанные инертным веществом (0,5% метилцеллюлозой, i.p., (1 ч.)/20% HPBCD s.c. (0,5 ч.)) не демонстрировали защиту (0/8 защищены).

Таблица 6б. Исследования комбинаций для референсного соед. № 2-а с леветирацетамом (LEV) в анализе со стимуляцией в 6 Гц (44 мА). Комбинация 350 мг/кг леветирацетама с разными дозами референсного соед. № 2-а

Лекарственное средство	Доза (мг/кг)	Число защищенных/число протестированных	Число имеющих двигательную недостаточность по результатам теста с вращающимся стержнем/число протестированных
LEV (отдельно) ^a	350	3/8	0/8
LEV 350 мг/кг + реф. соед. № 2-а ^b	20	8/8	2/8
	10	7/8	1/8
	5	7/8	1/8
	2,5	5/8	0/8
	1,25	4/8	0/8
Предварительное значение ED ₅₀ для реф. соед. № 2-а (95% CI): 21,0 мг/кг (от 17,9 до 27,4) ED ₅₀ для комбинации LEV и реф. соед. № 2-а (95% CI): 1,5 мг/кг (0,1-2,7) ~14-кратное отклонение активности			

^aED₅₀ для LEV (представленное отдельно), предварительное определенное при стимуляции в 6 Гц (44 мА): 345 мг/кг.

^bРеференсное соед. № 2-а (s.c.) 10 мг/кг, тестировали в комбинации с LEV (i.p.).

Референсное соед. № 2-а, 10 мг/кг, не активно при введении отдельно.

Дополнительные контрольные группы для LEV (низкая дозировка) тестировали при 25 и 6,25 мг/кг (1/8 и 0/6 защищенных соответственно).

Мыши, обработанные инертным веществом (0,5% метилцеллюлозой, i.p., (1 ч)/20% HPBCD s.c. (0,5 ч.) не демонстрировали защиту (0/8 защищены).

При дозе 10 мг/кг, s.c, референсное соед. № 2-а повышало эффективность LEV, что приводило примерно к 35-кратному сдвигу ED₅₀. Это свидетельствовало о положительной фармакодинамической взаимосвязи (табл. 16). При дозе 350 мг/кг, s.c, LEV повышало эффективность референсного соед. № 2-а, что приводило примерно к 14-кратному сдвигу ED₅₀. Это свидетельствовало о положительной фармакодинамической взаимосвязи (табл. 6б).

Пример 3. Исследования с соединением LY404039 3.1.

Исследование комбинации с LY404039 и леветирацетамом LY-404039 тестировали отдельно и в комбинации с леветирацетамом в соответствии с процедурами, уже описанными в данном документе выше. Результаты исследований, проведенных с соединением LY-404039, приведены в табл. 7, 8.

Таблица 7. Исследования дозозависимых эффектов для LY404039 в анализе со стимуляцией в 6 Гц (32 и 44 мА). Время достижения пикового эффекта 0,5 ч определяли в тесте со стимуляцией в 6 Гц, 32 мА (s.c), и использовали для исследований со стимуляцией в 6 Гц (32 и 44 мА)

Тест	Доза (мг/кг, s.c.)	Число защищенных/число протестированных	Число имеющих двигательную недостаточность по результатам теста с вращающимся стержнем/число протестированных
6Гц 32 мА	40	8/8	1/8
	20	6/8	1/8
	10	5/8	0/8
	5	1/16	1/16
ED ₅₀ (95% CI): 10,9 мг/кг (от 7,8 до 15,9)			
6Гц 44 мА	40	7/8	2/8
	20	7/8	1/8
	10	3/8	1/8
	5	0/16	0/16
ED ₅₀ (95% CI): 14,1 мг/кг (от 10,0 до 20,6) TD ₅₀ : > 40 мг/кг ^a			

^a40 мг/кг - 3 из суммарно 16 (комбинированные 32 мА и 44 мА) с недостаточностью.

Примечание: не наблюдали активность после введения инертного вещества при 32 или 44 мА.
Доза, выбранная для исследований комбинаций с LEV в 6 Гц (44 мА): LY404039 5 мг/кг.

Таблица 8. Исследования комбинаций для LY404039 с леветирацетамом (LEV) в анализе со стимуляцией в 6 Гц (44 мА)

Лекарственное средство	Доза (мг/кг)	Число защищенных/число протестированных	Число имеющих двигательную недостаточность по результатам теста с вращающимся стержнем/число протестированных
LEV ^a	200	2/8	0/8
	400	4/9	0/9
	800	10/12	0/12
LEV ED ₅₀ (95% CI): 345,4 мг/кг (от 211,0 до 485,3)			
LEV + LY404039, 5 мг/кг ^b	200	8/8	0/8
	50	6/8	1/8
	20	6/8	2/8
	5	2/8	1/8
LEV ED ₅₀ (95% CI): 12,8 мг/кг (2,5 - 25,2)			

^aLEV отдельно показан ранее, подтверждающие дозы осуществляли в комбинации с референсным соед. № 2-а (см. предыдущую таблицу выше).

^bLY404039 (s.c), 5 мг/кг, протестированные в комбинации с LEV (i.p.); LY404039, 5 мг/кг, не было активным при введении отдельно.

Дополнительные контрольные группы для LEV (низкая дозировка) тестировали при 25 и 6,25 мг/кг (1/8 и 0/6 защищенных соответственно).

Мыши, обработанные инертным веществом (10% стерильная вода - NaCl; s.c, 0,5 ч. TPE и 0,5% MC, i.p., 1 ч TPE), не демонстрировали защиту или ухудшение при оценке способности удерживаться на вращающемся стержне.

При дозе 5 мг/кг LY404039 повышало эффективность LEV, что приводило примерно к 27-кратному сдвигу ED₅₀. Это свидетельствует о положительной фармакодинамической взаимосвязи.

Текущий набор данных указывает на то, что молекулы-агонисты mGlu2 обладали противосудорожной активностью в животной модели при стимуляции в 6 Гц. Кроме того, все протестированные молекулы демонстрировали синергетические эффекты с LEV. Что касается LY404039, агониста mGlu2/3, наблюдали активность в обоих тестах со стимуляцией в 6 Гц, а синергизм наблюдали при дозе в 3 раза меньше ED₅₀, определенной в модели со стимуляцией в 44 мА, который был неактивным при тестировании по отдельности.

Примеры возможного применения.

А) Доминантно-подчиненные отношения (DSR) у крыс в анализе *in vivo*.

Анализ DSR разделен на две модели: уменьшение мании в модели доминантного поведения (RDBM) и уменьшение депрессии в модели подчиненного поведения (RSBM). Модель RDBM, в которой доминантных животных обрабатывали тестируемым соединением, позволяет прогнозировать способность тестируемого соединения лечить манию. Модель RSBM, в которой подчиненных животных обрабатывали тестируемым соединением, позволяет прогнозировать способность тестируемого соединения лечить депрессию.

В данном анализе использовали самцов крыс линии Спраг-Дуули (от 140 до 160 г) из Charles River Laboratories, Уилмингтон, Массачусетс. Партии крыс получали с двухнедельными интервалами. Каждую партию подвергали пятисуточному карантину, однонедельному периоду акклиматизации и однонедельному процессу отбора, после которых следовала пятидневная обработка отобранных пар лекарственным средством или инертным веществом.

Крыс содержали в клетках по четыре особи на каждую. Доступ к пище ограничивали до одного часа в сутки после проведения тестирования с понедельника по четверг. После проведения тестирования в пятницу крысам обеспечивали свободный доступ к пище до повторного воздержания от пищи в воскресенье. На протяжении всех периодов времени крыс не лишали воды. Задействованные периоды лишения

пищи оказывали незначительный эффект на увеличение массы, поскольку средняя масса крыс к завершению исследования будет составлять приблизительно 300 г. В конце эксперимента крыс умерщвляли посредством декапитации, кровь, слитую из туловища, и головной мозг отбирали для экспериментов *in vitro* и измерений концентрации лекарственного средства.

Основное устройство для тестирования состояло из двух камер, соединенных лишь туннелем, настолько большим, чтобы позволить одной крысе проходить через него в конкретный момент времени. На дне, в средней части туннеля, размещали емкость с подслащенным молоком. Это основное устройство дублировали так, чтобы суммарно одновременно четыре пары крыс можно было регистрировать на видеокамеру. Камера могла распознавать крыс, меченных разными цветами. Так, головы крыс окрашивали с целью видеозаписи, красным цветом в одной клетке и желтым цветом в другой. Только одно животное в определенный момент времени может иметь свободный доступ к кормушке, но оба животных ежедневно могут пить молоко в течение пятиминутного периода. В течение ежедневных пятиминутных периодов время, проведенное в зоне кормушки каждой крысой, записывали программным обеспечением для видеозахвата и сохраняли в текстовый файл.

Тест начинали с рандомизированного разделения крыс на пары. Каждую крысу из пары помещали в противоположную камеру устройства для проведения теста. Записывали время, проведенное каждым животным в зоне кормушки. В течение первой недели (пяти суток) тестирования животных приучали к новой среде обитания. Доминирование присваивали животному с наивысшим показателем в течение второй недели тестирования при выполнении трех критериев. Во-первых, должно быть значимое различие (двусторонний *t*-критерий, $P < 0,05$) между средними ежедневными показателями питья у обоих животных. Во-вторых, показатель доминантного животного должен быть по меньшей мере на 25% выше, чем показатель подчиненного животного. В итоге, не должно быть "перемен" в течение недели отбора пар, при которых гипотетически подчиненная крыса опережала по показателю своего доминантного партнера в единичных случаях. В идеале в течение недели акклиматизации перемены будут минимальными. Только пары животных, которые соответствовали этим критериям, продолжали участие в исследовании.

Значимые отличия между временем, проведенном у кормушки доминантной и подчиненной крысами, определяли посредством ANOVA при помощи программного обеспечения GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., Сан-Диего, Калифорния) с последующей оценкой двусторонним *t*-критерием ($P < 0,05$). Проводили сравнения между группами обработки при помощи нормализованных значений уровня доминирования у животных в паре. Уровень доминирования представлял собой значение, с помощью которого измеряли социальные взаимоотношения между субъектами в паре. Уровень доминирования $(DL) = FTD - FTS$, где FTD является временем, проведенным у кормушки доминантными крысами, а FTS является временем, проведенным у кормушки подчиненными крысами. Нормализацию осуществляли в соответствии с формулой:

$$\text{уровень доминирования (неделя, } n \text{ в \%)} = (\text{уровень доминирования (неделя, } n)) / (\text{уровень доминирования (неделя 2)}).$$

Статистическую значимость различия уровня доминирования между контрольной группой (пары крыс, где как доминантных, так и подчиненных животных обрабатывали инертным веществом) и группой обработки (подчиненных крыс обрабатывали лекарственным средством, а доминантных крыс инертным веществом) определяли при помощи ANOVA с последующей оценкой *t*-критерием. Значение времени до начала действия на уровне 50% реакции (AOT-50) и минимальную, и максимальную реакцию на лекарственное средство с учетом уменьшения значения уровня доминирования рассчитывали при помощи анализа нелинейной регрессии (GraphPad Software, Inc., Сан-Диего, Калифорния). Для данных расчетов использовали нормализованные значения DL, где значения DL для недель обработки нормализовали в виде процентного значения второй недели (до обработки) такой пары в соответствии с приведенной выше формулой. При таких параметрах минимальная реакция (DL) указывала на положительную активность лекарственного средства, в соответствии с эффективностью, поскольку значения DL уменьшались, если реакция на лекарственное средство была положительной. В случае отрицательной реакции на лекарственное средство (нарастание выраженности симптомов) значения DL повышались. Если лекарственное средство не проявляло такую активность, тогда максимальная реакция не превышала 100%. Любое максимальное значение DL, значительно превышающее контрольное значение (приблизительно 100%), указывало на отрицательную активность лекарственного средства.

Леветирацетам и соединение-агонист mGluR2 (например, LY-404039) оценивали в крысиной модели RDBM в соответствии с процедурой, описанной более подробно ниже.

Группы доминантных крыс обрабатывали р.о. QD леветирацетамом 10 мг/кг и соединением-агонистом mGluR2 в разных концентрациях от примерно 0,05 мг/кг ($n \geq 3$), в количестве 0,5 мг/кг ($n \geq 3$), в количестве 2,5 мг/кг ($n > 3$), в количестве 5,0 мг/кг ($n \geq 3$) и в количестве 50,0 мг/кг ($n \geq 3$). Одну контрольную группу доминантных крыс с инертным веществом обрабатывали с использованием 0,5% метилцеллюлозы ($n \geq 3$), а вторую контрольную группу доминантных крыс обрабатывали *i.p.* QD вальпроатом натрия при 30 мг/кг ($n \geq 6$ после 2 исследований $n \geq 3$ каждая).

Все обработки проводили примерно за 1 ч до проведения тестирования. Все обработки начинали в субботу после второй недели тестирования (неделя отбора). Леветирацетам и соединение-агонист mGluR2 вводили перорально (p.o.).

Если доминантных животных обрабатывали леветирацетамом в дозе 10 мг/кг и соединением-агонистом mGluR2, то отличие между доминантными и подчиненными животными исчезало после первой или второй недели обработки в зависимости от дозировки. Аналогичным образом, если доминантных животных обрабатывали вальпроатом натрия, то отличие между доминантными и подчиненными крысами также исчезало после первой недели обработки. Могли наблюдать повышение терпимости у доминантных крыс, обработанных леветирацетамом и соединением-агонистом mGluR2 или вальпроатом натрия. Так, обработанные доминантные крысы разрешали своим подчиненным партнерам увеличить свое время пребывания у кормушки.

Для сравнения разных лекарственных средств и эффектов доз данные нормализовали к исходным значениям контрольной недели. Наиболее сильный эффект комбинации леветирацетама и соединения-агониста mGluR2 наблюдали в случае, когда было значительное различие значений уровня доминирования (DL) между крысами, обработанными инертным веществом и комбинацией, начиная со второй недели и продолжая на протяжении периода обработки до 5 недель. При сравнении животные (30 мг/кг), которых обрабатывали вальпроатом натрия, устойчиво демонстрировали пониженный уровень доминирования после второй недели обработки, при этом эффект увеличивался в последующие недели.

Для оценки времени до начала действия (АОТ) ежедневные средние значения времени, проведенного у кормушки, для пар доминантного и подчиненного животного наносили на график и рассчитывали значимые различия между этими двумя группами при помощи двустороннего t-критерия.

Для сравнения времени до начала действия (АОТ) между разными обработками время до начала действия оценивали с помощью графика нелинейной регрессии. Модель нелинейной регрессии давала график для каждого лекарственного средства, комбинации и ежедневных значений DL, нормализованных для дозы.

Эффекты леветирацетама и соединения-агониста mGluR2 в RDBM потенциально были зависимыми от дозы.

Согласно этому анализу комбинация леветирацетама и соединения-агониста mGluR2 потенциально уменьшала доминантное поведение, что указывало на то, что комбинация является активной в качестве противоманиакального средства.

В) Таблетки для перорального приема.

В качестве конкретного варианта осуществления композиции для перорального приема 100 мг ПАМ mGluR2/соединения-агониста mGluR2 составляли с достаточно мелкодисперсной лактозой с получением общего количества от 580 до 590 мг для заполнения твердой желатиновой капсулы размера O.

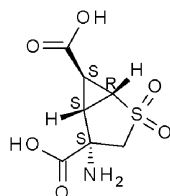
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинация для лечения или предупреждения эпилепсии и связанных с ней расстройств, невропатической боли, мигрени или устойчивой головной боли, и биполярных и связанных с ними расстройств, содержащая:

(а) лиганд белка синаптических везикул 2А ("SV2А"), выбранный из группы, состоящей из леветирацетама, бриварацетама и селетрацетама; и

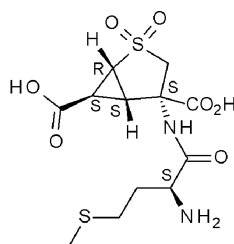
(б) ортостерический агонист метаботропного глутаматергического рецептора 2 подтипа, выбранный из:

1) LY-404039



или его соли или сольвата; и

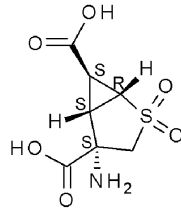
2) LY-2140023



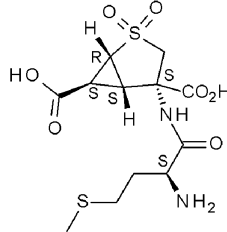
или его соли или сольвата.

2. Комбинация по п.1, где лиганд SV2A представляет собой леветирацетам или бриварацетам.
3. Комбинация по п.1 или 2, где ортостерический агонист метаботропного глутаматергического рецептора 2 подтипа представляет собой LY-404039.
4. Комбинация по п.1 или 2, где ортостерический агонист метаботропного глутаматергического рецептора 2 подтипа представляет собой LY-2140023.
5. Комбинация по п.1 или 2, где ортостерический агонист метаботропного глутаматергического рецептора 2 подтипа представляет собой моногидрат LY-2140023.
6. Фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию по любому из пп.1-5 и фармацевтически приемлемый носитель.
7. Способ получения фармацевтической композиции по п.6, где комбинацию по любому из пп.1-5 тщательно смешивают с фармацевтическим носителем.
8. Лекарственное средство, содержащее комбинацию лиганда SV2A и ортостерического агониста метаботропного глутаматергического рецептора 2 подтипа по любому из пп.1-5, для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении или предупреждении эпилепсии и связанных с ней расстройств, невропатической боли, мигрени или устойчивой головной боли, биполярных и связанных с ними расстройств.
9. Лекарственное средство по п.8, где лиганд SV2A и ортостерический агонист метаботропного глутаматергического рецептора 2 подтипа вводятся раздельно.
10. Применение комбинации по любому из пп.1-5 для получения лекарственного средства для лечения эпилепсии и связанных с ней расстройств, невропатической боли, мигрени или устойчивой головной боли, биполярных и связанных с ними расстройств.
11. Применение комбинации по любому из пп.1-5 для получения лекарственного средства для предупреждения эпилептогенеза.
12. Применение комбинации по любому из пп.1-5 для получения лекарственного средства для предупреждения эпилепсии и связанных с ней расстройств, невропатической боли, мигрени или устойчивой головной боли и биполярных и связанных с ними расстройств.
13. Применение по п.10, где лекарственное средство предназначено для лечения эпилепсии и связанных с ней расстройств.
14. Применение по п.13, где эпилепсия и связанные с ней расстройства выбраны из фокальных припадков с генерализацией или без нее, миоклонических припадков, первичных генерализованных тонико-клонических припадков и устойчивой к лечению или рефрактерной эпилепсии.
15. Применение по п.14, где первичные генерализованные тонико-клонические припадки происходят у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией.
16. Применение по п.14, где рефрактерная эпилепсия представляет собой рефрактерную парциальную эпилепсию или рефрактерную генерализованную эпилепсию.
17. Применение по п.13 в качестве нейропротектора.
18. Применение фармацевтической композиции по п.6 в качестве лекарственного средства для лечения эпилепсии и связанных с ней расстройств, невропатической боли, мигрени или устойчивой головной боли, биполярных и связанных с ними расстройств.
19. Применение фармацевтической композиции по п.6 в предупреждении эпилептогенеза.
20. Применение фармацевтической композиции по п.6 в предупреждении эпилепсии и связанных с ней расстройств, невропатической боли, мигрени или устойчивой головной боли и биполярных и связанных с ними расстройств.
21. Применение по п.18 в лечении или предупреждении эпилепсии и связанных с ней расстройств.
22. Применение по п.21 в качестве нейропротектора.
23. Способ лечения пациента с эпилепсией или связанными с ней расстройствами, невропатической болью, мигренью или устойчивой головной болью, или биполярными и связанными с ними расстройствами, включающий введение ортостерического агониста метаботропного глутаматергического рецептора 2 подтипа и лиганда SV2A, выбранного из группы, состоящей из леветирацетама, бриварацетама и селетрацетама, где ортостерический агонист метаботропного глутаматергического рецептора 2 подтипа выбран из:

1) LY-404039



или его соли или сольвата; и
2) LY-2140023



или его соли или сольвата.

24. Способ по п.23, где лиганд SV2A представляет собой леветирацетам.

25. Способ по п.23, где лиганд SV2A представляет собой бриварацетам.

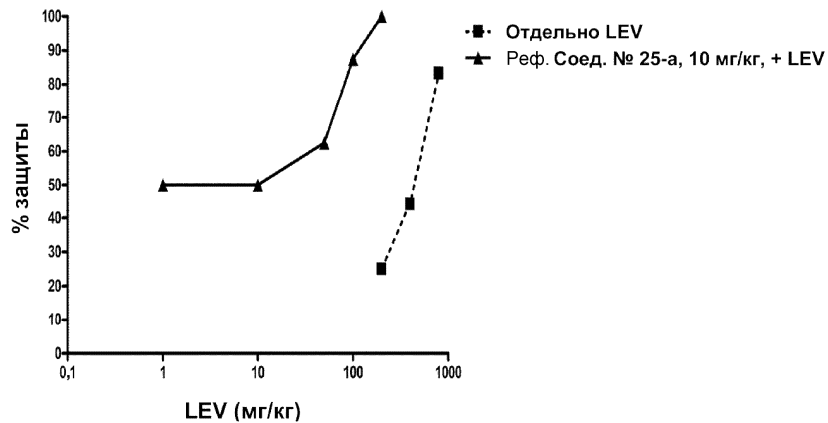
26. Способ по любому из пп.23-25, где расстройство представляет собой эпилепсию, в частности, эпилепсию, устойчивую к лечению.

27. Способ по любому из пп.23-25, где эпилепсия и связанное с ней расстройство представляет собой фокальные припадки.

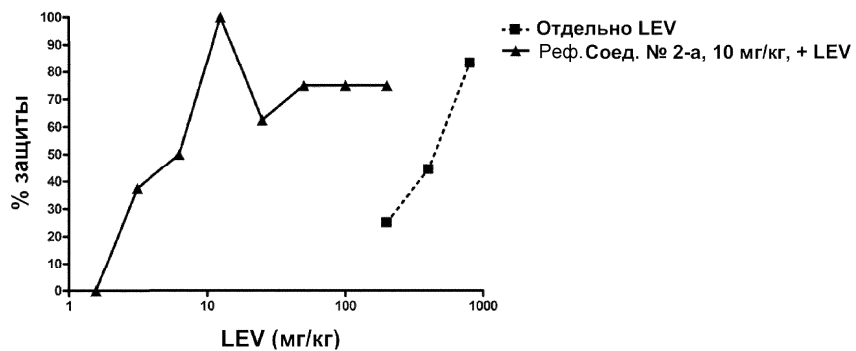
28. Способ по любому из пп.23-27, где ортостерический агонист соединения mGluR2 и лиганд SV2A вводят одновременно.

29. Способ по любому из пп.23-27, где ортостерический агонист соединения mGluR2 и лиганд SV2A вводят одновременно посредством отдельных лекарственных форм.

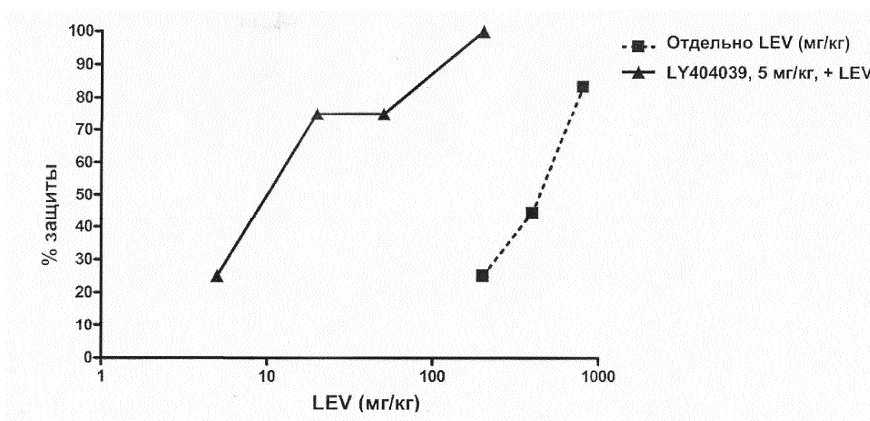
30. Способ по любому из пп.23-27, где ортостерический агонист соединения mGluR2 и лиганд SV2A вводят раздельно, в разные моменты времени в течение курса терапии.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

