

Область изобретения

Настоящая заявка на патент заявляет приоритет заявки на патент США, серийный номер 60/219657, поданной 21 июля 2000 г., которая, тем самым, включается в качестве ссылки.

Настоящее изобретение относится к способу применения энантиомера карбамата для предотвращения или лечения невропатической боли и гистаминовой головной боли и головной боли, связанной с мигренью. Более конкретно, настоящее изобретение относится к способу применения энантиомера галогенированного 2-фенил-1,2-этандиол монокарбамата, по существу свободного от других энантиомеров, для предотвращения или лечения невропатической боли и гистаминовой головной боли и головной боли, связанной с мигренью.

Предпосылки изобретения

Существует потребность в лекарственных средствах для лечения состояний, сгруппированных под общим названием невропатическая боль.

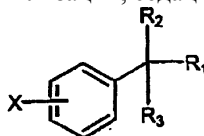
Невропатическая боль определяется как боль, вызываемая патологией соматосенсорных функций в периферической или центральной нервной системе, и включает в себя болезненную диабетическую периферическую невропатию, постгерпетическую невралгию, невралгию тройничного нерва, боль после инсульта, боль, связанную с рассеянным склерозом, боль, связанную с невропатиями, такими как идиопатическая или посттравматическая невропатия и мононеврит, невропатическую боль, связанную с ВИЧ, невропатическую боль, связанную с раком, невропатическую боль, связанную с каналом запястья, боль, связанную с повреждением спинного мозга, сложный синдром местной боли, невропатическую боль, связанную с фибромиалгией, боль в пояснице и в шее, рефлексную симпатическую дистрофию, синдром фантомной боли и другие болевые синдромы, связанные с хроническими и астеническими состояниями.

Гистаминовая головная боль (также называемая синдромом Редера, гистаминовой цефалгией и сфенопалатиновой невралгией), характеризуется серией коротких приступов боли за глазами, почти каждый день, в течение относительно короткого периода времени (например, в течение 4-8 недель) с последующим периодом без боли. Головная боль типа мигрени также представляет собой периодически повторяющееся расстройство, которое может быть связано с пароксизмальной болью, тошнотой и светобоязнью. Головные боли типа мигреней включают в себя, но не ограничиваются этим, классическую мигрень (мигрень с аурой: связанную с предваряющими сенсорными, моторными или визуальными симптомами) и обычную мигрень (мигрень без ауры). Гистаминовая головная боль и головная боль, связанная с мигренью, также являются клиническими показаниями с неудовлетворенной потребностью в лекарственных средствах.

Невропатическая боль, мигрень и гистаминовая головная боль, все они связываются с изменениями в возбудимости нейронов (Mulleners W.M., et al. Visual Cortex Excitability in Migraine With and Without Aura, Headache, 2001, Jun, 41(6), 565-572; Aurora S.K., et al. The occipital cortex is hyperexcitable in migraine: experimental evidence, Headache, 1999, Jul-Aug, 39(7), 469-76; Brau M.E., et al. Effect of drugs used for neuropathic pain management on tetrodotoxin-resistant Na(+) currents in rat sensory neurons, Anesthesiology, 2001, Jan, 94(1), 137-44; Siddall P.J. и Loeser J.D., Pain following spinal cord injury. Spinal Cord, 2001, Feb, 39(2), 63-73; Kontinen V.K., et al., Electrophysiologic evidence for increased endogenous gabaergic, but not glycinergic inhibitory tone in the rat spinal nerve ligation model of neuropathy, Anesthesiology, 2001, Feb, 94(2), 333-9). Различные противоэpileптические лекарственные средства (AED), которые стабилизируют возбудимость нейронов, являются эффективными при невропатической боли и гистаминовой головной боли и головной боли, связанной с мигренью (Delvaux V. и Schoenen J., New generation anti-epileptics for facial pain and headache. Acta Neurol. Belg., 2001, Mar, 101(1), 42-46; Johannessen C.U., Mechanisms of action of valproate: a commentary, Neurchem. Int., 2000, Aug-Sep, 37(2-3), 103-110 and Magnus L., Nonepileptic uses of gabapentin. Epilepsia, 1999, 40 Suppl. 6, S66-72).

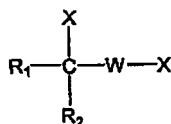
Невропатическая боль и гистаминовая головная боль и головная боль, связанная с мигренью, представляют собой широко распространенные состояния, которые вызывают страдания.

Замещенные фенилалкилкарбаматные соединения описаны в патенте США № 3265728, Bossinger, et al. (включается в качестве ссылки) в качестве пригодных для использования при лечении центральной нервной системы, имеющих свойства транквилизации, седации и мышечной релаксации, формулы

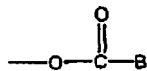


где R₁ представляет собой либо карбамат, либо алкил карбамат, содержащий от 1 до 3 атомов углерода в алкильной группе; R₂ представляет собой либо водород, гидрокси, алкил, либо гидроксиалкил, содержащий от 1 до 2 атомов углерода; R₃ представляет собой либо водород, либо алкил, содержащий от 1 до 2 атомов углерода; и X может представлять собой галоген, метил, метокси, фенил, нитро или амино.

Способ индуцирования успокоения и мышечной релаксации с помощью карбаматов описан в патенте США № 3313692, Bossinger, et al. (включается в качестве ссылки), путем введения соединения формулы

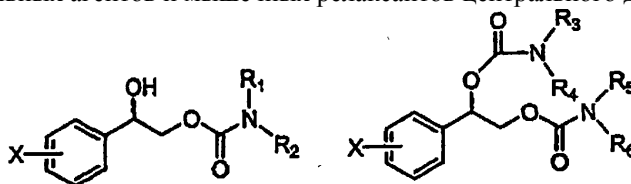


в которой W представляет собой алифатический радикал, содержащий меньше чем 4 атома углерода, где R₁ представляет собой ароматический радикал, R₂ представляет собой водород или алкильный радикал, содержащий меньше чем 4 атома углерода, и X представляет собой водород, или гидроксильный, или алкокси и алкильные радикалы, содержащие меньше чем 4 атома углерода, или радикал



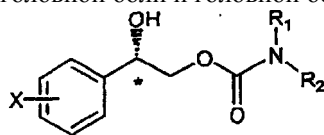
в котором B представляет собой органический аминный радикал группы, состоящей из гетероциклических, уреидо и гидразино радикалов и радикала -N(R₃)₂, где R₃ представляет собой водород или алкильный радикал, содержащий меньше чем 4 атома углерода.

Оптически чистые формы галогензамещенных 2-фенил-1,2-этандиол монокарбаматов и дикарбаматов также были описаны в патенте США № 6103759 Choi, et al. (включается в качестве ссылки), в качестве эффективных при лечении и предотвращении расстройств центральной нервной системы, включая конвульсии, эпилепсию, инсульт и мышечный спазм, и в качестве пригодных для использования при лечении заболеваний центральной нервной системы, в частности в качестве антиконвульсантов, антиэпилептиков, нейропротективных агентов и мышечных релаксантов центрального действия, формулы



где один энантиомер преобладает и, где фенильное кольцо является замещенным от одного до пяти заместителями X, которые представляют из себя атомы галогена, выбранные из атомов фтора, хлора, брома или йода, и R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ являются, каждый, выбранными из водорода и алкильных групп с прямой или разветвленной цепью, с 1-4 атомами углерода, необязательно замещенных фенильной группой, с заместителями, выбранными из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила, алкокси, амина, нитро и циано. Описаны чистые энантиомерные формы и энантиомерные смеси, где один из энантиомеров преобладает в смеси, для соединений, представленных формулами, приведенными выше; предпочтительно, один из энантиомеров преобладает до степени примерно 90% или более; и наиболее предпочтительно, примерно 98% или более.

Энантиомер галогензамещенный 2-фенил-1,2-этандиол монокарбамата формулы (I), по существу не содержащий других энантиомеров, или энантиомерная смесь, где энантиомер формулы (I) преобладает, не были описаны ранее в качестве пригодных для использования, для предотвращения или лечения невропатической боли или гистаминовой головной боли и головной боли, связанной с мигренью.



Формула (I)

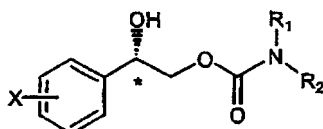
Недавние преклинические исследования продемонстрировали незамеченные ранее фармакологические свойства, которые доказывают, что энантиомер монокарбамата формулы (I), по существу свободный от других энантиомеров, или энантиомерная смесь, где энантиомер формулы (I) преобладает, являются пригодными для использования при предотвращении или лечении невропатической боли и гистаминовой головной боли и головной боли, связанной с мигренью. Следовательно, целью настоящего изобретения является разработка способа использования энантиомера монокарбамата формулы (I), по существу свободного от других энантиомеров, или энантиомерной смеси, где энантиомер формулы (I) преобладает, для предотвращения или лечения невропатической боли и гистаминовой головной боли и головной боли, связанной с мигренью.

Краткое описание чертежей

Чертеж демонстрирует максимальный процент возможного воздействия (% MPE) как функцию от дозы в модели Chung для энантиомера формулы (I), по существу свободного от других энантиомеров.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способу предотвращения или лечения невропатической боли и гистаминовой головной боли и головной боли, связанной с мигренью, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества энантиомера формулы (I), по существу не содержащего других энантиомеров:



Формула (I)

где фенил замещен от одного до пяти заместителями X, которые представляют из себя атомы галогена, независимо выбранные из группы, состоящей из фтора, хлора, брома и йода; и,

R₁ и R₂ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄алкила; где C₁-C₄алкил необязательно замещен фенилом (где фенил необязательно замещен заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, amino, нитро и циано).

Воплощения настоящего изобретения включают способ предотвращения или лечения невропатической боли, где невропатическая боль возникает из-за хронических или астенических состояний, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и энантиомер формулы (I), по существу свободный от других энантиомеров, или энантиомерную смесь, где энантиомер формулы (I) преобладает.

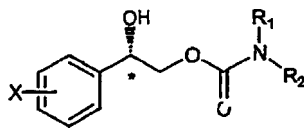
Воплощения настоящего изобретения включают способ предотвращения или лечения гистаминовой головной боли и боли, связанной с мигренью, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и энантиомер формулы (I), свободный от других энантиомеров, или энантиомерную смесь, где энантиомер формулы (I) преобладает.

Воплощения этого способа включают использование энантиомера формулы (I), по существу не содержащего других энантиомеров, или энантиомерной смеси, где энантиомер формулы (I) преобладает, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для предотвращения или лечения невропатической боли и гистаминовой головной боли и головной боли, связанной с мигренью, у субъекта, нуждающегося в этом.

Воплощения способа включают использование энантиомера формулы (I), по существу не содержащего других энантиомеров, или энантиомерной смеси, где энантиомер формулы (I) преобладает. Для энантиомерной смеси, где энантиомер формулы (I) преобладает, предпочтительно, энантиомер формулы (I) преобладает до степени примерно 90% или более. Более предпочтительно, энантиомер формулы (I) преобладает до степени примерно 98% или более.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способу предотвращения или лечения невропатической боли и гистаминовой головной боли и головной боли, связанной с мигренью, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества энантиомера формулы (I), по существу, свободного от других энантиомеров



Формула (I)

где фенил замещен от одного до пяти заместителями X, которые представляют из себя атомы галогена, независимо выбранные из группы, состоящей из фтора, хлора, брома и йода; и,

R₁ и R₂ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄алкила; где C₁-C₄алкил необязательно замещен фенилом (где фенил необязательно замещен заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, amino, нитро и циано).

Настоящий способ включает использование энантиомера формулы (I), по существу свободного от энантиомеров, где X представляет собой хлор; предпочтительно, X является заместителем в орто-положении фенильного кольца.

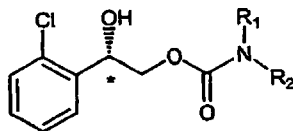
Настоящий способ также включает использование энантиомера формулы (I), по существу свободного от других энантиомеров, где R₁ и R₂ предпочтительно выбраны из водорода.

Воплощение настоящего способа включает использование энантиомера формулы (I), по существу свободного от других энантиомеров, или энантиомерной смеси, где энантиомер формулы (I) преобладает, где X представляет собой хлор; предпочтительно, X является заместителем в орто-положении фенильного кольца.

Настоящий способ также включает использование энантиомера формулы (I), по существу свободного от других энантиомеров, или энантиомерной смеси, где энантиомер формулы (I) преобладает, где R₁ и R₂ предпочтительно выбраны из водорода.

Для энантиомерной смеси, где энантиомер формулы (I) преобладает, предпочтительно энантиомер формулы (I) преобладает до степени примерно 90% или более. Более предпочтительно энантиомер формулы (I) преобладает до степени примерно 98% или более.

Воплощение настоящего способа включает способ предотвращения или лечения невропатической боли и гистаминовой головной боли и головной боли, связанной с мигренью, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества энантиомера формулы (Ia), по существу свободного от других энантиомеров, или энантиомерной смеси, где энантиомер формулы (Ia) преобладает



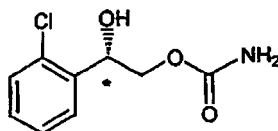
Формула (Ia)

где R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 алкила; где C_1 - C_4 алкил необязательно замещен фенилом (где фенил необязательно замещен заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, amino, нитро и циано).

Настоящий способ также включает использование энантиомера формулы (Ia), по существу свободного от других энантиомеров, или энантиомерной смеси, где энантиомер формулы (Ia) преобладает; и где R_1 и R_2 предпочтительно выбраны из водорода.

Для энантиомерной смеси, где энантиомер формулы (Ia) преобладает, предпочтительно энантиомер формулы (Ia) преобладает до степени примерно 90% или более. Более предпочтительно энантиомер формулы (Ia) преобладает до степени примерно 98% или более.

Воплощение настоящего способа включает способ предотвращения или лечения невропатической боли и гистаминовой головной боли и головной боли, связанной с мигренью, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества энантиомера формулы (Ib), по существу свободного от других энантиомеров, или энантиомерной смеси, где энантиомер формулы (Ib) преобладает



Формула (Ib)

Для энантиомерной смеси, где энантиомер формулы (Ib) преобладает, предпочтительно энантиомер формулы (Ib) преобладает до степени примерно 90% или более. Более предпочтительно энантиомер формулы (Ib) преобладает до степени примерно 98% или более.

Другие кристаллические формы энантиомера формулы (I), по существу свободные от других энантиомеров, могут существовать, и как таковые, они, как предполагается, должны быть включены в настоящее изобретение.

Для специалиста в данной области является очевидным, что соединения по настоящему изобретению присутствуют в виде энантиомеров и их энантиомерных смесей. Энантиомер карбамата, выбранный из группы, состоящей из соединений формулы (I), формулы (Ia) и формулы (Ib), по существу свободный от других энантиомеров, содержит асимметричный хиральный атом углерода в бензильном положении, который представляет собой алифатический углерод, соседний к фенильному кольцу (представленный звездочкой в структурных формулах).

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены, как описано в упоминаемом ранее патенте Bossinger'728 (включенном в качестве ссылки), патенте Bossinger'692 (включенном в качестве ссылки) и в патенте Choi'759 (включенном в качестве ссылки).

Предполагается, что определение любого заместителя или переменного, в данном положении, в молекуле является независимым от его определений где-либо в других местах этой же молекулы. Можно понять, что заместители и расположения заместителей в соединениях по настоящему изобретению могут быть выбраны специалистом в данной области для создания соединений, которые являются химически стабильными и которые легко могут быть синтезированы с помощью методик, известных в данной области, а также с помощью способов, приведенных в описании.

Настоящее изобретение предлагает способ предотвращения или лечения невропатической боли и гистаминовой головной боли и головной боли, связанной с мигренью, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества энантиомера формулы (I), по существу свободного от других энантиомеров, или энантиомерной смеси, где энантиомер формулы (I) преобладает.

Воплощение настоящего изобретения включает способ предотвращения или лечения невропатической боли, возникающей при хронических или астенических состояниях, у субъекта, нуждающегося в этом. Хронические или астенические состояния, которые приводят к невропатической боли, включают, но не ограничиваются этим, болезненную диабетическую периферическую невропатию, постгерпетическую невралгию, невралгию тройничного нерва, боль после инсульта, боль, связанную с рассеянным склерозом, боль, связанную с невропатиями, такими как идиопатическая или посттравматическая невро-

патия и мононеврит, невропатическую боль, связанную с ВИЧ, невропатическую боль, связанную с раком, невропатическую боль, связанную с каналом запястья, боль, связанную с повреждением спинного мозга, сложный синдром местной боли, невропатическую боль, связанную с фибромиалгией, боль в пояснице и в шее, рефлексную симпатическую дистрофию, синдром фантомной боли и другие болевые синдромы, связанные с хроническими и астеническими состояниями.

Воплощение настоящего изобретения также включает способ предотвращения или лечения гистаминовой головной боли и головной боли, связанной с мигренью, у субъекта, нуждающегося в этом. Боль, связанная с гистаминовой головной болью, характеризуется серией коротких приступов, почти каждый день, в течение относительно короткого периода времени с последующим интервалом без болей. Головная боль, связанная с мигренью, характеризуется ослепляющей болью, тошнотой, светобоязнью и повторением через регулярные интервалы и включает, но не ограничивается этим, головную боль, связанную с классической мигренью (мигрень с аурой), и головную боль, связанную с обычной мигренью (мигрень без ауры).

Воплощение настоящего изобретения также включает способ замедления или задержки развития невропатической боли и гистаминовой головной боли и головной боли, связанной с мигренью, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества энантиомера формулы (I), по существу способного от других энантиомеров, или энантиомерной смеси, где энантиомер формулы (I) преобладает.

Термин "замедление или задержка развития" невропатической боли и гистаминовой головной боли и головной боли, связанной с мигренью, как подразумевается, включает сведение к минимуму тяжести, продолжительности и частоты клинических проявлений, связанных с невропатической болью и гистаминовой головной болью, и с головной болью, связанной с мигренью, у субъекта.

Пример способа по настоящему изобретению включает введение субъекту терапевтически эффективного количества энантиомера формулы (I), по существу свободного от других энантиомеров, или энантиомерной смеси, где энантиомер формулы (I) преобладает, в фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и энантиомер формулы (I), по существу свободный от других энантиомеров, или энантиомерную смесь, где энантиомер формулы (I) преобладает. Способ по настоящему изобретению также включает использование энантиомера формулы (I), по существу свободного от других энантиомеров, энантиомерной смеси, где энантиомер формулы (I) преобладает, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для предотвращения или лечения невропатической боли и гистаминовой головной боли и головной боли, связанной с мигренью.

Другой пример способа по настоящему изобретению включает введение субъекту терапевтически эффективного количества энантиомера формулы (I), по существу свободного от других энантиомеров, или энантиомерной смеси, где энантиомер формулы (I) преобладает, или их фармацевтической композиции, в сочетании с одним или несколькими агентами, пригодными для использования при предотвращении или лечении невропатической боли и гистаминовой головной боли и головной боли, связанной с мигренью.

Энантиомер формулы (I), по существу свободный от других энантиомеров, или энантиомерная смесь, где энантиомер формулы (I) преобладает, или их фармацевтическая композиция может вводиться с помощью любого обычного способа введения, включая, но не ограничиваясь этим, пероральный, легочный, внутрибрюшинный (ip), внутривенный (iv), внутримышечный (im), подкожный (sc), чрезкожный, буккальный, назальный, сублингвальный, глазной, ректальный и вагинальный. Кроме того, введение непосредственно в нервную систему может включать не ограничиваясь этим, интрацеребральный, интравентрикулярный, интрацеребровентрикулярный, подоболочечный (интратекальный), интракостеральный, интраспинальный или периспинальный способы введения, путем доставки через внутримозговые или внутрипозвоночные иглы или катетеры, с устройствами для прокачки или без них. Специалист в данной области легко увидит, что любая доза или частота введения, которая обеспечивает описанный терапевтический эффект, является пригодной для использования в настоящем изобретении.

Терапевтически эффективное количество энантиомера формулы (I), по существу свободного от других энантиомеров, или энантиомерной смеси, где энантиомер формулы (I) преобладает, или их фармацевтической композиции, может составлять от около 0,01 до около 100 мг/кг/доза. Предпочтительно терапевтически эффективное количество может составлять от около 0,01 до около 25 мг/кг/доза. Более предпочтительно терапевтически эффективное количество может составлять от около 0,01 до около 10 мг/кг/доза. Наиболее предпочтительно терапевтически эффективное количество может составлять от около 0,01 до около 5 мг/кг/доза. По этой причине терапевтически эффективное количество активного ингредиента, содержащегося в единичной стандартной дозировке (например, таблетке, капсуле, порошке, инъекции, суппозитории, чайной ложке и тому подобное), может составлять от около 1 до около 7000 мг/день, например, для субъекта, имеющего среднюю массу 70 кг.

Дозировки, тем не менее, могут изменяться в зависимости от потребностей субъектов (включая факторы, связанные с конкретным субъектом, подвергающимся лечению, включая возраст, массу и диету субъекта, силу действия препарата, развитие болезненного состояния, и способ и время введения).

Оптимальные дозы, которые должны вводиться, легко могут быть определены специалистом в данной области, и приведут к необходимости подбирать дозу на соответствующем терапевтическом уровне. Может быть использовано либо ежедневное введение, либо постпериодическая дозировка. Предпочтительно, энантиомер формулы (I), по существу свободный от других энантиомеров, или энантиомерная смесь, где энантиомер формулы (I) преобладает, или их фармацевтическая композиция вводится перорально или парентерально. Более предпочтительно, энантиомер формулы (I), по существу свободный от других энантиомеров, или энантиомерная смесь, где энантиомер формулы (I) преобладает, или их фармацевтическая композиция вводится перорально.

В соответствии со способами по настоящему изобретению, энантиомер формулы (I), по существу свободный от других энантиомеров, или энантиомерная смесь, где энантиомер формулы (I) преобладает, или их фармацевтическая композиция, описываемая здесь, могут вводиться по отдельности в различные моменты времени, во время курса терапии или одновременно с ним, в разделенных сочетанных или в единичных сочетанных формах. Преимущественно энантиомер формулы (I), по существу свободный от других энантиомеров, или энантиомерная смесь, где энантиомер формулы (I) преобладает, или их фармацевтическая композиция может вводиться в виде единичной ежедневной дозы, или общая дневная доза может вводиться путем непрерывной доставки или в разделенных дозах, два, три или четыре раза в день. Настоящее изобретение по этой причине должно рассматриваться как охватывающее все такие способы и режимы одновременного или чередующегося лечения, и термин "введение" должен интерпретироваться соответствующим образом.

Термин "субъект", как он здесь используется, относится к животному, предпочтительно к млекопитающему, наиболее предпочтительно к человеку, который является объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

Термин "терапевтически эффективное количество", как он здесь используется, означает количество активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологическую или медицинскую реакцию в системе тканей (предпочтительно животного, более предпочтительно млекопитающего, наиболее предпочтительно человека), которая рассматривается исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиницистом, которое включает ослабление симптомов заболевания или расстройства, которое подвергается лечению.

Как он здесь используется, термин "композиция" предназначен для обозначения продукта, содержащего определенные ингредиенты в определенных количествах, а также обозначает любой продукт, который получают, прямо или косвенно, благодаря сочетаниям определенных ингредиентов в определенных количествах.

Для получения фармацевтической композиции по настоящему изобретению энантиомер формулы (I), по существу свободный от других энантиомеров, или энантиомерная смесь, где энантиомер формулы (I) преобладает, в качестве активного ингредиента тщательно смешивается с фармацевтическим носителем в соответствии с обычными фармацевтическими методиками смешивания, этот носитель может принимать разнообразные формы, в зависимости от формы препарата, требуемого для ведения (например, пероральная или парентеральная). Пригодные для использования фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области. Описания некоторых из этих фармацевтически приемлемых носителей можно найти в *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, published by the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain.

Способы приготовления фармацевтических композиций описаны в многочисленных публикациях, таких как *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Second Edition. Revised and Expanded. Volumes 1-3*, edited by Lieberman et al.; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications. Volumes 1-2*, edited by Avis et al.; и *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems. Volumes 1-2*, edited by Lieberman et al.; published by Marcel Dekker, Inc.

Предпочтительно фармацевтическая композиция представляет собой стандартную единичную дозированную форму, такую как таблетка, пилюля, капсула, каллета, капсула из геля, лепешка, гранула, порошок, стерильный парентеральный раствор или суспензия, отмеряемый аэрозоль или жидкий спрей, капли, ампула, устройство для самостоятельных инъекций или суппозитории для введения с помощью пероральных, интраназальных, сублингвальных, внутриглазных, чрескожных, парентеральных, ректальных, вагинальных, ингаляционных или инфузионных средств. Альтернативно, композиция может быть представлена в форме, пригодной для введения раз в неделю или раз в месяц, может быть приспособлена для создания препарата, предназначенного для внутримышечной инъекции.

При приготовлении фармацевтической композиции, имеющей твердую дозированную форму, для перорального введения, такую как таблетка, пилюля, капсула, прессованная капсула, капсула из геля, лепешка, гранула или порошок (каждый из которых включает в себя препараты с непосредственным высвобождением, с высвобождением по заданному временному графику и препараты с замедленным высвобождением), соответствующие носители и добавки включают, но не ограничиваются этим, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие агенты, связующие агенты, агенты для облегчения скольжения, разрыхляющие агенты и тому подобное. Если это желательно, таблетки могут быть покрыты сахаром, покрыты желатином, покрыты пленкой или энтеросомобильным покрытием с помощью стандартных методик.

Для приготовления твердой дозированной формы, главный активный ингредиент смешивается с фармацевтическим носителем (например, с обычными при таблетировании ингредиентами, такими как разбавители, связующие агенты, адгезивы, разрыхляющие агенты, смазывающие агенты, агенты для предотвращения слипания и агенты для облегчения скольжения). Подсластители и отдушки могут быть добавлены к жевательным твердым дозированным формам для облегчения потребления пероральной дозированной формы. В дополнение к этому, красители и покрытия могут быть добавлены или нанесены на твердую дозированную форму для облегчения идентификации лекарственного средства или для эстетических целей. Эти носители приготавливаются вместе с фармацевтически активным веществом для создания точной соответствующей дозы фармацевтически активного вещества с любым профилем терапевтического высвобождения.

При приготовлении фармацевтической композиции, имеющей жидкую дозированную форму, для перорального, местного и парентерального введения, могут быть использованы любые обычные фармацевтические среды или разбавители. Таким образом, для жидких единичных дозированных форм, таких как суспензии (то есть, коллоиды, эмульсии и дисперсии) и растворы, могут быть использованы соответствующие носители и добавки, которые включают в себя, но не ограничиваются этим, фармацевтически приемлемые смачивающие агенты, диспергирующие агенты, агенты, вызывающие флокуляцию, загустители, агенты для контроля pH (т.е. буферы), осмотические агенты, подкрашивающие агенты, отдушки, ароматизаторы, консерванты (т.е. для контроля роста микробов и тому подобное) и жидкий носитель. Не все из компонентов, перечисленных выше, потребуются для каждой жидкой дозированной формы. Жидкие формы, в которые новые композиции по настоящему изобретению могут быть включены для введения, перорально или путем инъекции, включают, но не ограничиваются этим, водные растворы, соответствующим образом ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии со съедобными маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или ореховое масло, а также эликсиры и сходные с ними фармацевтические носители.

Биологические экспериментальные примеры

Активность энантиомера формулы (I), по существу свободного от других энантиомеров, для использования при лечении невропатической боли оценивается в следующих экспериментальных примерах, как предполагается, в виде иллюстрации, но не ограничения настоящего изобретения.

Процедура исследования активности энантиомера формулы (I), по существу не содержащего других энантиомеров, против аллодинии представляет собой процедуру для измерения аллодинии, впервые использованную в модели Chung (Kim S.H. and Chung J.M., An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segments Spinal Nerve Ligation in the Rat, Pain, 1992, 50, 355-363).

Пример 1. Оценка активности против аллодинии (зонды фон Фрея, применяемые вручную).

Животные.

Не имеющие патогенов самцы крыс-альбиносов Sprague-Dawley, 200 г, покупают у Harlan Industries (Indianapolis, IN) и содержат при 12-часовом цикле свет/темнота (свет включается в 06:00) в помещении с контролируемым климатом, с кормом и водой, доступными *ad libitum*, до момента исследования, с прекращением кормежки за 18 ч перед исследованием.

Хирургическая процедура и измерение аллодинии.

Крысы анестезируются с помощью изофлюрановой ингаляционной анестезии. Левый поясничный спинальный нерв на уровне L5 туго перевязывается (шелковая нить 4-0) от дистального до дорсального корневого ганглия и перед входом в седалищный нерв, как описывается у Kim и Chung. Разрезы закрывают, и крысам дают возможность восстановиться при условиях, описанных выше. Эта процедура приводит к механической аллодинии левой задней лапы. Ложная операция, если она производится, состоит из подобной же хирургической процедуры, в которой отсутствует только финальное перевязывание спинального нерва. Механическая (тактильная) аллодиния оценивается путем регистрации давления, при котором подвергающаяся воздействию лапа (ипсилатеральная по отношению к месту повреждения нерва) отдергивается из-под постепенно изменяемого стимула (нити фон Фрея, в диапазоне от 4,0 до 148,1 мН), прилагаемого вручную, перпендикулярно к поверхности подошвы лапы (между подушечками) сквозь клетки для наблюдений из проволоочной сетки. Порог отдергивания лапы (PWT) определяется путем последовательного увеличения и уменьшения силы стимула и анализа данных по отдергиванию, используя непараметрическую оценку Диксона, как описано у Chaplan et al. (Chaplan S.R., Bach F.W., Pogrel J.W., Chung J.M. and Yaksh T.L., Quantitative Assessment of Tactile Allodynia in the Rat Paw, J. Neurosci. Meth., 1994, 53, 55-63). Нормальные крысы, крысы после ложной операции и противоположная лапа у крыс, перевязанных у L5, выдерживают давление, по меньшей мере, в 148,1 мН (эквивалент 15 г) без какой-либо реакции. Крысы с перевязанным спинальным нервом реагируют даже при давлении на поврежденную лапу в 4,0 мН (эквивалент 0,41 г). Крысы включаются в исследование, только если они не проявляют моторной дисфункции (например, волочения или отвисания лапы), и их PWT составляет менее чем 39,2 мН (эквивалент 4,0 г). PWT используют для вычисления % максимально возможного воздействия (% MPE) в соответствии с формулой

$$\% \text{ MPE} = 100 \times (\text{PWT} - \text{CT}) / (\text{CO} - \text{CT})$$

Анализ данных.

Как представлено ниже, в табл. 1, энантиомер формулы (Ib), по существу свободный от других энантиомеров, исследуется на активность против аллодинии в модели Chung невропатической боли при

дозе 30 мг/кг, перорально, при этом реакции измеряются через 0,5, 1, 2 и 4 ч после введения. Энантиомер формулы (Ib), по существу свободный от других энантиомеров, демонстрирует активность против аллодинии через 30 мин после введения, и реакции возвращаются к базовому уровню через 1 ч.

Таблица 1

Воздействие против аллодинии, оцениваемое с помощью зондов фон Фрея, применяемых вручную

Доза, мг/кг	% максимально возможного воздействия	n
30	51	5

Относительно чертежа, реакция против аллодинии для энантиомера формулы (Ib), по существу свободного от других энантиомеров, является зависимой от дозы во всем диапазоне доз от около 5 мг/кг перорально до около 45 мг/кг перорально, при этом максимальное значение % МРЕ, равное 60, наблюдается при самой высокой исследуемой дозе. Представлены данные исследования через 30 мин после перорального введения для времени пика воздействия против аллодинии, при N=5 животных на дозу. Вычисленное значение ED₅₀ для энантиомера формулы (Ib), по существу свободного от других энантиомеров, составляет 30,8 мг/кг.

Пример 2. Оценка активности против аллодинии (электронные зонды фон Фрея).

Животные.

Не имеющие патогенов самцы крыс Rj Wistar (Han) (300-380 г) покупаются у Elevage Janvier, 53940 Le Genest-Saint-Isle, France. Животные содержатся при 12-часовом цикле свет/темнота (свет включается с 7:00 до 19:00), при контролируемой температуре окружающей среды 21±1°C и относительной влажности, поддерживаемой при 40-70%. Животные имеют свободный доступ к корму (UAR 113) и к поилке до начала исследований.

Хирургическая процедура.

Крыс анестезируют (пентобарбитал натрия 40 мг/кг внутривенно). Лигатуру туго обвязывают вокруг левых спинальных нервов L5 и L6. Крысы получают внутримышечно инъекцию 50000 М.Е. Penicillin (Diamant®), и им дают возможность восстановиться. Эта процедура приводит к механической аллодинии на левой задней лапе. Через 2 недели после операции, когда аллодиническое состояние полностью разовьется, крысы подвергаются последовательно тактильной стимуляции как непораженной, так и пораженной задних лап.

Измерение аллодинии.

Животных помещают на приподнятый решетчатый пол в плексигласовых боксах (19x11, 5x13 см). Затем кончик электронного зонда фон Фрея (Bioseb, Model 1610) прикладывают с повышением давления к пораженной и непораженной задним лапам, и силу, требующуюся для индуцирования отдергивания лапы, регистрируют автоматически. Перед получением лекарственного лечения все животные подвергаются тактильной стимуляции и разбиваются на лечебные группы, формируемые на основе их реакции на боль. Процедуру осуществляют по 3 раза для каждой лапы и вычисляют среднюю силу для каждой лапы, чтобы получить основные оценки для животного. Данные выражаются как процент изменения (среднее ± средняя квадратичная ошибка) эффективностей по сравнению с контролями. Статистический анализ производится с использованием парной и непарной оценок Стьюдента.

График введения и исследования лекарственных средств.

Как представлено ниже в табл. 2, энантиомер формулы (Ib), по существу свободный от других энантиомеров, оценивается при дозах 10, 30 и 100 мг/кг (n=8), вводимых перорально в объеме 5 мл/кг. Морфин (128 мг/кг) используется в качестве вещества для сравнения. Контрольные животные получают пероральное введение носителя. Исследование осуществляется вслепую через 30, 60 и 90 мин после введения лекарственного средства.

Анализ данных.

Энантиомер формулы (Ib), по существу свободный от других энантиомеров, постепенно, но вне зависимости от дозы, увеличивает латентность отдергивания лапы, для перевязанной лапы, в ответ на тактильную стимуляцию при 60-минутном измерении, без какого-либо воздействия на не перевязанную лапу. Эти эффекты являются значительными при 2 самых высоких исследуемых дозах (30 и 100 мг/кг) и выглядят более заметно, чем та реакция, которая наблюдается при позитивном контроле с помощью морфина (38% изменение при 128 мг/кг морфина). Значительное воздействие против аллодинии энантиомера формулы (Ib), по существу свободного от других энантиомеров, не присутствует больше через 90 мин после введения (нзн: значение р является незначительным).

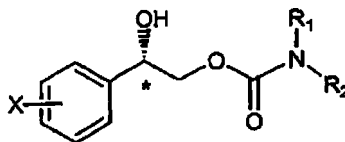
Таблица 2

Электронные пробы активности против аллодинии фон Фрея

Доза, мг/кг	% изменения	n	p
0	0	8	
10	65	8	нзн
30	80	8	<0,05
100	72	8	<0,05

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ предотвращения или лечения невропатической боли, гистаминовой головной боли и головной боли, связанной с мигренью, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества энантиомера формулы (I), по существу свободного от других энантиомеров, или энантиомерной смеси, где количество энантиомера формулы (I) составляет по меньшей мере около 90%

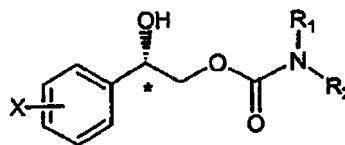


Формула (I)

где фенил замещен от одного до пяти заместителями X, которые представляют из себя атомы галогена, независимо выбранные из группы, состоящей из фтора, хлора, брома и йода;

R₁ и R₂ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄алкила; где C₁-C₄алкил обязательно замещен фенилом, причем фенил необязательно замещен заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, amino, нитро и циано.

2. Способ предотвращения или лечения невропатической боли, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества энантиомера формулы (I), по существу свободного от других энантиомеров, или энантиомерной смеси, где количество энантиомера формулы (I) составляет по меньшей мере 90%

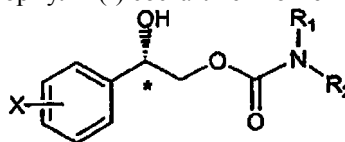


Формула (I)

где фенил замещен от одного до пяти заместителями X, которые представляют из себя атомы галогена, независимо выбранные из группы, состоящей из фтора, хлора, брома и йода;

R₁ и R₂ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄алкила, где C₁-C₄алкил обязательно замещен фенилом, причем фенил необязательно замещен заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, amino, нитро и циано.

3. Способ предотвращения или лечения гистаминовой головной боли, связанной с мигренью, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества энантиомера формулы (I), по существу свободного от других энантиомеров, или энантиомерной смеси, где количество энантиомера формулы (I) составляет по меньшей мере около 90%

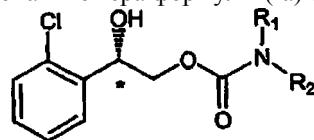


Формула (I)

где фенил замещен от одного до пяти заместителями X, которые представляют из себя атомы галогена, независимо выбранные из группы, состоящей из фтора, хлора, брома и йода;

R₁ и R₂ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄алкила, где C₁-C₄алкил обязательно замещен фенилом, причем фенил необязательно замещен заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, amino, нитро и циано.

4. Способ по п.1, где энантиомер формулы (I), по существу свободный от других энантиомеров, представляет собой энантиомер формулы (Ia), по существу свободный от других энантиомеров, или энантиомерную смесь, где количество энантиомера формулы (Ia) составляет по меньшей мере 90%

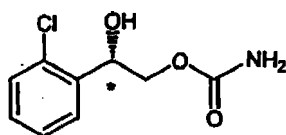


Формула (Ia)

где R₁ и R₂ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄алкила, где C₁-C₄алкил обязательно замещен фенилом, причем фенил необязательно замещен заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, amino, нитро и циано.

5. Способ по п.4, где количество энантиомера формулы (Ia) составляет 98% или более.

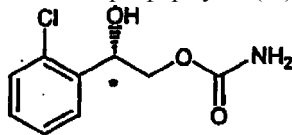
6. Способ по п.1, где энантиомер формулы (I), по существу свободный от других энантиомеров, представляет собой энантиомер формулы (Ib), по существу свободный от других энантиомеров, или энантиомерную смесь, где количество энантиомера формулы (Ib) составляет по меньшей мере 90%



Формула (Ib)

7. Способ по п.6, где количество энантиомера формулы (Ib) составляет 98% или более.

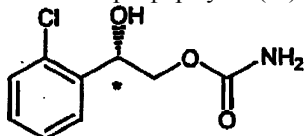
8. Способ по п.2, где энантиомер формулы (I), по существу свободный от других энантиомеров, представляет собой энантиомер формулы (Ib), по существу свободный от других энантиомеров, или энантиомерную смесь, где количество энантиомера формулы (Ib) составляет по меньшей мере около 90%



Формула (Ib)

9. Способ по п.8, где количество энантиомера формулы (Ib) составляет 98% или более.

10. Способ по п.3, где энантиомер формулы (I), по существу свободный от других энантиомеров, представляет собой энантиомер формулы (Ib), по существу свободный от других энантиомеров, или энантиомерную смесь, где количество энантиомера формулы (Ib) составляет по меньшей мере 90%



Формула (Ib)

11. Способ по п.1, где терапевтически эффективное количество составляет от 0,01 до 100 мг/кг/доза.

