

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 019354

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2014.03.31

(21) Номер заявки

200901237

(22) Дата подачи заявки

2008.04.15

(51) Int. Cl. A61K 31/282 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61K 31/475 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ДИМИРАЦЕТАМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ

(31) MI2007A000770

(32) 2007.04.16

(33) IT

(43) 2010.04.30

(86) PCT/EP2008/054553

(87) WO 2008/125674 2008.10.23

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

НОЙРОТУНЕ АГ (CH)

(72) Изобретатель:

Фарина Карло, Гелардини Карла,  
Петрилло Паола (IT)

(74) Представитель:

Вахнина Т.А. (RU)

(56) WO-A-2004085438

WO-A-0139779

EP-A-1356812

REN J. ET AL.: "Effect of Levetiracetam on Fibromyalgia Pain and Tenderness: Comparison with PHN", JOURNAL OF PAIN, ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN PAIN SOCIETY, vol. 4, no. 2, supplI, March 2003 (2003-03), page 72, POSTER 883, XP008095978, the whole document

PINZA M. ET AL.: "Synthesis and Pharmacological Activity of a Series of Dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5(3H,6H)-diones, a Novel Class of Potent Cognition Enhancers", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, US AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, vol. 36, no. 26, 24 December 1993 (1993-12-24), pages 4214-4220, XP002295812, ISSN: 0022-2623, page 4214, left-hand column, paragraph 3, page 4216, right-hand column, paragraph 4 - page 4217, paragraph 4

(57) Настоящее изобретение относится к применению димирацетама или его фармацевтически приемлемого сольвата для лечения и/или профилактики боли, вызванной приемом химиотерапевтического агента, выбранного из таксола, винкристина, цисплатина, оксалиплатина или антивирусного агента, такого как нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, или для производства лекарственного средства в препартивной форме для этих целей. Препартивную форму выбирают из таблеток, капсул, пероральных форм, порошков, гранул, пиллюль, жидких растворов для инъекции или инфузий, суспензий, эмульсий, сиропов, эликсиров, сухих порошков или гранулятов, форм с замедленным высвобождением, мазей, кремов, масел, лосьонов, гелей, паст, мембран для применения через кожу или медицинских пластырей.

B1

019354

019354  
B1

### Область изобретения

Настоящее изобретение относится к области фармакологического лечения хронической боли.

### Предпосылка изобретения

В отличие от острых болей, имеющих важное физиологическое значение, и предупреждающих организм о приближающейся опасности или повреждении, хронические боли не вовлечены в какие-либо защитные действия.

Хронические боли можно разделить на две основные категории: хронические воспалительные боли и невропатические боли. Последние обусловлены прямыми нарушениями нервных путей "по ходу" (пагубными для здоровья факторами - лат.), которые могут иметь инфекционный, метаболический, сосудистый или другой характер. При хронических воспалительных болях поврежденные ткани высвобождают альгогенные факторы, которые, в свою очередь, повреждают нервные окончания, создавая патологический механизм, который поддерживает и усиливает восприятие боли (гиперальгезия) или преобразует в боль другие типы восприятия (аллодиния).

Хронические боли невропатологической и воспалительной природы являются важным эпидемиологическим аспектом состояния высокой степени необходимости медицинской помощи; по сути, это терапевтическая область, в настоящее время характеризующаяся лечением невысокой эффективности, которое также плохо переносится.

Увеличивается количество пациентов, страдающих от ятрогенных невропатологических болей, индуцированных противоопухолевой терапией, применяемой в современной онкологии. В частности, таксол-производные препараты, цисплатин и винкристин - среди препаратов, наиболее часто индуцирующих болезненную невропатию. В настоящее время не существует эффективного и/или хорошо переносимого лечения для боли таких видов. По сути, классические антиэpileптические или антидепрессантные агенты (вещества), успешно применяемые при других формах невропатических болей, такие как ламотригин (Renno S.I. 2006, J.Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceeding Part I vol. 24, No 18S:8530), габапентин (Wong G. Y. 2005, J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceeding Part I vol. 23, No 16S:8001) или нортриптилин (Hammack J. E. 2002, Pain 98:195-203), совершенно неудовлетворительны на основании их терапевтического индекса.

Нуклеозидные аналоги - нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (Nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors) (ddC, d4T, AZT) обычно применяются в качестве антивирусных препаратов при лечении СПИД. Эти препараты обычно вызывают сопротивление или периферические невропатологии различной степени тяжести после продолжительного лечения. Как и в случае химиотерапевтических агентов (веществ), эти симптомы могут быть столь сильны, что индуцируют сокращение или перерывы этих терапевтических методов, спасающих жизни. Особенности этих невропатологий четко отличаются от невропатологий, индуцированных прогрессированием СПИД; они, по сути, характеризуются внезапным появлением очень интенсивного дискомфорта жжения в кистях рук и ступнях примерно на десятую неделю лечения. ВИЧ-индуцированные невропатологии, напротив, обладают очень медленным развитием (Dubinsky R. M. 1989, Muscle Nerve 12:856-860). Как и невропатологии, индуцированные химиотерапией, такой вид боли лечить сложно.

Трициклический антидепрессант амитриптилин и блокатор натриевого канала мексилетин, эффективные при различных формах болезненных периферических невропатологий, не оказали какого-либо значительного эффекта на такой тип невропатологической боли (Kieburtz K. 1998 Neurology 51:1682-1688). Габапентин проявил некоторую эффективность, однако у пациентов с тяжелыми синдромами редко достигаются удовлетворительные результаты, и требуется дополнительное введение наркотиков (McArthur J. C. 2001, The Hopkins HIV report, [http://www.hopkins-aids.edu/publications/report/may01\\_2.html](http://www.hopkins-aids.edu/publications/report/may01_2.html)).

Другие формы невропатических болей могут быть вызваны вирусными инфекциями. Постгерпетическая невралгия, к примеру, вызывается реактивацией вируса ветряной оспы после долгого периода инфекции. Такой вид невропатии характеризуется развитием сильной механической аллодинии, частой потери чувствительности к тепловым раздражителям и спонтанной прерывистой боли. Интенсивность боли подвергает риску качество жизни пациентов, страдающих от этого состояния.

Высоким эпидемиологическим значением обладает боль, относящаяся к цефалгии (головной боли). Она локализуется на голове, лице и шее. Когда цефалгия наступает в виде приступа, с повторяющимися эпизодами, длившимися от нескольких часов до нескольких дней, и связывается с общим заболеванием (болезненным состоянием), она носит название мигрень. Различают несколько форм мигрени, такие как обычная, классическая, гемиплегическая, вертебробазилярная и т.п.

Текущее лечение мигрени влечет применение различных видов болеутоляющих агентов (средств), от нестероидных противовоспалительных препаратов (NSAID) до синтетических наркотических препаратов (опиатов), антигистаминных препаратов и производных эрготамина. В последнее десятилетие применяются антагонисты триптана 5HT2; они часто способны заблокировать приступ при его возникновении, будучи своевременно и быстро введены. Все эти виды лечения показывают серьезные ограничения по срокам эффективности и переносимости. В самых тяжелых случаях, при которых приступы боли повторяются много раз в неделю, выполняется упреждающая терапия противоэpileптическими препаратами, бета-блокаторами и антидепрессантными препаратами. Максимальный результат, которого

можно достичь такой упреждающей терапией - снижение на 50% частоты и интенсивности болевых приступов, но не окончательная ремиссия.

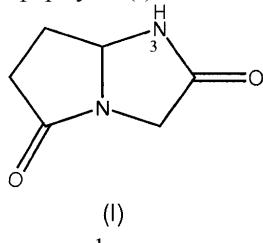
Воспалительная боль является другой формой хронической боли. Она вызывается выделением медиаторов, которые либо напрямую активируют болевые рецепторы, локализованные на чувствительных нервах, или снижают их порог активации, таким образом, увеличивая их чувствительность к болевым и неболевым раздражителям другой природы. Возбужденные чувствительные нервы могут, в свою очередь, высвободить нейромедиаторы, которые могут стимулировать иммунные клетки, вовлеченные в процесс воспаления, вызывая тем самым высвобождение дополнительных воспалительных медиаторов.

Этот феномен, называемый "нейрогенное воспаление", ведет к автоматическому усилиению симптоматики у пациента. Остеоартрит является особенно тяжкой и болезненной формой патологии такого типа. Остеоартрит - форма дегенеративного артрита, вызывающая разрушение и возможную потерю хряща одного или более суставов. Большая часть обычных симптомов, относящихся к этой патологии - боль в пораженном суставе после периодического использования или длительных периодов бездействия (боль ночью и во время отдыха). Даже если наблюдается определенная корреляция между болью и увеличением повреждений в месте соединения, точная этиология такого вида боли до сих пор неясна; в общем-то, пациенты со сравнительно слабыми повреждениями суставов страдают от очень интенсивной боли, и наоборот; это наблюдение позволяет предположить, что это не просто воспалительная боль, а также присутствует и невропатологический компонент. Рекомендуемое лечение включает в себя нестероидные противовоспалительные препараты (NSAID), стероиды и опиаты, но применение таких лекарств связано с возникновением тяжких побочных эффектов; вдобавок, они не проявляют полной эффективности во многих случаях (Altman R.D. 2000 Arthritis Rheum. 43:1905-1915).

Синдром фибромиалгии (ревматическое нарушение, характеризующееся мышечными и головными болями) является наиболее частой причиной хронической, обширной боли, связанной с дополнительными симптомами, такими, как нарушения сна и хроническая усталость (Rao S.G. 2007, Psychopharmacol. Bull. 40:24-67). Около 2% основного населения США страдают фибромиалгией, причем женщины среднего возраста подвергаются особому риску. Пациенты с фибромиалгией демонстрируют множественные аномалии в восприятии боли в экспериментальных условиях, как в форме аллодинии, так и в форме гиперальгезии: эти данные наводят на мысль о состоянии сенсибилизированного восприятия боли или повышенной болевой чувствительности.

В последнее время прегабалин (pregabalin) и дулоксетин (duloxetine) показали некоторую эффективность при клинических испытаниях по лечению мышечной боли при фибромиалгии (Cofford L.J. 2005, Arthritis Rheum. 52:1264-1273; Maizels M. 2005, Am. Fam. Physician 71:483-490). Тем не менее, в настоящее время медикаментозное лечение по ослаблению боли при фибромиалгии все еще неудовлетворительно (Offenbaecher M. 2005, CNS Spectr. 10:285-297) и в случае с фибромиалгией наблюдается высокий уровень неудовлетворенности в медицинской помощи.

Димирацетам (2,5-диоксогексагидро-1Н-пирроло[1,2-а]имидазол) является бициклическим пирролидиноновым (pirrolidinonic) производным формулы (I)



Патентная заявка EP-A-335483 заявляет его фармацевтическое применение в качестве ноотропного средства, т.е. способного улучшить обучаемость и память человека и животных. Данные кривой зависимости доза-эффект показывают, что ноотропная активность димирацетама имеет тенденцию к уменьшению для принимаемых орально доз, превышающих 10 мг/кг (J. Med. Chem., 1993, 36:4214-4220). Патентная заявка WO-A-93/09120 заявляет процесс приготовления димирацетама и его энантиомеров.

WO-A-2004/085438 заявляет ряд производных 2,5-диоксогексагидро-1Н-пирроло[1,2-а]имидазола; типичным признаком этих соединений является наличие в позиции 3 имидазольного кольца, ароматического карбоциклического или гетероциклического кольца; эти соединения, не выдерживающие целесообразности в лечении болезненных состояний, показывают не полностью удовлетворительный терапевтический индекс.

Ввиду вышеупомянутой предпосылки ощущается необходимость новых лекарств, наделенных высокой антигиперальгезической и антиаллодинической активностью против хронической боли, и характеризующихся высоким терапевтическим индексом. Также имеется потребность в лечении отдельных форм невропатологической боли, которые не очень хорошо вылечиваются традиционными антигиперальгезическими агентами.

#### **Краткое изложение изобретения**

Было изучено поведение димирацетама в различных дозах относительно ранее описанных к этому

соединению, учитывая также возможные вариации токсичности, связанные с новыми дозами. Во время исследований было найдено "фармакологическое окно", в котором димирацетам проявляет сильный регрессионный эффект по отношению к феномену хронической боли невропатологической или воспалительной природы, без проявления какого-либо токсического эффекта. Таким образом, раскрывается возможность лечения таких изнуряющих патологий эффективным и, по существу, нетоксичным соединением.

#### **Краткое описание чертежей**

Фиг. 1. Оксалиплатин-индуцированная невропатия

\* $p<0,01$  vs группа, обрабатываемая оксалиплатином/группа, обработанная контрольной средой (\* $p<0,01$  vs oxaliplatin/vehicle treated group). Каждое значение представляет среднее значение  $\pm$  S. E. M. у 8-11 крыс. Соединения вводились, начиная за три дня до лечения оксалиплатином.

Фиг 2. ddC-индуцированная невропатия

\* $p<0,01$ , ^ $p<0,05$  vs группа, обрабатываемая ddC/контрольной средой. Каждое значение представляет среднее значение  $\pm$  S. E. M. механического порога, выраженного в граммах, с общим количеством 10 крыс на группу.

Фиг. 3. ddC-индуцированная невропатия

\* $p<0,01$  vs группа, обрабатываемая ddC/контрольной средой. Каждое значение (исключая контрольную группу) представляет среднее значение  $\pm$  S. E. M. на 18 крыс в двух экспериментах.

Фиг 4. МIA-индуцированная остеоартритная боль у крыс

\* $p<0,01$  vs группа МIA/контрольная среда. Каждое значение представляет собой среднее значение  $\pm$  S. E. M. у 18 крыс в двух экспериментах.

Фиг. 5. Моторная координация у крыс (rotarod)(Тест на вращающемся стержне)

Каждое значение представляет среднее значение  $\pm$  S. E. M. количества падений за 30 с в группе из 8 крыс.

Фиг. 6. Моторная координация у крыс (тест на вращающемся стержне)

Каждое значение представляет среднее значение  $\pm$  S. E. M. количества падений за 30 с в группе из 8 крыс.

\* $p<0,01$  vs группа животных обработанных средой (контрольная группа).

Фиг. 7. Моторная активность у мышей (кассейная доска)

\* $p<0,01$  vs группа животных обработанных средой (контрольная группа). Каждое значение представляет среднее значение  $\pm$  S. E. M. у 18 мышей. Тест выполнялся 30 мин после орального введения препаратов.

#### **Подробное описание изобретения**

Первым объектом настоящего изобретения является использование димирацетама или его фармацевтически приемлемого сольвата, в производстве медикамента, полезного при лечении и профилактике хронической боли. Также изобретение касается димирацетама или его фармацевтически приемлемого сольвата для использования в лечении и/или профилактике хронической боли.

Следующим объектом настоящего изобретения является способ лечения и/или предотвращения хронической боли, состоящий из введения фармацевтически эффективной дозы димирацетама пациенту при необходимости.

Димирацетам является хиральным соединением. В объеме настоящего изобретения термин "димирацетам" подразумевает изолированные (R) или (S) энантиомеры димирацетама, или их смеси, в которых два энантиомера присутствуют в равных или различных количествах. Таким образом, предполагается, что использование, способ и фармацевтические композиции, являющиеся объектом настоящего изобретения, распространяются на эти смеси или отдельные энантиомеры димирацетама.

В соответствии с настоящим изобретением, димирацетам может вводиться как таковой, самостоятельно, или совместно с любым другим активным компонентом, полезным для лечения или профилактики хронической боли или вызывающих ее заболеваний.

Также частью изобретения является введение димирацетама совместно с активными компонентами, которые в качестве побочного эффекта вызывают возникновение хронической боли, в особенности противоопухолевыми и противовирусными лекарствами; не ограничивающими примерами таковых являются таксол, винクリстин, цисплатин, оксалиплатин, нуклеозидные аналоги - нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, обладающие антивирусным эффектом (ddC, d4T, AZT), многие из которых являются золотым стандартом антивирусных лекарств при лечении инфекции при ВИЧ.

При помощи заявленных применения и способов возможно лечить эффективно и с высокой безопасностью все виды хронической боли, как невропатологической, так и воспалительной природы. Предпочтительными примерами хронической боли, излечимой в соответствии с настоящим изобретением, являются следующие:

1) боль, индуцированная химиотерапевтическими агентами или другой препятствующей росту (микробов, опухолей - пер.) терапией (например, радиотерапией); среди химиотерапевтических агентов, ответственных за невропатию, упоминаются таксол, винクリстин, цисплатин, оксалиплатин;

2) боль, индуцированная антивирусными агентами, такими как нуклеозидные аналоги - нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, обладающие антивирусным эффектом (ddC, d4T, AZT);

3) комплексный регионарный болевой синдром, фантомный лимб (ложное ощущение ампутированной конечности, фантомные боли), таламические синдромы, спинальные синдромы;

4) боль, индуцированная остеоартритом, ревматоидным артритом, аутоиммунными формами остеоартроза;

5) боль, индуцированная сильной головной болью (цефалеей) (цефалея в целом и мигреневые формы; цефалея, обусловленная сосудистыми, инфекционными, аутоиммунными причинами, нарушением обмена веществ и опухолевыми причинами, цефалея от повышенного внутричерепного давления, цефалея от ложной опухоли головного мозга, классическая мигрень с/без ауры, гемиплегическая мигрень, а также с другимисложностями с моторикой, детская и юношеская мигрень, синдром Бикерстаффа и т.д.);

6) боль, индуцированная фибромиалгией.

Особенной эффективностью обладает и поэтому является предпочтительным в объеме изобретения лечение боли, индуцированной антивирусными агентами, остеоартритом, ревматическим артритом и аутоиммунным остеоартритом.

В объеме изобретения в настоящем лечении антигиперальгезивный эффект димирацетама проявляется в объемах доз для перорального приема от 10 до 300 мг/кг, предпочтительно от 100 до 300 мг/кг. Антигиперальгезивный эффект также может быть достигнут также путями введения, отличными от перорального, т.е. внутримышечно или внутривенно: в этих случаях димирацетам вводится в количествах, позволяющих получить в крови уровень (препарата) сравнимый с таковым при пероральном введении 10-300 мг/кг. Эталонные величины, применимые при внутримышечном введении, от примерно 5 до примерно 150 мг/кг, эталонные величины, применимые при внутривенном введении, от примерно 2 до примерно 60 мг/кг.

Изобретение, таким образом, охватывает фармацевтические композиции димирацетама, применимые при вышеупомянутых лечениях. Эти композиции содержат количество этого активного вещества, большее, чем ранее предлагалось для ноотропной активности.

Количества активного вещества, выраженные в мг/кг, приведены выше. Эти композиции имеют единицу дозировки, применимую для введения вышеуказанных доз. Обычно они содержат от 500 до 15000 мг в случае композиций для перорального применения; от 250 до 7500 мг в случае внутримышечных композиций; от 100 до 3000 мг в случае внутривенных композиций.

Димирацетам может быть фармацевтически сформулирован (создан) в соответствии с известными методологиями. Исходя из нужд лечения, могут быть выбраны различные фармацевтические композиции.

Такие композиции могут приготавливаться путем смешивания и могут быть надлежащим образом приспособлены для перорального или парентерального введения, и, как таковые, могут вводиться в форме таблеток, капсул, препаратов для перорального приема, порошков, гранул, пилюль, жидких растворов для инъекции или вливания, суппозиториев.

Таблетки и капсулы для перорального введения обычно поставляются в единицах дозировки и могут содержать конвенционные наполнители, такие, как связующие вещества, наполнители, разбавители, таблетировочные агенты, лубриканты, дегергенты, дезинтегрирующие агенты, красители, вкусовые и увлажняющие агенты. Таблетки могут быть покрыты оболочкой в соответствии с методами, широко известными из уровня техники.

Подходящие наполнители включают, к примеру, целлюлозу, манинтол, лактозу и подобные агенты. Подходящие дезинтегрирующие агенты включают крахмал, поливинилпирролидон и производные крахмала, такие, как натрия гликолят крахмала. Подходящие лубриканты включают, к примеру, стеарат магния. Подходящие увлажнители включают, к примеру, сульфат лаурила натрия.

Эти твердые композиции для перорального введения могут приготавливаться конвенционными методами смешивания, заполнения или таблетирования. Операции смешивания могут повторяться для диспергирования активного агента в композициях с большим количеством наполнителя. Эти операции являются конвенционными.

Пероральные жидкие композиции могут предоставляться в виде, к примеру, водных или масляных суппозиториев, растворов, эмульсий, сиропов или эликсиров или в форме сухого продукта, для восстановления водой или подходящим жидким носителем во время использования.

Жидкие композиции могут содержать конвенционные добавки, такие как супспендирующие агенты, к примеру, сорбит, сироп, метилцеллюлозу, желатин, гидроксиэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, стеарат алюминия в виде геля или гидрогенезованные (гидрированные) съедобные жиры, эмульгирующие агенты, к примеру, лецитин, сорбитмоноолеат или гуммиарабик; не водные носители (которые могут включать съедобное масло), к примеру миндалевое масло, фракционированное кокосовое масло, масляные эфиры, такие как эфиры глицерина, пропиленгликоль или этиловый спирт; консерванты, к примеру метил- или пропил- р-гидроксибензоат или сорбиновая кислота, а если нужно, то конвенционные вкусовые добавки или красители.

Пероральные формулировки также включают конвенционные формы с замедленным высвобожде-

нием, такие как таблетки или гранулы с энтеральным покрытием.

Для парентерального введения могут приготавляться жидкостные единицы дозировки, содержащие активные соединения и стерильный носитель. Активные соединения в зависимости от носителя и концентрации могут суспендироваться или растворяться. Парентеральные растворы обычно приготавляются растворением соединения в носителе и стерилизацией путем фильтрации до наполнения подходящих сосудов или ампул и запечатывания. Вспомогательные вещества, такие как местные обезболивающие, консерванты и амортизирующие агенты могут быть преимущественно растворены в носителе. Чтобы увеличить стабильность, композиция может быть заморожена после наполнения сосуда, а вода удалена под вакуумом. Парентеральные суспензии приготавляются, по сути, тем же способом, с той разницей, что активные компоненты могут быть скорее взвешены, чем растворены, в носителе, и могут быть стерилизованы под действием оксида этилена перед взвешиванием в стерильном носителе. Поверхностно-активное вещество (surfactant - сурфактант) или увлажнитель (humectant - хумектант) может быть преимущественно включено для облегчения равномерного распространения соединения, описанного в данном изобретении.

Последующий способ введения соединения по изобретению относится к области местного лечения. Наружные формы могут содержать, к примеру, мази, кремы, лосьоны, гели, растворы, пасты и/или могут содержать липосомы, мицеллы и/или микросферы.

Дополнительный способ введения соединений по изобретению - введение через кожу. Типичные кожные формы включают конвенционные водные и неводные носители, такие как кремы, масла, лосьоны или пасты, или могут быть в форме мембран или медицинских пластырей.

Как обычно практикуется, композиции обычно сопровождаются письменными или отпечатанными инструкциями по применению в соответствующем лечении.

Примеры настоящего изобретения приводятся далее исключительно в пояснительных, но не ограничительных, целях.

### **Экспериментальная часть**

#### **1. Способы**

##### **1.1 Индуцированная химиотерапией периферическая невропатия (CIPN)**

Периферическая невропатия индуцируется многократным введением винкристина, таксола или оксалиплатина взрослым крысам породы Sprague-Dawley (150-200 г, поставщик Harlan). Применялись, соответственно, следующие протоколы:

- Винкристин: Препарат вводился внутривенным путем в дозе 150 мг/кг. Лечение осуществлялось каждые 2 дня, по пять раз, пока не была достигнута совокупная доза 750 мг/кг. Тест давления в лапке был выполнен через 4 дня после последней инъекции (Marchand F. et al. 2003, Brain Res. 980:1; 17-120).

- Таксол: Невропатия от таксола была индуцирована внутрибрюшинным введением 0,5 мг/кг раз в день, в дни 1, 3, 5 и 8. Совокупная доза таксола составила 2 мг/кг. Фармакологический тест был выполнен через 14-18 дней после последней инъекции таксола (Polomano R.C. et al. 2001, Pain 94: 293-304).

- Оксалиплатин: 2,4 мг/кг были введены внутрибрюшинно в течение 5 последующих дней, после чего последовало приостановление на 2 дня (один цикл). Было выполнено всего 3 цикла, в результате чего была достигнута совокупная доза 36 мг/кг (Cavaletti G. 2001, Eur. J. Cancer 37: 2457-2463). Тест выполнялся через 48 ч после инъекции оксалиплатина.

##### **1.2 Невропатия, индуцированная антивирусными агентами**

Взрослым самцам крыс породы Sprague Dawley (150-200 г, поставщик Harlan) внутривенно единовременно вводилось 25 мг/кг нуклеозидных аналогов - нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ddC (2',3'-дидеоксицитидин) или d4T (2',3'-дидегидро-3'-деокситимидин). Введение этих антиВИЧ препаратов индуцировало заметную аллодиническую реакцию на механические раздражители (Joseph E. K. 2004, Pain 107:147-158). Максимальное снижение порога на давление в лапке развито между днем 5 и 10 после инъекции. Тест выполнялся в день 10.

##### **1.3 Цефалея (головная боль)**

Экспериментальные модели на крысах показали, что meninges (мембранны - оболочки спинного и головного мозгов - перев.) и мозговые кровеносные сосуды являются структурами, чувствительными к боли и сильно раздражаются (иннервируются) тройничным нервом. Активация тройничных волокон (волокон тройничного нерва) вызывает невралгическую воспалительную реакцию мозговых тканей, что предполагается ключевым механизмом мигреневой и других головных болей. (Bolay H. 2002, Nature Medicine 8:136-142). На этом основании, модели невропатического воспаления кровеносных сосудов, последующих за электрической стимуляцией тройничного нерва на животных обычно применялись для обнаружения потенциально эффективных лекарственных препаратов. Взрослым самцам крыс породы Sprague Dawley (150-200 г, поставщик Harlan) было осуществлено обезболивание пентобарбиталом натрия® (60 мг/кг i.p.(i.p. - интраперitoneально), и они помещались в стереотаксическую рамку. Затем вставлялся ипсилатеральный электрод, и тройничный центр (trigeminal nucleus, лат.) стимулировался к индуцированию менингиального нейровоспаления, которое можно обнаружить за счет количества экстравазированного красителя Blue Evans или бычьего сывороточного альбумина, помеченного радиоактивным изотопом.

#### 1.4 Артритная боль у крыс

Воспаление суставов было индуцировано внутрисуставным введением 0,1 мл полного адьюванта Фрейнда (CFA) у крыс, подвергнутых обезболиванию (взрослые самцы крыс породы Sprague Dawley, 150-200 г, поставщик Harlan). Механическая гиперальгезия была измерена использованием теста давления в лапке через 14 дней после введения CFA (Shan S 2006, Pain 129: 64-75).

#### 1.5 Боли у крыс, связанные с остеоартритом

Остеоартрит был индуцирован единовременным введением 2 мг (в объеме 25 мл) 2-йодацетата натрия в сустав левого колена подвергнутых обезболиванию крыс (взрослые самцы крыс породы Sprague Dawley, 150-200 г, поставщик Harlan) (Fernihough J. 2004, Pain 1 12:83-93). Эта обработка индуцирует прогрессивную дегенерацию сустава и развитие гиперальгезии, имитацию на гистологическом и поведенческом уровнях того же, что наблюдается у людей. Фармакологический тест был выполнен через 7 дней после обработки.

##### 1.6а Оценка механической гиперальгезии:

Тест давления в лапке.

Механическая гиперальгезия у крыс (взрослые самцы крыс породы Sprague Dawley, 150-200 г, поставщик Harlan) определялась использованием теста давления в лапке. Болевой порог определялся анальгезиметром (прибором для измерения болевой чувствительности) (Ugo Basile, Italy), приложение силы, увеличивающейся в постоянном режиме (32 г/с) по методу, описанному Leighton G. E. 1988, Br. J. Pharmacol. 93:553-560. Раздражитель, вызывающий отдергивание лапки, оценивался до и в разное время после обработки. Результаты представляют значение механических порогов, выраженные в граммах. Во избежание любого возможного повреждения лапки животного максимальная применяемая сила была зафиксирована на 240 г.

##### 1.6б Оценка механической аллодинии: тест фон Фрея

Крысы (взрослые самцы крыс породы Sprague Dawley, 150-200 г, поставщик Harlan) были помещены в камеру с сетчатым металлическим полом, накрытым пластиковым полом, позволявшим животным свободно ходить, но не прыгать. Механический раздражитель доставлялся в кожу середины подошвы левой задней лапки с использованием электронного аппарата фон Фрея. Прерывание было зафиксировано на 50 г, а скорость увеличения силы (длительность нарастания) была установлена на 20 с.

#### 1.7 Тест Ирвина на крысах

Чтобы убедиться, что введение соединения может индуцировать центрально-опосредованные (centrally mediated) побочные эффекты, взрослым самцам крыс породы Sprague Dawley (150-200 г, поставщик Harlan) вводился димирацетам подкожно и перорально, и они наблюдались, согласно протоколу "теста Ирвина" (Irwin 1968, Psychopharmacologia 13:222-257), с использованием систематической и количественной процедурой по определению поведенческих и физиологических изменений, индуцированных у животных лечением препаратом.

Крысы непрерывно наблюдались в течение 30 мин после введения. Наблюдение повторялось каждое утро в 9 ч в течение 4 дней после введения.

#### 1.8 Моторная координация у крыс

Тест на вращающемся стержне позволяет оценивать эффект соединения на моторную координацию. Взрослых самцов крыс породы Sprague Dawley (150-200 г, поставщик Harlan, Милан) помещали на пластиковый стержень диаметром 6 см и 35 см в длину, крутящийся с постоянной скоростью (16 об./мин) на высоте 25 см. Стержень разделен на 4 равные секции, таким образом можно тестировать до 4 животных одновременно. От животных требовалось идти против направления движения вращающегося барабана в течение 30 с. Время, за которое они падали с вращающегося стержня, записывалось как количество падений за 30 с, по методу Vaught et al. 1985, Neuropharmacology 24:21 1 -216. В каждом эксперименте моторная координация измеряется до (предтестовое измерение) и после введения испытуемого соединения. Крысы, у которых насчитывается менее 3 и более 6 падений на предварительном teste, отсеиваются.

#### 1.9 Тест на атаксию на вращающемся стержне на крысах (Rotarod/ataxia test)

Тест выполнялся по методу, описанному Veneroni et al 2003, Pain 102:17-25. Неврологическая недостаточность оценивалась по неспособности крыс оставаться на вращающемся стержне (10 об./мин) в течение периода теста. Токсичная доза рассчитывалась, как доза вызывающая 25% (ТД<sub>25</sub>) или 50% (ТД<sub>50</sub>) упавших крыс (только для габапентина токсическая доза была ТД<sub>16</sub> = 16% упавших крыс).

#### 1.10 Тест с кассейной доской на мышах

Тест с кассейной доской позволяет изучить поведение грызунов при помещении в новую обстановку (Boissier JR 1964, Therapie 19:571-583). Тест позволяет оценивать начальную исследовательскую активность животных и ее возможные вариации, индуцированные введением препарата.

В кассейном teste применяется квадратная 40-сантиметровая планка с 16 утопленными цилиндрическими отверстиями (диаметр 3 см), распределенными 4 на 4 на равной дистанции, наподобие решетки. Мыши (самцы породы Swiss Webster весом 25-30 г, поставщик Morini) размещаются один за другим в центре доски, и им позволяет свободно двигаться, по 5 мин каждой. Два фотоэлектрических луча, пересекающих планку с середины одной стороны до середины другой противоположной стороны, таким образом, разделяющих планку на четыре равных квадрата, автоматически записывают движения живот-

ных на плоской поверхности. Миниатюрные фотоэлементы в каждом из 16 отверстий записывают исследование отверстий (активность по опусканию головы) мышами.

## 2. Результаты (Антигиперальгезивная активность)

### 2.1 Оксалиплатин-индуцированная невропатия у крыс

Эффект димирацетама оценивался в модели оксалиплатин-индуцированной невропатии после многократного введения с тестом давления в лапке. Результаты изложены на фиг. 1. Димирацетам вводился в дозах в 100 и 300 мг/кг р.о.(перорально) один раз в день, с началом за три дня до обработки оксалиплатином и в течение самой обработки. При дозе в 300 мг/кг, димирацетам значительно уменьшил механическую гиперальгезию. Эффект был статистически значителен между 30 мин и 4 ч после введения.

### 2.2 Невропатология, индуцированная антивирусными препаратами

Результаты теста (тест фон Фрей) изложены на фиг. 2. При дозе в 100 мг/кг, в течение 15-30 мин после введения димирацетам полностью вернулся к прежнему состоянию ddC-индуцированную аллодинию, механический порог при этом оставался на том же уровне у обрабатываемых и контрольных животных. Эффект оставался все еще статистически значим спустя 45 мин после обработки.

Димирацетам является рацемическим соединением; два соответствующих энантиомера были синтезированы и испытаны по отдельности в модели ddC-индуцированной невропатологии. Два соединения вводились перорально в дозах в 150 и 300 мг/кг, и их антигиперальгезивная активность оценивалась путем теста давления в лапке. Результаты изложены на фиг. 3. (R)-димирацетам индуцировал значительное снижение механического болевого порога при дозе 300 мг/кг, через 15-45 мин после введения. Энантиомер (S) индуцировал значительный эффект при дозе в 300 мг/кг, через 15 мин после введения. Эта информация показывает также эффективность отдельных энантиомеров димирацетама.

### 2.3 Остеоартритная боль у крыс

Антигиперальгезивный потенциал димирацетама оценивался (тест давления в лапке) в модели остеоартритной боли, индуцированной внутрисуставной инъекцией монойодацетата натрия (MIA). Тестовые результаты изложены на фиг. 4. Димирацетам и его энантиомер (R) при дозе в 150 мг/к, через 15-30 мин после введения показали статистически значимый эффект по обращению (подавлению) MIA-индуцированной гиперальгезии. При дозе в 300 мг/кг димирацетам полностью обратил (подавил) MIA-индуцированную гиперальгезию, механический порог при этом находился на одинаковом уровне у обрабатываемых и контрольных животных в промежутке времени между 15 и 45 мин после введения. Эффект энантиомера (R) оставался все еще статистически значителен в течение 45 мин после введения.

### 3. Результаты (Переносимость)

С целью убедиться, может ли димирацетам индуцировать нежелательные побочные эффекты, состав был испытан на модели врачающегося стержня (моторная координация и атаксия) у крыс и на модели с кассейной сеткой (спонтанная и исследовательская активность) у мышей.

#### 3.1 Тест на врачающемся стержне на крысах

В экспериментах с острой токсичностью, димирацетам, введенный в дозе в 3000 мг/кг р.о. (перорально) (20-кратная доза, которая использовалась в предыдущих тестах фармакологической активности) не изменяет моторной координации у крыс в teste на врачающемся цилиндре, как показано на фиг. 5.

Напротив, как показано на фиг. 6, контрольный состав (эталонный, или референс-состав) 1-(3-цианофенил)тетрагидропирроло[1,2-а]имидазол-2,5-дион (представитель составов по формуле (I) документа WO 2004/085438, см. пример 13) значительно изменил моторную координацию животных, увеличивая количество падений, начиная с дозы в 300 мг/кг; эти данные показывают меньший уровень переносимости для названных контрольных составов.

#### 3.2 Тест на атаксию/на врачающемся стержне на крысах

ТД<sub>25</sub> димирацетама составила 6000 мг/кг р.о. (перорально), таким образом показана очень высокая безопасность и переносимость состава.

Среди контрольных стандартов трамадол, показавший самую высокую токсичность, при ТД<sub>50S</sub>, составившей 253 мг/кг р.о. (перорально), при этом прегабалин и леветирацетам показали ТД<sub>50S</sub>, составившие 536 и 2000 мг/кг р.о. (перорально) соответственно. Габапентин показал ТД<sub>16</sub> в 1000 мг/кг р.о. (перорально).

#### 3.3 Тест Ирвина на крысах

Димирацетам вводился в дозе 1000 мг/кг подкожным путем, и доза в 3000 мг/кг р.о. (перорально) не показала никаких эффектов на все наблюдаемые поведенческие параметры.

#### 3.4 Тест на кассейной доске на мышах

В teste на кассейной доске димирацетам вводился в дозе в 3000 мг/кг р.о.(перорально) и не снижал значительно ни спонтанной активности (количество движений каждого животного по планке) или любопытства (количество движений головой в отверстие), как показано на фиг. 7.

Напротив, габапентин, введенный в дозе 1000 мг/кг, вызывает статистически значимое снижение обоих оцениваемых параметров.

#### 3.5 Предварительная токсичность на крысах: одиночная доза пероральным и внутривенным путем

Пероральное или внутривенное введение единичной дозы 3000 мг/кг димирацетама крысам породы Sprague Dawley переносится, по существу, хорошо. Во время эксперимента не наблюдалось признаков

токсичности. Наблюдения поведения, анализы крови и мочи не показали каких-либо связанных с дозой отклонений измеряемых клинических параметров.

### 3.6 Повторная токсичность на крысах: 4 и 13 недель р.о.(перорального введения)

Неоднократное пероральное введение димирацетама крысам породы Sprague Dawley, в течение 4 недель и в максимальной дозе до 2500мг/кг/день не вызвали никаких изменений в показателях смертности, симптоматологии или изменений нормального поведения. Пероральное неоднократное введение димирацетама в течение 13 недель крысам породы Sprague Dawley в максимальной дозировке до 2500 мг/кг/день прекрасно переносилось. Смертность или релевантные клинические признаки, как и изменения в параметрах веса тела, потребления воды и пищи или в температуре тела, не наблюдались при всех уровнях доз. Гематология, клиническая химия, параметры коагуляции и анализ мочи не выявили связанных с препаратом отклонений различных параметров, оцениваемых при всех испытываемых дозах. Никаких макро- или микроскопических патологических изменений или аномалий, сопоставимых с введением димирацетами, не было замечено.

### 3.7 Повторная токсичность на яванских макаках: 4 и 13 weeks р.о. (перорального введения)

Многократное пероральное введение димирацетама яванским макакам в течение 4 недель и до максимальной дозы в 2000 мг/кг/день прекрасно переносились животными. У некоторых животных, обрабатываемых максимальной дозой в 2000 мг/кг, наблюдалось небольшое уменьшение потребляемой пищи и веса.

Неоднократное пероральное введение димирацетама яванским макакам в течение 13 недель и до максимальной дозы в 2000 мг/кг/день прекрасно переносилось животными. Смертность или релевантные клинические признаки, как и изменения в параметрах веса тела, потребления воды и пищи или в температуре тела, не наблюдались при всех уровнях доз. Гематология, клиническая химия, параметры коагуляции и анализ мочи не выявили связанных с препаратом отклонений различных параметров, оцениваемых при всех испытываемых дозах. Никаких макро- или микроскопических патологических изменений или аномалий, сопоставимых с введением димирацетами, не было замечено.

Будучи взяты вместе, эти данные показывают возбуждение сильной антигиперальгезивной активности димирацетами в пределах доз, типичных по настоящему изобретению. Высокая эффективность действия подтверждена фактом, что это соединение показало заметно более высокую эффективность, чем габапентин, считающийся в настоящее время "золотым стандартом" в терапии и лечении хронических болей. Активность была обнаружена против хронических болей разного происхождения (т.е. боль, индуцированная химиотерапией, индуцированная антивирусными препаратами, остеоартритная, головная и т.п.), демонстрируя широкий спектр применимости лечения, предлагаемого здесь. Вдобавок, информация показала в указанных моделях на животных, в первую очередь, особую эффективность димирацетама против хронической боли, связанной с антивирусным лечением и остеоартритной болью и связанными с этим патологиями. Вдобавок, при дозах, типичных для настоящего изобретения, димирацетам оказался гораздо более переносимым, чем габапентин или производные пирролоимидазола по уровню техники.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

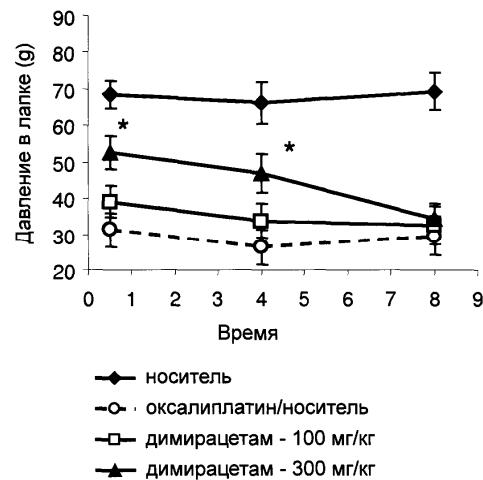
1. Применение димирацетама или его фармацевтически приемлемого сольвата для лечения и/или профилактики боли, вызванной приемом химиотерапевтического агента, выбранного из таксола, винкристина, цисплатина, оксалиплатина или антивирусного агента, такого как нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы.

2. Применение по п.1 в виде единиц дозирования, используемых для введения перорально, в которых количество димирацетама составляет от 10 до 300 мг/кг; внутримышечно, в которых количество димирацетама составляет от 5 до 150 мг/кг; внутривенно, в которых количество димирацетама составляет от 2 до 60 мг/кг.

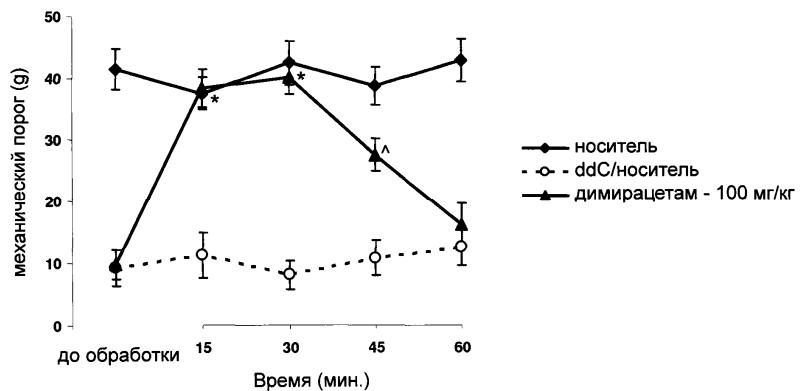
3. Применение по п.1 в виде единиц дозирования димирацетама, используемых для введения перорально, в количестве от 500 до 15000 мг; внутримышечно, в количестве от 250 до 7500 мг; внутривенно в количестве от 100 до 3000 мг.

4. Применение димирацетама или его фармацевтически приемлемого сольвата для производства лекарственного средства в препартивной форме для лечения и/или профилактики боли, вызванной приемом химиотерапевтического агента, выбранного из таксола, винкристина, цисплатина, оксалиплатина или антивирусного агента, такого как нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы.

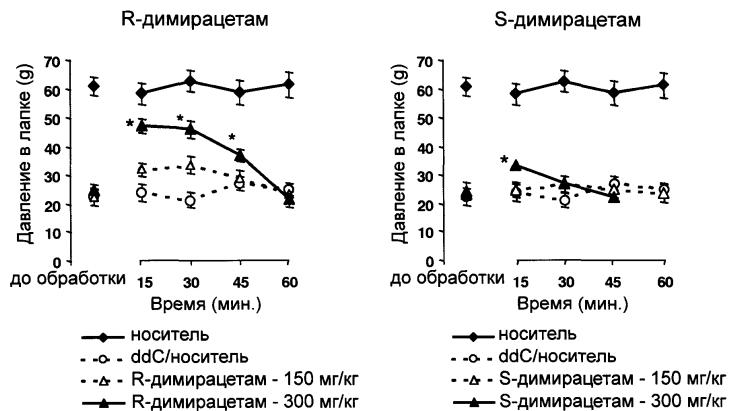
5. Применение по п.4, в котором препаративную форму выбирают из таблеток, капсул, пероральных форм, порошков, гранул, пилоль, жидких растворов для инъекции или инфузий, суспензий, эмульсий, сиропов, эликсиров, сухих порошков или гранулятов, форм с замедленным высвобождением, мазей, кремов, масел, лосьонов, гелей, паст, мембран для применения через кожу или медицинских пластырей.



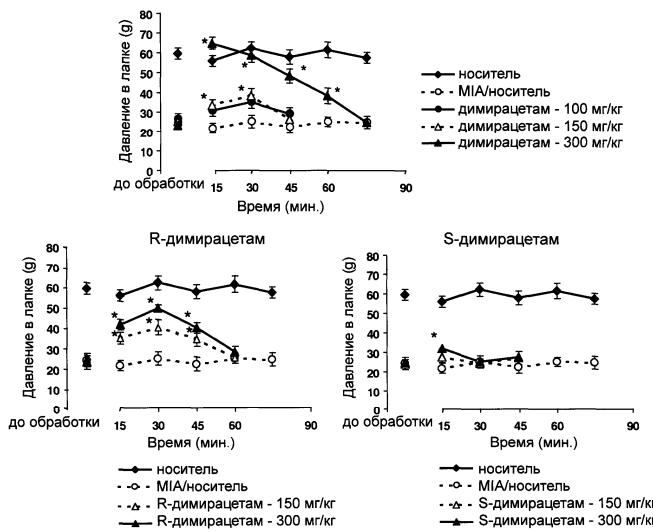
Фиг. 1



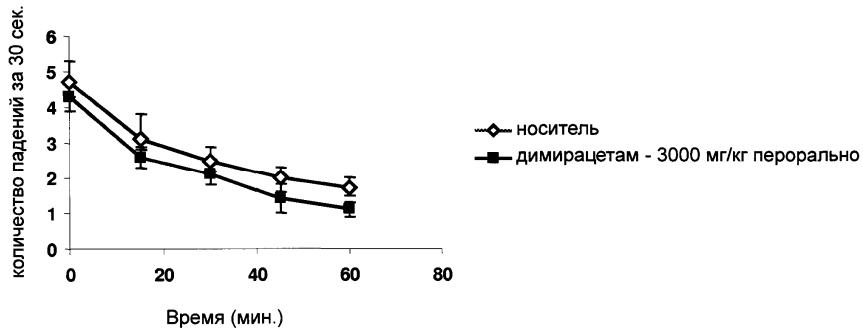
Фиг. 2



Фиг. 3



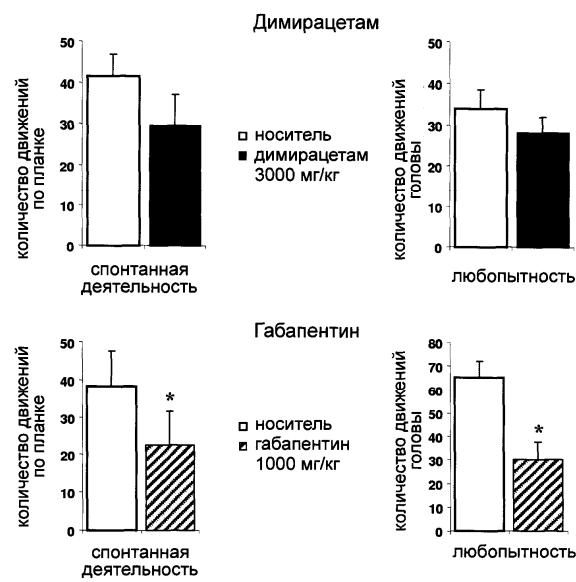
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7

