

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 631**

51 Int. Cl.:

A61K 31/555 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/475 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2008** **E 08749565 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015** **EP 2146706**

54 Título: **Uso de dimiracetam en el tratamiento de dolor crónico**

30 Prioridad:

16.04.2007 IT MI20070770

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

27.05.2015

73 Titular/es:

**NEUROTUNE AG (100.0%)
WAGISTRASSE 27A
8952 SCHLIEREN, CH**

72 Inventor/es:

**FARINA, CARLO;
GHELARDINI, CARLA y
PETRILLO, PAOLA**

74 Agente/Representante:

ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 536 631 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de dimiracetam en el tratamiento del dolor crónico.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo del tratamiento farmacológico del dolor crónico.

Antecedentes de la invención

10

A diferencia del dolor agudo, que ejerce una importante acción fisiológica alertando al organismo frente a un peligro o daño recibido, el dolor crónico no está implicado en ninguna acción protectora.

El dolor crónico se puede dividir en dos categorías principales: dolor crónico inflamatorio y dolor neuropático. Este último se debe a una lesión directa en las rutas nerviosas por agentes nocivos, que pueden ser infecciosos, metabólicos, vasculares u otros. En el dolor inflamatorio crónico los tejidos lesionados liberan factores algógenos que a su vez dañan los terminales nerviosos creando un mecanismo vicioso que mantiene y potencia la percepción del dolor (hiperalgesia) o transforma en dolor otros tipos de percepciones (alodinia).

20 El dolor crónico, tanto de origen neuropático como inflamatorio, es un aspecto epidemiológico importante de una afección con una alta necesidad médica no cubierta; de hecho, este es un campo terapéutico caracterizado actualmente por tratamientos de eficacia modesta y mal tolerados.

Un número creciente de pacientes padecen dolor neuropático iatrogénico, inducido por terapias antitumorales usadas en oncología moderna. En particular, los fármacos derivados del taxol cisplatino y vincristina, están entre los fármacos que con más frecuencia inducen neuropatías dolorosas. Actualmente no existen tratamientos eficaces y/o bien tolerados para este tipo de dolor. De hecho, los agentes antiepilépticos o antidepresivos clásicos usados con éxito en otras formas de dolor neuropático, tal como la lamotrigina (Renno S.I. 2006, *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceeding* Part I vol. 24, No 18S:8530), gabapentina (Wong G. Y. 2005, *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceeding* Part I vol. 23, No 16S:8001) o nortriptilina (Hammack J. E. 2002, *Pain* 98:195- 203) son totalmente insatisfactorios basándose en su índice terapéutico.

Los inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ddC, d4T, AZT) se usan habitualmente como fármacos antivirales en el tratamiento del SIDA. Estos fármacos a menudo producen la aparición de neuropatías periféricas con diferentes grados de gravedad después del tratamiento prolongado. Como en el caso de los agentes quimioterapéuticos, estos síntomas pueden ser tan fuertes que induzcan el acortamiento o la suspensión de estas terapias que salvan la vida. Los patrones de estas neuropatías son claramente diferentes de los inducidos por el avance del SIDA; de hecho se caracterizan por la aparición repentina de un malestar de ardor muy intenso tanto en manos como en pies, aproximadamente la décima semana de tratamiento. Al contrario, las neuropatías inducidas por el VIH tienen una evolución muy lenta (Dubinsky R. M. 1989, *Muscle Nerve* 12:856-860). Como para las neuropatías inducidas por quimioterapia, es difícil tratar este tipo de dolor.

El antidepresivo tricíclico amitriptilina y el bloqueador de canales de sodio mexiletina, eficaz en diferentes formas de neuropatías periféricas dolorosas, no muestra ningún efecto significativo en este tipo de dolor neuropático (Kiebertz K. 1998 *Neurology* 51:1682-1688). La gabapentina mostraba alguna eficacia, aunque los pacientes con síndromes graves raramente alcanzan resultados satisfactorios y es necesaria la administración adicional de analgésicos opiáceos (McArthur J. C. 2001, The Hopkins HIV report, http://www.hopkins-aids.edu/publications/report/may01_2.html).

50 Otras formas de dolor neuropático pueden ser causadas por infecciones víricas. La neuralgia postherpética, por ejemplo, es causada por la reactivación, mucho después de la infección, del virus varicela-zóster. Este tipo de neuropatía se caracteriza por el desarrollo de alodinia mecánica fuerte, pérdida frecuente de sensibilidad hacia estímulos térmicos y dolor intermitente espontáneo. La intensidad del dolor compromete la calidad de vida de los pacientes que sufren esta afección.

55

Tiene una gran importancia epidemiológica el dolor denominado cefalalgia. Este se localiza en la cabeza, cara y cuello. Cuando la cefalea se produce de una forma paroxística, con episodios recurrentes que duran desde horas a días, y está asociada con enfermedad general, se llama migraña. Se reconocen varias formas de migraña tales como la común, clásica, hemipléjica, vertebrobasilar, etc.

El tratamiento actual de la migraña implica el uso de diferentes tipos de agentes analgésicos, desde fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) a opiáceos, fármacos antihistamínicos y derivados de la ergotamina. En la última década se han usado triptanos antagonistas de 5HT₂; a menudo son capaces de bloquear un ataque cuando surge, si se administran inmediatamente. Todos estos tratamientos muestran límites serios en términos tanto de eficacia como de tolerabilidad. En los casos más graves, en los que los ataques de dolor se repiten muchas veces por semana, se lleva a cabo una terapia preventiva con fármacos antiepilépticos, bloqueadores beta y antidepresivos. El resultado máximo que se puede lograr con estas terapias preventivas es 50% de reducción en la frecuencia e intensidad de los ataques de dolor, pero no su remisión definitiva.

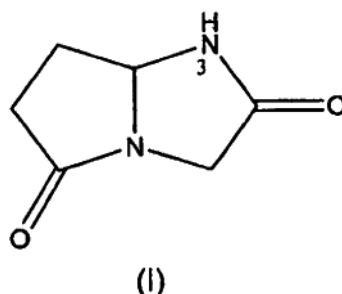
El dolor inflamatorio es otra forma de dolor crónico. Es producido por la liberación de mediadores que activan directamente los nociceptores localizados en fibras aferentes primarias, o disminuyen su umbral de activación, aumentando así su sensibilidad a estímulos dolorosos o no dolorosos de diferente naturaleza. Las fibras aferentes primarias excitadas a su vez pueden liberar neurotransmisores que pueden estimular células inmunitarias reclutadas por el proceso inflamatorio, produciendo la liberación de mediadores inflamatorios adicionales.

Este fenómeno, definido como “inflamación neurogénica” conduce a una autoamplificación de la sintomatología del paciente. La osteoartritis es una forma particularmente grave y dolorosa de este tipo de patología. La osteoartritis es una forma de artritis degenerativa que produce la rotura y pérdida final del cartílago de una o más articulaciones. El síntoma más común relacionado con esta patología es el dolor en la articulación afectada después del uso repetido o después de periodos prolongados de inactividad (dolor después de la noche o de descanso). Incluso aunque se ha demostrado una determinada correlación entre el dolor y la extensión del daño en la articulación, la etiología precisa de este tipo de dolor todavía no está clara; de hecho, pacientes con daños relativamente pequeños en las articulaciones sufren dolor intenso y viceversa; este descubrimiento sugiere que no es un dolor simplemente inflamatorio, sino que hay presente un componente neuropático también. Los tratamientos recomendados incluyen los AINE, esteroides y opiáceos, pero el uso de estos fármacos está asociado con la aparición de efectos secundarios graves; además, en muchos casos no muestran una eficacia completa (Altman R.D. 2000 *Arthritis Rheum.* 43:1905-1915).

El síndrome de fibromialgia es la causa más frecuente de dolor crónico, extendido, asociado con síntomas auxiliares, tales como alteraciones del sueño y fatiga crónica (Rao S.G. 2007, *Psychopharmacol. Bull.* 40:24-67). Cerca de 2% de la población general en Estados Unidos padece fibromialgia, con un riesgo mayor para las mujeres de mediana edad. Los pacientes con fibromialgia presentan anomalías cuantitativas en la percepción del color en condiciones experimentales, en forma tanto de alodinia como de hiperalgesia; estos datos sugieren un estado de percepción sensibilizada del dolor.

Recientemente, la pregabalina y duloxetina mostraron algo de eficacia en ensayos clínicos para el tratamiento del dolor muscular en la fibromialgia (Crofford L.J. 2005, *Arthritis Rheum.* 52:1264-1273; Maizels M. 2005, *Am. Fam. Physician* 71:483-490). No obstante, actualmente, el tratamiento médico para aliviar el dolor en la fibromialgia no es satisfactorio (Offenbaeher M. 2005, *CNS Spectr.* 10:285-297) y la fibromialgia representa una necesidad médica no satisfecha.

El dimiracetam (2,5-dioxohexahidro-1H-pirrolol[1,2-a]imidazol) es un derivado pirrolidinónico bicíclico de fórmula (I)



La solicitud de patente EP-A-335483 reivindica su uso farmacéutico como un agente nootrópico, es decir, capaz de mejorar el aprendizaje y la memoria en seres humanos y animales. Los datos de respuesta a la dosis muestran que

la actividad nootrópica del dimiracetam tiende a disminuir para dosis orales mayores de 10 mg/kg (*J. Med. Chem.*, 1993, 36:4214-4220). La solicitud de patente WO-A-93/09120 reivindica un procedimiento para preparar dimiracetam y sus enantiómeros. También, Pinza M. y col. 1993, *Journal of Medical Chemistry, US American Chemical Society*, 36(26): 4214-4220 describe el efecto como potenciador de la cognición.

5

El documento WO-A-2004/085438 reivindica un conjunto de derivados del 2,5-dioxohexahidro-1H-pirrol[1,2-a]imidazol; una característica típica de estos compuestos es la presencia, en la posición 3 del anillo de imidazol de un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático; estos compuestos, a pesar de su utilidad en el tratamiento de afecciones de dolor (mostrado en comparación con el dimiracetam), muestran un índice terapéutico que no es

10

totalmente satisfactorio.

En vista de los antecedentes mencionados antes, se siente la necesidad de nuevos fármacos dotados de actividad antihiperálgica y antialodínica hacia el dolor crónico, y caracterizado por un índice terapéutico alto. También se siente la necesidad del tratamiento de formas específicas del dolor neuropático que no están bien tratadas con

15

Resumen de la invención

Los autores de la presente invención han estudiado el comportamiento del dimiracetam en diferentes dosis con respecto a las descritas previamente para este compuesto, considerando también posibles variaciones de la toxicidad asociada con las nuevas dosis. Durante estos estudios, se ha encontrado una nueva ventana farmacológica, en la que el dimiracetam ejerce un efecto de retroceso fuerte del fenómeno doloroso crónico de origen neuropático o inflamatorio, sin mostrar ningún efecto tóxico. Por lo tanto, se describe la posibilidad de tratar estas patologías debilitantes con un compuesto eficaz y esencialmente atóxico.

25

Breve descripción de las figuras

Figura 1: neuropatía inducida por oxaliplatino

* $p < 0,01$ frente al grupo tratado con oxaliplatino/vehículo. Cada valor representa la media $\pm$ S.E.M. de 8-11 ratas. Los compuestos se administraron empezando tres días antes del tratamiento con oxaliplatino.

30

Figura 2: neuropatía inducida por ddC

* $p < 0,01$, ^ $p < 0,05$ frente a grupo de ddC/vehículo. Cada valor representa la media $\pm$ S.E.M. del umbral mecánico expresado como gramos, con un total de 10 ratas por grupo.

35

Figura 3: neuropatía inducida por ddC

* $p < 0,01$ frente a grupo de ddC/vehículo. Cada valor (con excepción del grupo de control) representa la media $\pm$ S.E.M. de 18 ratas en dos experimentos.

Figura 4: Dolor osteoartrítico inducido por MIA en ratas

* $p < 0,01$ frente a grupo de MIA/vehículo. Cada valor representa la media $\pm$ S.E.M. de 18 ratas en dos experimentos.

40

Figura 5: Coordinación motora en ratas (barra giratoria)

Cada valor representa la media $\pm$ S.E.M. del número de caídas en 30 s de grupos de 8 ratas.

45

Figura 6: Coordinación motora en ratas (barra giratoria)

Cada valor representa la media $\pm$ S.E.M. del número de caídas en 30 s de grupos de 8 ratas. * $p < 0,01$ frente a animales tratados con vehículo.

Figura 7: Actividad motora en ratones (tabla de agujeros)

* $p < 0,01$ frente a grupo tratado con vehículo. Cada valor representa la media $\pm$ S.E.M. de 18 ratones. La prueba se llevó a cabo 30 min después de la administración oral de fármacos.

50

Descripción detallada de la invención

55

Un primer objeto de la presente invención es el uso del dimiracetam, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento útil para tratar y/o prevenir tipos específicos de dolor crónico. La invención también se dirige al dimiracetam, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento y/o prevención de tipos específicos de dolor crónico.

El dimiracetam es un compuesto quiral. Para el alcance de la presente invención, el término “dimiracetam” identifica enantiómeros (R) o (S) del dimiracetam, o mezclas de los mismos en las que están presentes los dos enantiómeros en cantidades iguales o diferentes. Por lo tanto, se pretende que las composiciones farmacéuticas que son objeto de la presente invención se extiendan a esas mezclas o a los enantiómeros individuales del dimiracetam.

De acuerdo con la presente invención, el dimiracetam se puede administrar como tal o asociado con otro principio activo útil para el tratamiento o prevención del dolor crónico o de enfermedades que lo producen, como se define en las reivindicaciones adjuntas. Es parte de la invención administrar el dimiracetam asociado con principios activos que presentan como efectos secundarios la aparición de dolor crónico, en particular, los fármacos antitumorales y antivirales oxaliplatino y ddC, uno de los fármacos antivirales patrón referencial en la terapia de la infección por el VIH.

Mediante los compuestos reivindicados, se puede tratar de forma eficaz y con alta seguridad todos los tipos de dolor crónico, sean de origen neuropático o inflamatorio. Los ejemplos preferidos de dolor crónico tratado de acuerdo con la presente invención son los siguientes:

1. dolor inducido por oxaliplatino quimioterapéutico;
2. dolor inducido por el agente antiviral ddC;
3. dolor inducido por osteoartritis.

Es de eficacia destacada, y por lo tanto preferido en el alcance de la invención, el tratamiento del dolor inducido por agentes antivirales, osteoartritis y osteoartritis autoinmune, como se define en las reivindicaciones adjuntas.

En el alcance de la invención, en el presente tratamiento el efecto antihiperálgico del dimiracetam se ejerce en un intervalo de dosificaciones orales entre 10 y 300 mg/kg, preferiblemente entre 100 y 300 mg/kg. El efecto antihiperálgico se puede lograr también por rutas de administración diferentes de la ruta oral, es decir, intramuscular o intravenosa: en estos casos, el dimiracetam se administra en cantidades que permiten obtener niveles hemáticos comparables a los obtenidos después de la administración oral de 10-300 mg/kg. Los valores de referencia útiles para el intervalo de administraciones intramusculares está en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 150 mg/kg; los valores de referencia útiles para administraciones intravenosas están en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 60 mg/kg.

Por lo tanto, la invención abarca composiciones farmacéuticas de dimiracetam útiles para los tratamientos mencionados antes. Estas composiciones contienen una cantidad de este principio activo que es mayor que la propuesta previamente para la actividad nootrópica.

Las cantidades del principio activo, expresadas en mg/kg, son las citadas antes. Estas composiciones tienen una unidad de dosificación útil para administrar las dosificaciones mencionadas antes. Típicamente contienen de 500 a 15000 mg en el caso de composiciones orales; de 250 a 7500 mg en el caso de composiciones intramusculares; de 100 a 3000 en el caso de composiciones intravenosas.

El dimiracetam se puede formular farmacéuticamente de acuerdo con metodologías conocidas. Las diferentes composiciones farmacéuticas se pueden seleccionar de acuerdo con las necesidades del tratamiento.

Dichas composiciones se pueden preparar por mezclamiento y se pueden adaptar adecuadamente para la administración oral o parenteral, y como tal, se pueden administrar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones orales, polvos, gránulos, pelets, soluciones líquidas para inyección o infusión, suspensiones o supositorios.

Los comprimidos y las cápsulas para la administración oral normalmente se suministran en unidades de dosificación y pueden contener excipientes convencionales tales como aglutinantes, cargas, diluyentes, agentes de formación de comprimidos, lubricantes, detergentes, disgregantes, colorantes, aromas y agentes humectantes. Los comprimidos se pueden recubrir de acuerdo con métodos bien conocidos en la materia.

Las cargas adecuadas incluyen, por ejemplo, celulosa, manitol, lactosa y agentes similares. Los disgregantes adecuados incluyen almidón, polivinilpirrolidona y derivados de almidón tales como glicolato sódico de almidón. Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio. Los agentes humectantes adecuados incluyen, por ejemplo, lauril-sulfato sódico.

Estas composiciones orales sólidas se pueden preparar por procedimientos convencionales de mezclamiento, llenado o formación de comprimidos. Las operaciones de mezclamiento se pueden repetir para dispersar el agente activo en composiciones que contienen cantidades grandes de cargas. Estas operaciones son convencionales.

5

Las composiciones líquidas orales se pueden proporcionar en forma, por ejemplo, de suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o en forma de un producto seco para reconstituir con agua o con un vehículo líquido adecuado en el momento del uso. Las composiciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, sorbitol, jarabe, metilcelulosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábica; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceite comestible) por ejemplo aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos tales como ésteres de glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico, y si se desea, aromas o colorantes convencionales.

10

Las formulaciones orales también incluyen formulaciones de liberación sostenida convencionales, tales como comprimidos o gránulos con recubrimiento entérico.

Para la administración parenteral, se pueden preparar unidades de dosificación fluida que contienen los compuestos activos y un vehículo estéril. Los compuestos activos, dependiendo del vehículo y la concentración, se pueden suspender o disolver. Las soluciones parenterales normalmente se preparan disolviendo el compuesto en un vehículo y esterilizando por filtración, antes de llenar viales o ampollas adecuadas y sellar. Se pueden disolver ventajosamente en el vehículo adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes de tamponamiento. Con el fin de aumentar la estabilidad, la composición se puede congelar después de llenar el vial y eliminar el agua con vacío. Las suspensiones parenterales se preparan esencialmente de la misma forma, con la diferencia de que los compuestos activos se suspenden en el lugar de disolverse en el vehículo, y se pueden esterilizar por exposición a óxido de etileno antes de suspenderlos en el vehículo estéril. Se puede incluir ventajosamente un tensioactivo o humectante para facilitar la distribución uniforme del compuesto de la invención.

Otro método de administración para el compuesto de la invención, se refiere a un tratamiento tópico. Las formulaciones tópicas pueden contener, por ejemplo, pomadas, cremas, lociones, geles, soluciones, pastas y/o pueden contener liposomas, micelas y/o microesferas.

Otra ruta de administración para los compuestos de la invención es el suministro transdérmico. Las formulaciones transdérmicas típicas incluyen vectores acuosos y no acuosos convencionales, tales como cremas, aceites, lociones o pastas o pueden estar en forma de membranas o parches medicados.

Como es habitual en la práctica, las composiciones normalmente van acompañadas de instrucciones escritas o impresas, para usar en el tratamiento al que se refiere.

40

Se proporcionan ejemplos de la presente invención en lo que sigue, simplemente con propósitos ilustrativos.

Parte experimental

45 1. Procedimientos

1.1 Neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN)

Se induce neuropatía periférica por la administración repetida de oxaliplatino a ratas Sprague-Dawley macho adultas (150-200 g, proveedor Harlan).

50

Se usaron los siguientes protocolos respectivamente:

- Oxaliplatino: se inyectaron 2,4 mg/kg por vía intraperitoneal durante 5 días consecutivos seguido de 2 días de suspensión (1 ciclo). Se llevaron a cabo un total de 3 ciclos, alcanzando una dosis acumulada de 36 mg/kg (Cavaletti G. 2001, *Eur. J. Cancer* 37:2457-2463). El ensayo se llevó a cabo 48 h después de la última inyección de oxaliplatino.

55

1.2. Neuropatía inducida por antiviral

Ratas Sprague-Dawley macho adultas (150-200 g, proveedor Harlan) se trataron por vía intravenosa con una sola administración de 25 mg/kg de inhibidor de transcriptasa inversa análogo de nucleósido ddC (2',3'-didesoxicitidina). La administración de este fármaco anti-VIH inducía una notable respuesta alodínica a un estímulo mecánico (Joseph E. K. 2004, *Pain* 107:147-158).

5

La máxima reducción del umbral de presión en la pata se desarrolló entre el día 5 y el día 10 después de inyección. El ensayo se llevó a cabo el día 10.

1.3. Dolor relacionado con la osteoartritis en ratas

10

La osteoartritis se indujo por una sola administración de 2 mg (en un volumen de 25 µl) de 2-yodoacetato sódico en la articulación de la rodilla izquierda de ratas anestesiadas (ratas Sprague-Dawley macho adultas, 150-200 g, proveedor Harlan) (Fernihough J. 2004, *Pain* 112:83-93). Este tratamiento induce la degeneración progresiva de la articulación y el desarrollo de hiperalgesia, imitando los niveles histológicos y de comportamiento observados en seres humanos. El ensayo farmacológico se llevó a cabo 7 días después de tratamiento.

15

1.4a. Evaluación de la hiperalgesia mecánica: ensayo de presión en la pata

La hiperalgesia mecánica en ratas (ratas Sprague-Dawley macho adultas, 150-200 g, proveedor Harlan) se determinó usando la prueba de presión en la pata. El umbral nociceptivo se determinó con un analgesímetro (Ugo Basile, Italia), ejerciendo una fuerza que aumenta a velocidad constante (32 g/s) de acuerdo con el método descrito por Leighton G. E. 1988, *Br. J. Pharmacol.* 93:553-560. Se evaluó el estímulo que causa la retirada de la pata antes y en diferentes tiempos después del tratamiento. Los resultados representan la media de umbrales mecánicos expresados como gramos. Para evitar cualquier posible daño a la pata del animal, la fuerza máxima aplicada se fijó en 240 g.

25

1.4b. Evaluación de la alodinia mecánica: prueba de von Frey

Se pusieron ratas (ratas Sprague-Dawley macho adultas, 150-200 g, proveedor Harlan) en una cámara con un suelo de malla metálica cubierta con una cúpula de plástico que permitía a los animales andar libremente, pero no saltar. El estímulo mecánico se suministró en la piel en el medio plantar de la pata trasera izquierda usando un aparato electrónico de von Frey. El valor de corte se fijó en 50 g, mientras que la tasa de fuerza creciente (duración de la subida) se fijó en 20 segundos.

30

1.5. Ensayo de Irwin en ratas

Para verificar si la administración del compuesto puede inducir efectos secundarios mediados de forma central, se trataron ratas Sprague-Dawley macho adultas (150-200 g, proveedor Harlan) con dimiracetam por las vías subcutánea y oral y se controlaron de acuerdo con el protocolo del "ensayo de Irwin" (Irwin 1968, *Psychopharmacologia* 13:222-257), un procedimiento sistemático y cuantitativo para evaluar el comportamiento y las modificaciones fisiológicas inducidas en animales por el tratamiento con el fármaco.

40

Las ratas se controlaron constantemente durante 30 min después de administración. El control se repitió cada mañana a las 9 a.m. durante 4 días después de administración.

45

1.6. Coordinación motora en ratas

El ensayo de la barra giratoria permite la evaluación de los efectos de un compuesto en la coordinación motora. Se pusieron ratas Sprague-Dawley macho adultas (150-200 g, proveedor Harlan, Milán) sobre una barra de plástico de 6 cm de diámetro y 35 cm de longitud, que giraba a una velocidad constante (16 rpm) a una altura de 25 cm. La barra está dividida en 4 secciones iguales, de modo que se puede hacer el ensayo con hasta 4 animales simultáneamente. Los animales debían andar en contra del movimiento en el tambor giratorio durante 30 segundos. El tiempo que tardaban en caer de la barra giratoria se registró como el número de caídas en 30 segundos siguiendo el método de Vaught y col. 1985, *Neuropharmacology* 24:211 -216. En cada experimento la coordinación motora se mide antes (pre-ensayo) y después de la administración del compuesto ensayado. Las ratas con puntuación menor de 3 y mayor de 6 caídas en el pre-ensayo se rechazaron.

55

1.7. Ensayo en barra giratoria/ataxia en ratas

El ensayo se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito por Veneroni y col. 2003, *Pain* 102:17-25. Las deficiencias neurológicas se evaluaron por la incapacidad de las ratas para permanecer en la barra giratoria (10 rpm) durante el periodo de ensayo. La dosis tóxica se calculó como la dosis que producía 25% (DT₂₅) o 50% (DT₅₀) de ratas caídas (solo para la gabapentina, la dosis tóxica era DT₁₆ = 16% de ratas caídas).

1.8. Tabla de agujeros en ratones

La prueba de la tabla de agujeros permite el estudio del comportamiento de los roedores cuando se enfrentan a un nuevo entorno (Boissier JR 1964, *Thérapie* 19:571-583). La prueba permite evaluar la actividad exploradora inicial del animal y sus posibles variaciones inducidas por la administración de fármacos.

La prueba de la tabla de agujeros usa un plano cuadrado de 40 cm con 16 agujeros cilíndricos empotrados (3 cm de diámetro) distribuidos en 4 por 4 en una forma equidistante de tipo rejilla. Los ratones (ratones Swiss Webster macho que pesaban 25-30 g, suministrados por Morini) se ponen uno a uno en el centro de la tabla y se deja que se muevan libremente, cada uno durante un periodo de 5 min. Dos haces fotoeléctricos, que cruzan el plano desde el punto medio al punto medio de lados opuestos, y por lo tanto dividen el plano en cuatro cuadrantes iguales, registran automáticamente el movimiento de los animales en la superficie del plano. Células fotoeléctricas en miniatura en cada uno de los 16 agujeros registran la exploración de los agujeros (actividad de hundir la cabeza) por los ratones.

2. Resultados (actividad antihiperálgica)

2.1. Neuropatía inducida por oxaliplatino en ratas

Se evaluó el efecto del dimiracetam en el modelo de neuropatía inducida por oxaliplatino después de la administración repetida con la prueba de la presión en la pata. Los resultados se dan en la figura 1. El dimiracetam se administró con dosis de 100 y 300 mg/kg v.o. una vez al día, empezando tres días antes del tratamiento con oxaliplatino y durante el propio tratamiento. Con la dosis de 300 mg/kg, el dimiracetam redujo significativamente la hiperálgia mecánica. El efecto era estadísticamente significativo entre 30 min y 4 h después de la administración.

2.2. Neuropatía inducida por antiviral

Los resultados del ensayo (ensayo de von Frey) se dan en la figura 2. Con una dosis de 100 mg/kg, 15-30 min después de administración, el dimiracetam invirtió completamente la alodinia inducida por ddC, estando el umbral mecánico al mismo nivel en los animales tratados y de control. El efecto era todavía estadísticamente significativo 45 min después de tratamiento.

El dimiracetam es un compuesto racémico; los dos enantiómeros correspondientes se sintetizaron y se probaron por separado en el modelo de neuropatía inducida por ddC. Los dos compuestos se administraron por vía oral con dosis de 150 y 300 mg/kg y su actividad antihiperálgica se evaluó con la prueba de la presión en la pata. Los resultados se dan en la figura 3. El (R)-dimiracetam inducía una reducción significativa del umbral del dolor mecánico con 300 mg/kg, 15-45 min después de administración. El enantiómero (S) inducía un efecto significativo con 300 mg/kg después de administración. Estos datos demuestran la eficacia también de los enantiómeros individuales del dimiracetam.

2.3. Dolor osteoartítico en ratas

El potencial antihiperálgico del dimiracetam se evaluó (prueba de presión en la pata) en el modelo de dolor osteoartítico inducido por la inyección intrarticular de monoyodoacetato de sodio (MIA). Los resultados de la prueba se dan en la figura 4. Tanto el dimiracetam como su enantiómero (R) en dosis de 150 mg/kg, 15-30 min después de administración, mostraron un efecto estadísticamente significativo en la inversión de la hiperálgia inducida por MIA. Con la dosis de 300 mg/kg el dimiracetam invirtió completamente la hiperálgia inducida por MIA, estando el umbral mecánico al mismo nivel en los animales tratados y de control entre 15 y 45 min después de la administración; el efecto todavía era estadísticamente significativo 60 min después de administración. El efecto del enantiómero (R) todavía era estadísticamente significativo 45 min después de tratamiento.

3. Resultados (Tolerabilidad)

Con el fin de verificar si el dimiracetam puede inducir efectos secundarios no deseados, el compuesto se ensayó en el modelo de la barra giratoria (coordinación motora y ataxia) en ratas en el modelo de tabla con agujeros (actividad

espontánea y exploratoria) en ratones.

3.1. Ensayo de barra giratoria en ratas

- 5 En experimentos de toxicidad aguda, el dimiracetam administrado con 3000 mg/kg v.o. (20 veces la dosis usada en los ensayos de actividad farmacológica previa) no altera la coordinación motora en ratas en la prueba de la barra giratoria, como se muestra en la figura 5.

De forma diferente, como se muestra en la figura 6, el compuesto de referencia 1-(3-cianofenil)-tetrahidropirrol[1,2-ajimidazol-2,5-diona (compuestos representativos de fórmula (I) del documento WO2004/085438, véase el ejemplo 13) alteró significativamente la coordinación motora de los animales, aumentando el número de caídas empezando con la dosis de 300 mg/kg; estos datos muestran un menor nivel de tolerabilidad para dichos compuestos de referencia.

15 3.2. Prueba de barra giratoria/ataxia en ratas

La DT_{25} del dimiracetam era 6000 mg/kg v.o., demostrando así una seguridad y tolerabilidad muy altas del compuesto.

- 20 Entre las referencias, el tramadol presentaba la mayor toxicidad, con una DT_{50} de 253 mg/kg v.o., mientras que la pregabalina y el levetiracetam mostraron DT_{50} de 536 y 2000 mg/kg v.o., respectivamente. La gabapentina mostró una DT_{16} de 1000 mg/kg v.o.

25 3.3. Ensayo de Irwin en ratas

El dimiracetam administrado con la dosis de 1000 mg/kg por vía subcutánea y con la dosis de 3000 mg/kg v.o. no mostró ningún efecto en ninguno de los parámetros de comportamiento observados.

30 3.4. Ensayo de la tabla de agujeros en ratones

En el ensayo de la tabla de agujeros, el dimiracetam administrado con 3000 mg/kg v.o. no redujo significativamente ni la actividad espontánea (número de movimientos de cada animal en el plano) ni la curiosidad (número de introducciones de la cabeza), como se muestra en la figura 7.

- 35 Al contrario, la gabapentina administrada con 1000 mg/kg produce una reducción estadísticamente significativa de ambos parámetros evaluados.

3.5. Toxicidad preliminar en ratas: dosis individual por vía oral e intravenosa

- 40 La administración oral o intravenosa de una sola dosis de 3000 mg/kg de dimiracetam a ratas Sprague Dawley es sustancialmente bien tolerada. No se observaron signos de toxicidad durante el experimento. La observación del comportamiento, los análisis de sangre y orina no mostraron ninguna variación relacionada con la dosis de los parámetros clínicos medidos.

45 3.6. Toxicidad repetida en ratas: 4 y 13 semanas v.o.

La administración oral repetida del dimiracetam a ratas Sprague Dawley, durante 4 semanas y hasta una dosis máxima de 2500 mg/kg/día no produjo ningún cambio en términos de mortalidad, sintomatología o cambios del comportamiento normal.

- 50 La administración oral repetida del dimiracetam a ratas Sprague Dawley durante 13 semanas y hasta una dosis máxima de 2500 mg/kg era bien tolerada. No se observó mortalidad o signos clínicos relevantes, ni tampoco cambios en términos de peso corporal, consumo de agua y alimento o en la temperatura corporal, con todos los niveles de dosis. La hematología, química clínica, parámetros de coagulación y análisis de orina no pusieron de manifiesto variación relacionada con el fármaco de los diferentes parámetros evaluados en todas las dosis ensayadas. No se observaron lesiones macroscópicas o microscópicas o anomalías correlacionadas con la administración de dimiracetam.

3.7. Toxicidad repetida en macacos cangrejeros: 4 y 13 semanas v.o.

La administración oral repetida de dimiracetam a macacos cangrejeros durante 4 semanas y hasta una dosis máxima de 2000 mg/kg/día, era bien tolerada por los animales. Se observó una reducción ligera en el consumo de alimento y el peso corporal en algunos animales tratados con la dosis máxima de 2000 mg/kg.

5

La administración oral repetida de dimiracetam a macacos cangrejeros durante 13 semanas y hasta una dosis máxima de 2000 mg/kg/día, era bien tolerada por los animales. No se observaron mortalidad o signos clínicos relevantes, ni tampoco cambios en términos de peso corporal, consumo de agua y alimentos, o en la temperatura corporal, en todos los niveles de dosis. La hematología, química clínica, parámetros de coagulación y análisis de orina no pusieron de manifiesto variación relacionada con el fármaco de los diferentes parámetros evaluados en todas las dosis ensayadas. No se observaron lesiones macroscópicas o microscópicas o anomalías correlacionadas con la administración de dimiracetam.

10

Considerados juntos, estos datos muestran la aparición de una fuerte actividad antihiperálgica para el dimiracetam en los intervalos de dosificación típicos de la presente invención. La alta potencia de acción es confirmada por el hecho de que este compuesto mostraba una eficacia notablemente mayor que la gabapentina, considerada hasta ahora el patrón referencial en la terapia de tratamiento del dolor crónico. La actividad se encontró frente al dolor crónico de diferentes orígenes (es decir, dolor inducido por quimioterapia, dolor inducido por antiviral, dolor osteoartítico, cefalea, etc.) demostrando el amplio espectro de aplicabilidad del tratamiento propuesto en el presente documento. Además, los datos mostrados en dichos modelos animales destacan una eficacia especial del dimiracetam frente al dolor crónico asociado con el tratamiento con antivirales y el dolor osteoartítico y patologías relacionadas. Además, en las dosis típicas para la presente invención, el dimiracetam demostró ser mucho más tolerable que la gabapentina o derivados de pirroloimidazol de la técnica anterior.

15

20

REIVINDICACIONES

1. Dimiracetam, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento y/o prevención del dolor crónico inducido por un principio activo, siendo dicho principio activo un fármaco antitumoral o antiviral seleccionado de ddC (2',3'-didesoxicitidina) u oxaliplatino.
2. Dimiracetam, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho principio activo es el oxaliplatino.
3. Dimiracetam, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho principio activo es la ddC.
4. Dimiracetam, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento del dolor crónico inducido por osteoartritis.
5. Dimiracetam, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en forma de una unidad de dosificación, útil para administrar
 - por vía oral en una cantidad de dimiracetam en el intervalo de 10 a 300 mg/kg; o
 - por vía intramuscular en una cantidad de dimiracetam en el intervalo de 5 a 150 mg/kg; o
 - por vía intravenosa en una cantidad de dimiracetam en el intervalo de 2 a 60 mg/kg.
6. Dimiracetam, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en forma de una unidad de dosificación, en la que el dimiracetam está presente
 - oral, en cantidades en el intervalo de 500 a 15.000 mg;
 - intramuscular, en cantidades en el intervalo de 250 a 7.500 mg;
 - intravenoso, en cantidades en el intervalo de 100 a 3.000 mg.
7. Dimiracetam, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el efecto antihiperálgico es ejercido por el dimiracetam en un intervalo de dosificaciones orales entre 10 y 300 mg/kg, preferiblemente entre 100 y 300 mg/kg, o para administraciones intramusculares en un intervalo de 5 a 150 mg/kg, o para administraciones intravenosas en un intervalo de 2 a 60 mg/kg.
8. Una composición farmacéutica que comprende dimiracetam de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 4 solo o en asociación con un principio activo, siendo dicho principio activo un fármaco antitumoral o antiviral seleccionado de ddC (2',3'-didesoxicitidina) u oxaliplatino, para usar en el tratamiento y/o prevención del dolor crónico como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4, en forma de una unidad de dosificación:
 - oral, en la que el dimiracetam está presente en cantidades en el intervalo de 500 a 15.000 mg;
 - intramuscular, en la que el dimiracetam está presente en cantidades en el intervalo de 250 a 7.500 mg;
 - intravenosa, en la que el dimiracetam está presente en cantidades en el intervalo de 100 a 3.000 mg.

Figura 1

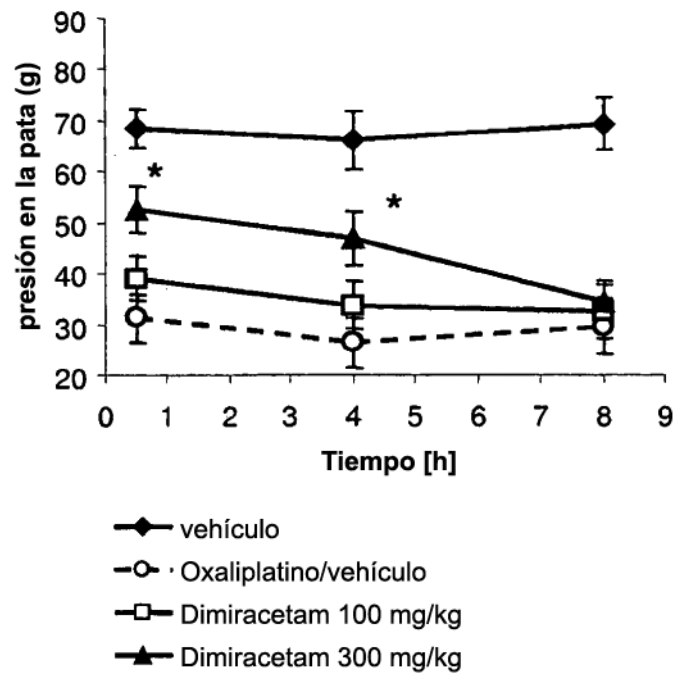


Figura 2

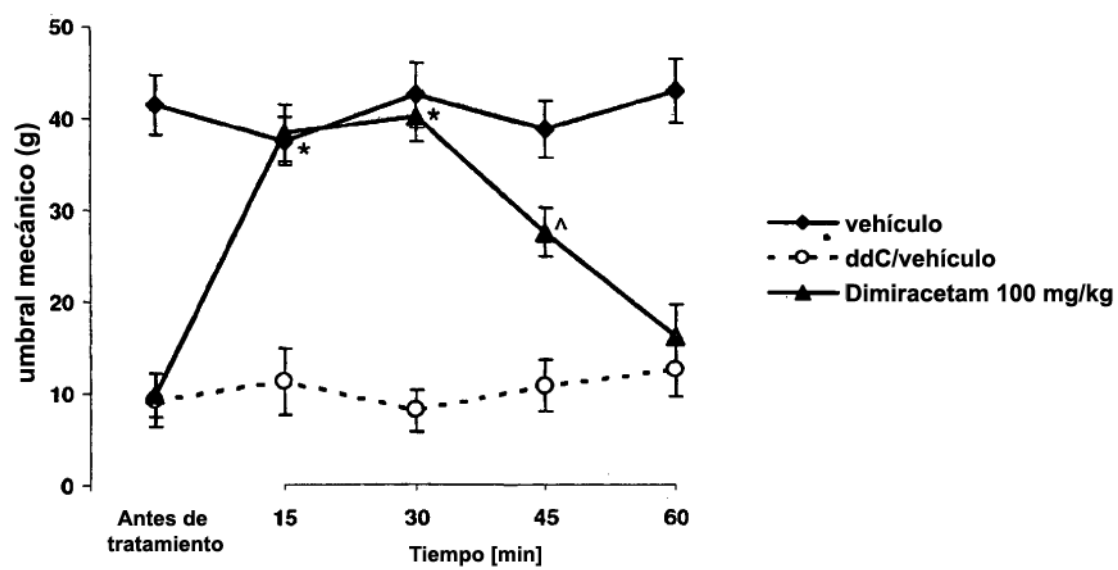


Figura 3

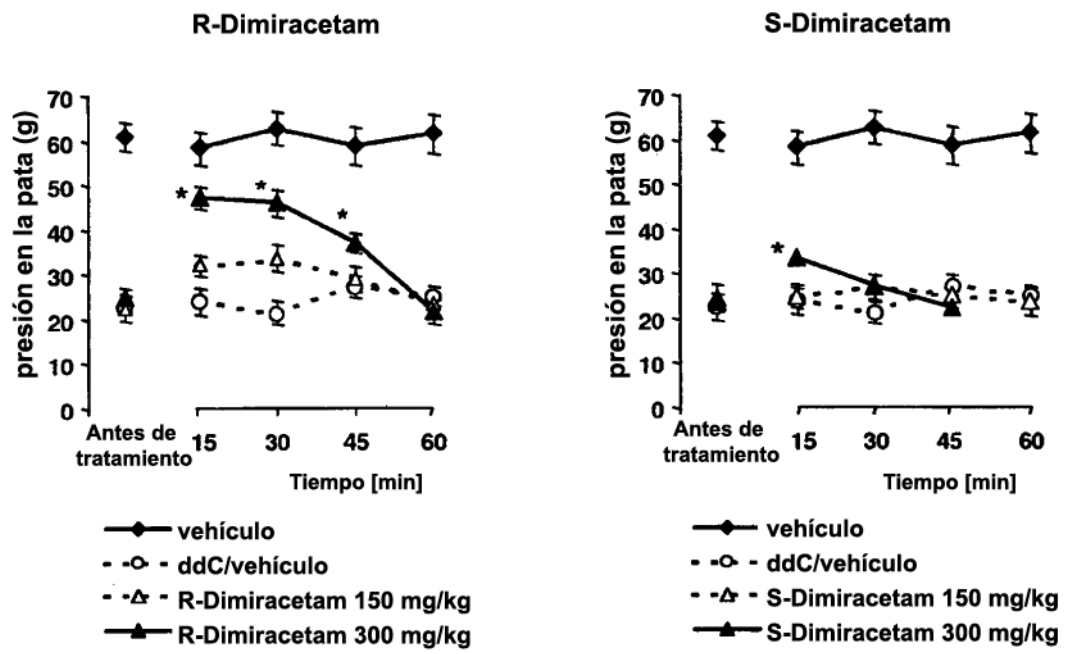


Figura 4

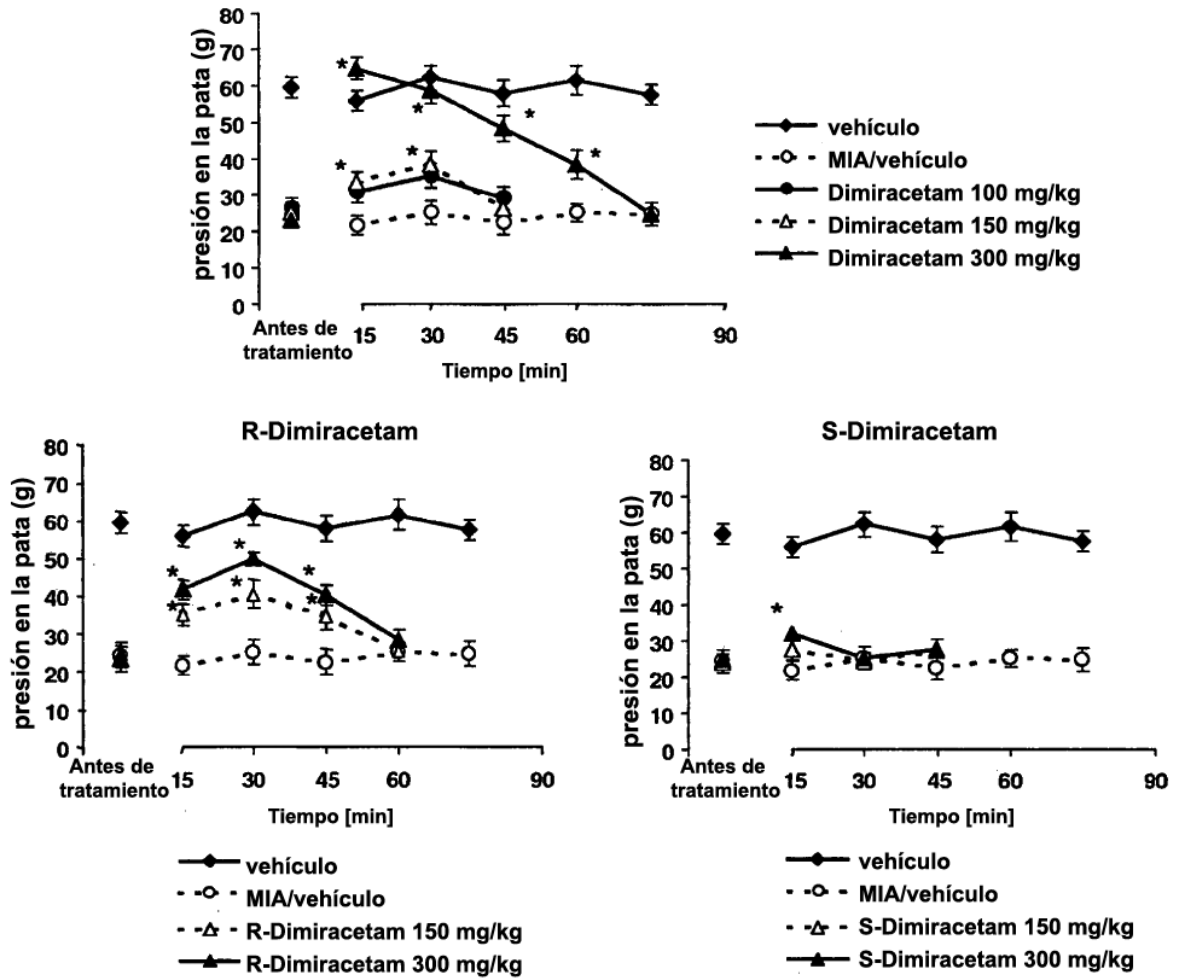


Figura 5

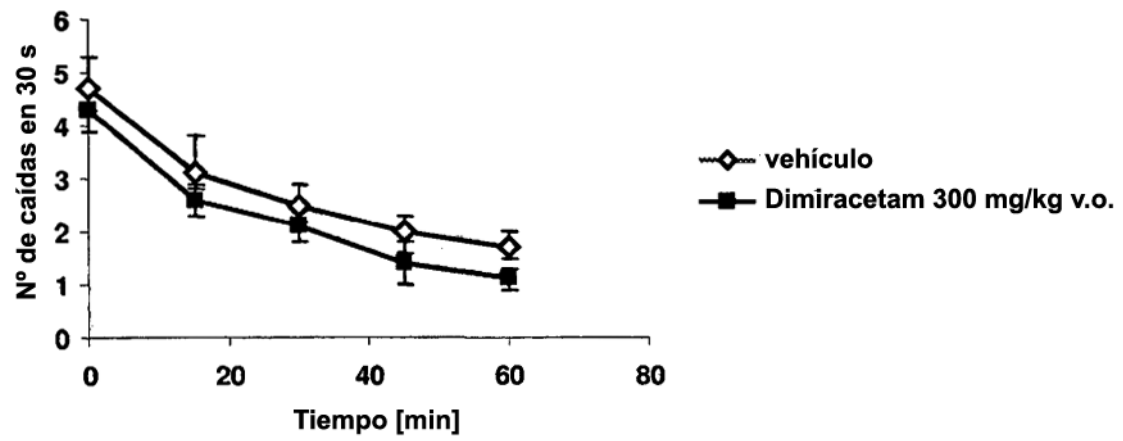


Figura 6

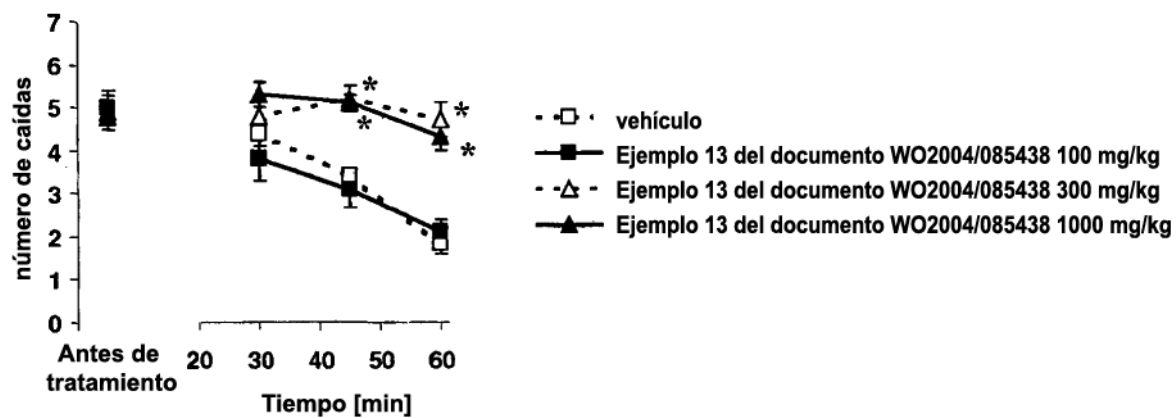


Figura 7

