

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 161**

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)
A61K 31/555 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2008 E 14004202 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2857017**

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

30 Prioridad:

16.04.2007 IT MI20070770

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

26.09.2016

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 2 584 161 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 acción fisiológica importante alertando al organismo de un peligro o daño recibido, el dolor crónico no está implicado en ninguna acción protectora.

15 El dolor crónico se puede dividir en dos categorías principales: dolor inflamatorio crónico y dolor neuropático. Este último se debe a una lesión directa en las vías nerviosas por la noxa, que puede ser infecciosa, metabólica, vascular o de otro tipo. En el dolor inflamatorio crónico los tejidos lesionados liberan factores alógenos que a su vez dañan las terminaciones nerviosas que generan un mecanismo vicioso que mantiene y potencia la percepción del dolor (hiperalgesia) o transforma el dolor en otros tipos de percepción (alodinia).

20 El dolor crónico, tanto de origen neuropático como inflamatorio, es un aspecto epidemiológico importante de una condición médica de alta necesidad no satisfecha; de hecho, esta es un área terapéutica que en la actualidad se caracteriza por tratamientos moderadamente eficaces y mal tolerados.

25 Un número cada vez mayor de pacientes sufren dolor neuropático iatrogénico, inducido por las terapias antitumorales utilizadas en la oncología moderna. En particular, los fármacos derivados del taxol, el cisplatino y la vincristina se encuentran entre los fármacos que inducen más a menudo neuropatías dolorosas. Actualmente no existen tratamientos efectivos y/o bien tolerados para este tipo de dolor. De hecho, los agentes antiepilépticos o antidepresivos clásicos utilizados con éxito en otras formas de dolor neuropático, tales como la lamotrigina (Renno S.I. 2006, J.Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceeding Part I vol. 24, No 18S:8530), la gabapentina (Wong G.Y. 30 2005, J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceeding Part I vol. 23, No 16S:8001) o la nortriptilina (Hammack J.E. 2002, Pain 98:195-203) son absolutamente insatisfactorios en base a su índice terapéutico.

La dosificación repetida de gabapentina ha demostrado ser eficaz para reducir la neuropatía periférica inducida por paclitaxel y vincristina en ratas (Xiao W. 2007, Neuroscience 144: 714-720).

35

Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ddC, d4T, AZT) se usan habitualmente como medicamentos antivirales en el tratamiento del sida. Estos medicamentos a menudo provocan la aparición de neuropatías periféricas con diferentes grados de gravedad después de un tratamiento prolongado. Como en el caso de los agentes quimioterapéuticos, estos síntomas pueden ser tan fuertes como para inducir el acortamiento o la 40 suspensión de estas terapias de salvamento. Los patrones de estas neuropatías son claramente diferentes de los inducidos por la progresión del sida; de hecho, se caracterizan por la aparición repentina de un ardor muy intenso en las manos y los pies alrededor de la décima semana de tratamiento. Las neuropatías inducidas por el VIH, por el contrario, tienen una progresión muy lenta (Dubinsky R.M. 1989, Muscle Nerve 12:856-860). En cuanto a las neuropatías inducidas por quimioterapia, este tipo de dolor es difícil de tratar.

45

El antidepresivo tricíclico amitriptilina y el bloqueador de los canales de sodio mexiletina, efectivos en diversas formas de neuropatías periféricas dolorosas, no mostraron ningún efecto significativo sobre este tipo de dolor neuropático (Kiebertz K. 1998 Neurology 51: 1682-1688). La gabapentina mostró cierta eficacia, aunque los 50 pacientes con síndromes graves rara vez alcanzan resultados satisfactorios y se requiere la administración adicional de narcóticos (McArthur J.C. 2001, The Hopkins HIV report. http://www.hopkins-aids.edu/publications/report/may01_2.html).

Otras formas de dolor neuropático pueden estar causadas por infecciones víricas. La neuralgia posherpética, por ejemplo, está provocada por la reactivación, mucho tiempo después de la infección, del virus de la varicela-zoster. 55 Este tipo de neuropatía se caracteriza por el desarrollo de alodinia mecánica fuerte, pérdida frecuente de sensibilidad hacia los estímulos térmicos y dolor intermitente espontáneo. La intensidad del dolor compromete la calidad de vida de los pacientes que sufren esta dolencia.

De gran importancia epidemiológica es el dolor referido como cefalea. Este se localiza en la cabeza, la cara y el

cuello. Cuando se produce cefalea de forma paroxística, con episodios recurrentes que duran de horas a días y se asocia a malestar general, se denomina migraña. Se conocen varias formas de migraña tales como migraña común, clásica, hemipléjica, vertebrobasilar, etc.

- 5 El tratamiento actual para la migraña implica el uso de diferentes tipos de agentes analgésicos, desde medicamentos anti-inflamatorios no esteroides (AINE) a opioides, antihistamínicos y derivados de la ergotamina. En la última década se han utilizado antagonistas de triptano 5HT₂; a menudo son capaces de bloquear un ataque en su inicio, si se administra con prontitud. Todos estos tratamientos muestran serias limitaciones en términos de eficacia y tolerabilidad. En los casos más graves, en los que los episodios dolorosos se repiten muchas veces a la
- 10 semana, se realiza un tratamiento preventivo con fármacos antiepilépticos, bloqueador beta y antidepresivos. El resultado máximo que se puede alcanzar con estas terapias preventivas es la reducción del 50 % en la frecuencia y la intensidad de los ataques de dolor, pero no su remisión definitiva.

El dolor inflamatorio es otra forma de dolor crónico. Es causado por la liberación de mediadores que activan

15 directamente los nociceptores localizados en las vías aferentes primarias o reducen su umbral de activación, lo que aumenta su sensibilidad a estímulos dolorosos o no dolorosos de diferente naturaleza. Las vías aferentes primarias excitadas a su vez son capaces de liberar neurotransmisores que pueden estimular las células inmunitarias reclutadas por el proceso inflamatorio provocando la liberación de mediadores inflamatorios adicionales.

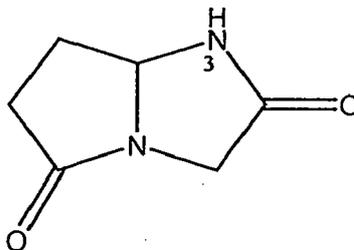
- 20 Este fenómeno, que se define como 'inflamación neurogénica', conduce a una autoamplificación de la sintomatología del paciente. La artrosis es una forma particularmente severa y dolorosa de este tipo de patología. La artrosis es una forma de artritis degenerativa que causa la ruptura y la eventual pérdida del cartílago de una o más articulaciones. El síntoma más común relacionado con esta patología es el dolor en la articulación afectada después de su uso repetitivo o después de periodos de inactividad prolongados (dolor nocturno y en reposo). Incluso a pesar de que se
- 25 ha demostrado una cierta correlación entre el dolor y la extensión del daño en la articulación, la etiología precisa de este tipo de dolor todavía es oscura; de hecho, los pacientes con daños relativamente pequeños en las articulaciones sufren de dolor muy intenso y viceversa; este hallazgo sugiere que no es un dolor meramente inflamatorio, sino que también hay presente un componente neuropático. Los tratamientos recomendados incluyen AINE, esteroides y opioides, pero el uso de estos fármacos se asocia a la aparición de graves efectos secundarios;
- 30 además, en muchos casos no presentan una eficacia completa (Altman R.D. 2000 Arthritis Rheum. 43: 1905-1915).

El síndrome de fibromialgia es la causa más frecuente de dolor crónico generalizado, asociado a síntomas auxiliares, tales como trastornos del sueño y fatiga crónica (Rao S.G. 2007, Psychopharmacol. Bull. 40: 24-67). Casi el 2 % de la población general en Estados Unidos sufre de fibromialgia, con las mujeres de mediana edad que se encuentran

35 en mayor riesgo. Los pacientes con fibromialgia muestran anomalías cuantitativas en la percepción del dolor en condiciones experimentales, en forma tanto de alodinia como de hiperalgesia: estos datos son indicativos de un estado de percepción del dolor sensibilizado.

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

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



(I)

La solicitud de patente EP-A-335483 reivindica su uso farmacéutico como agente nootrópico, es decir, capaz de

mejorar el aprendizaje y la memoria en seres humanos y animales. Los datos de dosis-respuesta muestran que la actividad nootrópica del dimiracetam tiende a reducirse para dosis orales superiores a 10 mg/kg (J. Med. Chem, 1993, 36: 4214-4220). La solicitud de patente WO-A-93/09120 reivindica un proceso para la preparación de dimiracetam y de sus enantiómeros.

5

El documento WO-A-2004/085438 reivindica una serie 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 dolencias dolorosas (presentadas en comparación con el dimiracetam), muestran un índice terapéutico que no es completamente satisfactorio.

10

En vista de los antecedentes mencionados anteriormente se siente la necesidad de nuevos medicamentos dotados de una alta actividad antihiperalgésica y antialodínica hacia el dolor crónico, y caracterizados por un alto índice terapéutico. También se siente la necesidad del tratamiento de formas específicas de dolor neuropático que no están bien tratadas con los agentes antihiperalgésicos tradicionales.

15

Sumario de la invención

Los presentes inventores han estudiado el comportamiento del dimiracetam a diferentes dosis con respecto a lo descrito previamente para este compuesto, teniendo en cuenta también las posibles variaciones de la toxicidad asociada a las nuevas dosis. Durante estos estudios se ha descubierto una nueva ventana farmacológica, dentro de la cual el dimiracetam ejerce un efecto de regresión fuerte sobre los fenómenos dolorosos crónicos de origen neuropático o inflamatorio, sin mostrar ningún efecto tóxico. Por lo tanto, se desvela la posibilidad de tratar estas patologías debilitantes con un compuesto eficaz y esencialmente atóxico.

25

Por lo tanto, un aspecto de la presente invención es el dimiracetam, o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, solo o en asociación con un principio activo, dicho principio activo que es un medicamento antitumoral o antiviral, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de dolor crónico, o -en otras palabras- dimiracetam, o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento y/o la prevención del dolor crónico inducido por un principio activo, dicho principio activo que es un medicamento antitumoral o antiviral.

30

Breve descripción de las figuras

Figura 1: Neuropatía inducida por oxaliplatino

35

* p <0,01 frente a oxaliplatino/grupo tratado con vehículo. Cada valor representa la media \pm SEM de 8-11 ratas. Los compuestos se administraron partiendo tres días antes del tratamiento con oxaliplatino.

Figura 2: Neuropatía inducida por ddC

40

* p <0,01, ^p <0,05 frente al ddC/grupo del vehículo. Cada valor representa la media \pm SEM del umbral mecánico expresado en gramos, con un total de 10 ratas por grupo.

Figura 3: Neuropatía inducida por ddC

45

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

Figura 4: Dolor artrósico inducido por MIA en ratas

50

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

Figura 5: Coordinación motora en ratas (cilindro giratorio)

55

Cada valor representa la media \pm SEM del número de caídas en 30 s de grupos de 8 ratas.

Figura 6: Coordinación motora en ratas (cilindro giratorio)

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

Figura 7: Actividad motora en ratones (tablero con orificios)

5

* $p < 0,01$ frente al grupo tratado con vehículo. Cada valor representa la media \pm SEM de 18 ratones. La prueba se realizó 30 min después de la administración oral de los fármacos.

Descripción detallada de la invención

10

Un primer objeto de la presente invención es el uso de dimiracetam, o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento útil para tratar y/o prevenir el dolor crónico como se define en las reivindicaciones anexas. La invención también se refiere a dimiracetam, o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento y/o la prevención del dolor crónico como se define en las reivindicaciones

15

anexas.

El dimiracetam es un compuesto quiral. Para el ámbito de la presente invención, el término "dimiracetam" identifica los enantiómeros (R) o (S) aislados de dimiracetam, o sus mezclas en las que los dos enantiómeros están presentes en cantidades iguales o diferentes. Por tanto, se pretende que el uso, el método y las composiciones farmacéuticas que son objeto de la presente invención se extiendan a esas mezclas o a los enantiómeros individuales de dimiracetam.

20

Según la presente invención, se puede administrar dimiracetam como tal o en asociación con cualquier otro principio activo útil para el tratamiento o la prevención de dolor crónico o enfermedades que lo provocan como se define en las reivindicaciones anexas.

25

También es parte de la invención la administración de dimiracetam en asociación con medicamentos antitumorales y antivirales que presentan como efecto secundario la aparición de dolor crónico; ejemplos no limitantes de dichos fármacos son taxol, vincristina, cisplatino, oxaliplatino, antivirales inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ddC, d4T, AZT), muchos de los cuales son fármacos antivirales de referencia en terapia para la infección por VIH.

30

Por medio del uso y el método reivindicados, es posible tratar el dolor crónico de manera eficaz y con una alta seguridad, ya sea de origen neuropático o inflamatorio. Los ejemplos preferidos de dolor crónico tratado de acuerdo con la presente invención son los siguientes:

35

1. dolor inducido por agentes quimioterapéuticos; entre los agentes quimioterapéuticos responsables de neuropatías, se mencionan taxol, vincristina, cisplatino, oxaliplatino;

40

2. dolor inducido por agentes antivirales tales como inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ddC, d4T, AZT);

De eficacia excepcional, y por lo tanto preferido en el ámbito de la invención, es el tratamiento del dolor inducido por agentes antivirales.

45

En el ámbito de la invención, en el presente tratamiento el efecto antihiperalgésico del dimiracetam se ejerce en un intervalo de dosificaciones orales de entre 10 y 300 mg/kg, preferentemente de entre 100 y 300 mg/kg. El efecto antihiperalgésico también se puede conseguir por vías de administración diferentes a la vía oral, es decir, por vía intramuscular o intravenosa: en estos casos se administra dimiracetam en cantidades que permiten obtener niveles hemáticos comparables a los obtenidos después de la administración oral de 10-300 mg/kg. Valores de referencia útiles para las administraciones intramusculares oscilan de 5 aproximadamente a 150 mg/kg aproximadamente; valores de referencia útiles para administraciones intravenosas oscilan de 2 aproximadamente a 60 mg/kg aproximadamente.

50

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

55

Las cantidades del principio activo, expresadas en mg/kg, son las citadas anteriormente. Estas composiciones tienen

una unidad de dosificación útil para administrar las dosificaciones mencionadas anteriormente. Normalmente contienen de 500 a 15.000 mg en el caso de composiciones orales; de 250 a 7500 mg en el caso de composiciones intramusculares; de 100 a 3000 mg en el caso de composiciones por vía intravenosa.

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

Dichas composiciones se pueden preparar mediante la mezcla y se pueden adaptar adecuadamente para la administración oral o parenteral, y como tal, se pueden administrar en forma de comprimidos, cápsulas, 10 preparaciones orales, polvos, gránulos, pellas, soluciones líquidas para inyección o infusión, suspensiones o supositorios.

Los comprimidos y cápsulas para la administración oral por lo general se suministran en unidades de dosificación y pueden contener excipientes convencionales tales como aglutinantes, cargas, diluyentes, agentes de formación de 15 comprimidos, lubricantes, detergentes, disgregantes, colorantes, aromatizantes y agentes humectantes. Los comprimidos se pueden recubrir de acuerdo con métodos muy conocidos en la técnica.

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 20 lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio. Los agentes humectantes adecuados incluyen, por ejemplo lauril sulfato de sodio.

Estas composiciones orales sólidas se pueden preparar con métodos de mezcla, relleno o formación de comprimidos convencionales. Las operaciones de mezcla se pueden repetir para dispersar el agente activo en 25 composiciones que contienen grandes cantidades de cargas. Estas operaciones son convencionales.

Las composiciones líquidas orales se pueden proporcionar en la forma de, por ejemplo, suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos o en forma de producto seco para su reconstitución con agua o con un vehículo líquido adecuado en el momento de su utilización. Las composiciones líquidas pueden contener aditivos 30 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 arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), 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 35 o ácido sórbico y si se desea, fragancias o colorantes convencionales.

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

40 Para la administración por vía parenteral, se pueden preparar unidades de dosificación de fluidos 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 rellenar los viales o ampollas adecuados y sellar. De forma ventajosa se pueden disolver adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes tamponantes en el vehículo.

45 Con el fin de aumentar la estabilidad, la composición se puede congelar después de llenar el vial y el agua se puede eliminar al vacío. Las suspensiones parenterales se preparan esencialmente de la misma manera, con la diferencia de que los compuestos activos se pueden suspender en lugar de disolverse en el vehículo, y se puede esterilizar por exposición a óxido de etileno antes de suspenderse en el vehículo estéril. De forma ventajosa se puede incluir un agente tensioactivo o humectante para facilitar la distribución uniforme del compuesto de la invención.

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

55 Un método adicional de administración para los compuestos de la invención es la administración transdérmica. 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 práctica común, las composiciones normalmente van acompañadas de instrucciones escritas o impresas,

para su uso en el tratamiento en cuestión.

A continuación se proporcionan ejemplos de la presente invención, puramente con fines ilustrativos.

5 PARTE EXPERIMENTAL

1. MÉTODOS

1.1 Neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN)

10

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

Se utilizaron respectivamente los siguientes protocolos:

15

• Vincristina: el fármaco se inyectó por vía intravenosa a una dosis de 150 µg/kg. El tratamiento se realizó cada 2 días, 5 veces, hasta que se alcanzó una dosis acumulada de 750 µg/kg. Se realizó la prueba de presión de la pata 4 días después de la última inyección (Marchand F. et al., 2003, Brain Res 980: 117-120).

20 • Taxol: se indujo neuropatía con taxol mediante la administración intraperitoneal de 0,5 mg/kg una vez al día, los días 1, 3, 5 y 8. La dosis acumulada de taxol era de 2 mg/kg. Se realizó la prueba farmacológica 14-18 días después de la última inyección de taxol (Polomano R.C. et al., 2001, Pain 94: 293-304).

25 • Oxaliplatino: se inyectaron 2,4 mg/kg por vía intraperitoneal durante 5 días consecutivos, seguido de 2 días de suspensión (un ciclo). Se realizó un total de 3 ciclos, hasta alcanzar una dosis acumulada de 36 mg/kg (Cavaletti G. 2001, Eur J. Cancer 37: 2457-2463). La prueba se realizó 48 h después de la última inyección de oxaliplatino.

1.2 Neuropatía inducida por antiviral

30 Ratas macho adultas Sprague Dawley (150-200 g, proveedor Harlan) se trataron por vía intravenosa con una administración única de 25 mg/kg de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos ddC (2',3'-didesoxicitidina) o d4T (2',3'-dideshidro-3'-desoxitimidina). La administración de estos fármacos anti-VIH induce una marcada respuesta alodínica a un estímulo mecánico (Joseph E.K. 2004, Pain 107: 147-158). Se desarrolla la máxima reducción del umbral de presión de la pata entre el día 5 y el día 10 después de la inyección. La prueba se realizó el día 10.

35

1.3a Evaluación de hiperalgesia mecánica: prueba de presión de la pata

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

45

1.3b Evaluación de alodinia mecánica: prueba de von Frey

50 Las ratas (ratas macho adultas Sprague Dawley, 150-200 g, proveedor Harlan) se pusieron en una cámara con un suelo de malla metálica cubierta por una cúpula de plástico que permitía que los animales caminen libremente, pero que no puedan saltar. El estímulo mecánico se produjo sobre la piel en el medio de la planta de la pata trasera izquierda utilizando un aparato electrónico de von Frey. El punto de corte se fijó en 50 g, mientras que la tasa de aumento de la fuerza (duración de la rampa) se estableció a 20 s.

55 1.4 Prueba de Irwin en ratas

Para comprobar si la administración del compuesto puede inducir efectos secundarios mediados centralmente, ratas macho adultas Sprague Dawley (150-200 g, proveedor Harlan) se trataron con dimiracetam por vía subcutánea y oral y se evaluaron de acuerdo con el protocolo de la "prueba de Irwin" (Irwin 1968, Psychopharmacologia 13: 222-

257), un procedimiento sistemático y cuantitativo para la evaluación de las modificaciones fisiológicas y de comportamiento inducidas en animales por el tratamiento con fármacos.

Las ratas se evaluaron constantemente durante 30 min después de la administración. La evaluación se itera cada 5 mañana a las 9 am durante 4 días después de la administración.

1.5 Coordinación motora en ratas

La prueba del cilindro rotatorio permite la evaluación de los efectos de un compuesto sobre la coordinación motora. 10 Ratas macho adultas Sprague Dawley (200-220 g, proveedor Harlan, Milán) se pusieron en un cilindro de plástico de 6 cm de diámetro y 35 cm de longitud, que gira a velocidad constante (16 rpm) a una altura de 25 cm. El cilindro está dividido en 4 secciones iguales, por lo tanto se pueden analizar simultáneamente hasta 4 animales. Se obligó a caminar a los animales contra el movimiento del tambor giratorio durante más de 30 segundos. El tiempo necesario para caer del cilindro giratorio se registró como número de caídas en 30 segundos, siguiendo el método de Vaught 15 et al. 1985, *Neuropharmacology* 24: 211-216. En cada experimento se mide la coordinación motora antes (prueba preliminar) y después de la administración del compuesto a ensayo. Las ratas con una puntuación inferior a 3 y más de 6 caídas en la prueba preliminar se descartan.

1.6 Prueba del cilindro rotatorio/ataxia en ratas

20 La prueba se realizó de acuerdo con el método descrito por Veneroni et al., 2003, *Pain* 102: 17-25. Se evaluaron déficits neurológicos por la incapacidad de las ratas para permanecer en el cilindro giratorio (10 rpm) durante el periodo de ensayo. La dosis tóxica se calculó como la dosis que causa que el 25 % (DT₂₅) o 50 % (DT₅₀) de las ratas se caigan (solo para la gabapentina, la dosis tóxica fue DT₁₆ = 16 % de las ratas caídas).

1.7 Tablero con orificios en ratones

25 La prueba del tablero con orificios permite estudiar el comportamiento de los roedores cuando se enfrentan a un nuevo entorno (Boissier J.R. 1964, *Therapie* 19: 571-583). La prueba permite evaluar la actividad exploratoria de los 30 animales y sus posibles variaciones inducidas por la administración del fármaco.

La prueba del tablero con orificios utiliza un plano cuadrado de 40 cm con 16 orificios cilíndricos empotrados (3 cm de diámetro) distribuidos 4 por 4 de manera equidistante, en forma de rejilla. Se colocan ratones (ratones Swiss Webster macho con un peso de 25-30 g, proveedor Morini) uno por uno en el centro del tablero y se les permite moverse libremente, cada uno durante un periodo de 5 min. Dos haces fotoeléctricos, que cruzan el plano desde el punto medio al punto medio de los lados opuestos, dividiendo así el plano en cuatro cuadrantes iguales, registran automáticamente los movimientos de los animales sobre la superficie plana. Células fotoeléctricas en miniatura en cada uno de los 16 orificios registran la exploración de los orificios (actividad de inmersión de la cabeza) por los ratones.

2. RESULTADOS (ACTIVIDAD ANTIHIPERALGÉSICA)

2.1 Neuropatía inducida por oxaliplatino en ratas

45 El efecto del dimiracetam se evaluó en el modelo de neuropatía inducida por oxaliplatino después de la administración repetida con la prueba de presión de la pata. Los resultados se presentan en Figura 1. Se administró dimiracetam a dosis de 100 y 300 mg/kg por vía oral una vez al día, comenzando tres días antes del tratamiento con oxaliplatino y durante el propio tratamiento. A la dosis de 300 mg/kg, el dimiracetam redujo significativamente la hiperalgia mecánica. El efecto fue estadísticamente significativo entre 30 min y 4 h después de la administración.

2.2 Neuropatía inducida por antiviral

55 Los resultados del ensayo (prueba de von Frey) se presentan en la Figura 2. A la dosis de 100 mg/kg, 15-30 min después de la administración, el dimiracetam revertió completamente la alodinia inducida por ddC, con el umbral mecánico que se encuentra al mismo nivel en los animales tratados y de control. El efecto aún era estadísticamente significativo 45 min después del tratamiento.

El dimiracetam es un compuesto racémico; se sintetizaron los dos enantiómeros correspondientes y se analizaron por separado en el modelo de neuropatía inducida por ddC. Los dos compuestos se administraron por vía oral a

dosis de 150 y 300 mg/kg y se evaluó su actividad antihiperalgésica con la prueba de presión de la pata. Los resultados se presentan en Figura 3. El (R)-dimiracetam indujo una reducción significativa del umbral mecánico del dolor a 300 mg/kg, 15-45 min después de la administración. El enantiómero (S) indujo un efecto significativo a 300 mg/kg, 15 min después de la administración. Estos datos también demuestran la eficacia de los enantiómeros individuales de dimiracetam.

3. RESULTADOS (TOLERABILIDAD)

Con el fin de verificar si el dimiracetam puede inducir efectos secundarios no deseados, el compuesto se analizó en el modelo de cilindro rotatorio (coordinación motora y ataxia) en ratas y en el modelo del tablero con orificios (actividad espontánea y exploratoria) en ratones.

3.1 Prueba del cilindro rotatorio en ratas

En experimentos de toxicidad aguda, el dimiracetam, administrado a 3000 mg/kg por vía oral (20 veces la dosis utilizada en los ensayos de actividad farmacológica anteriores) no altera la coordinación motora en ratas en el ensayo del cilindro rotatorio, como se muestra en Figura 5.

Con otras palabras, como se muestra en Figura 6, el compuesto de referencia 1-(3-cianofenil)tetrahidropirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona (representativo de los compuestos de fórmula (I) del documento WO2004/085438, véase Ejemplo 13) alteró significativamente la coordinación motora de los animales, aumentando el número de caídas a partir de la dosis de 300 mg/kg; estos datos muestran un nivel de tolerancia más bajo para dichos compuestos de referencia.

3.2 Prueba del cilindro rotatorio/ataxia en ratas

La DT_{25} de dimiracetam era de 6000 mg/kg por vía oral, lo que demuestra una muy alta seguridad y tolerabilidad del compuesto.

Entre los patrones de referencia, el tramadol presentaba la mayor toxicidad, con una DT_{50} de 253 mg/kg por vía oral, mientras que la pregabalina y el levetiracetam mostraron unas DT_{50} de 536 y 2000 mg/kg por vía oral, respectivamente. La gabapentina mostraba una DT_{16} de 1000 mg/kg por vía oral.

3.3 Prueba de Irwin en ratas

El dimiracetam administrado a una dosis de 1000 mg/kg por vía subcutánea y a una dosis de 3000 mg/kg por vía oral no mostró ningún efecto sobre todos los parámetros de comportamiento observados.

3.4 Prueba del tablero con orificios en ratones

En la prueba del tablero con orificios, el dimiracetam, administrado a 3000 mg/kg por vía oral no reduce significativamente ni la actividad espontánea (número de movimientos de cada animal en el plano) ni la curiosidad (número de inmersiones de cabeza), como se muestra en Figura 7.

Por el contrario, la gabapentina administrada a 1000 mg/kg provoca una reducción estadísticamente significativa de los dos parámetros evaluados.

3.5 Toxicidad preliminar en ratas: una dosis única por vía oral e intravenosa

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

3.6 Toxicidad repetida en ratas: 4 y 13 semanas por vía oral

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

La administración repetida por vía oral de dimiracetam a ratas Sprague Dawley de 13 semanas y hasta una dosis máxima de 2500 mg/kg/día fue bien tolerada. No hubo mortalidad ni signos clínicos relevantes, así como cambios en términos de peso corporal, consumo de agua y alimentos o de la temperatura corporal observados a todos los niveles de dosis. Los parámetros de hematología, química clínica, coagulación y análisis de orina no revelaron variación relacionada con el fármaco de los diferentes parámetros evaluados en todas las dosis probadas. No se observaron lesiones macro o microscópicas o anomalías correlacionadas con la administración de dimiracetam.

3.7 Toxicidad repetida en macacos cangrejeros: 4 y 13 semanas por vía oral

10

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

15 La administración repetida por vía oral de dimiracetam en macacos cangrejeros durante 13 semanas y hasta una dosis máxima de 2000 mg/kg/día fue bien tolerada por los animales. No hubo mortalidad ni signos clínicos relevantes, así como cambios en términos de peso corporal, consumo de agua y alimentos o de la temperatura corporal observados en todos los niveles de dosis. Los parámetros de hematología, química clínica, coagulación y análisis de orina no revelaron variación relacionada con el fármaco de los diferentes parámetros evaluados en todas las dosis probadas. No se observaron lesiones macro o microscópicas o anomalías correlacionadas con la administración de dimiracetam.

Tomados en conjunto, estos datos muestran la aparición de una fuerte actividad antihiperalgésica para el dimiracetam dentro de los intervalos de dosificación típica de la presente invención. La alta potencia de acción se confirma por el hecho de que este compuesto mostró una eficacia notablemente mayor que la gabapentina, considerado hasta ahora el modelo en terapia de tratamiento del dolor crónico. Se encontró actividad en comparación con el dolor crónico de diferentes orígenes (es decir, dolor inducido por quimioterapia, dolor inducido por antiviral, dolor artrósico, cefalea etc.) que demuestra el amplio espectro de aplicabilidad del tratamiento propuesto en el presente documento. Además, los datos que se muestran en dichos modelos animales resaltan una eficacia especial del dimiracetam contra el dolor crónico asociado al tratamiento antiviral y el dolor artrósico y patologías relacionadas. Además, a las dosis típicas para la presente invención, el dimiracetam resultó ser mucho más tolerable que los derivados de gabapentina o pirroloimidazol de la técnica anterior.

30

REIVINDICACIONES

1. Dimiracetam, o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento y/o la prevención del dolor crónico inducido por un medicamento antitumoral o antiviral, en el que el dimiracetam se administra solo o en asociación con dicho medicamento antitumoral o antiviral.
5
2. Dimiracetam, o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho medicamento antitumoral o antiviral se selecciona entre taxol, vincristina, cisplatino, oxaliplatino, y antivirales inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos seleccionados entre ddC,
10 d4T y AZT.
3. Dimiracetam, o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en el que el dolor es dolor crónico inducido por agentes quimioterapéuticos.
- 15 4. Dimiracetam, o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en el que el dolor es dolor crónico inducido por agentes antivirales.
5. Dimiracetam, o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en forma de una unidad de dosificación, útil para administrar
20
 - por vía oral una cantidad de dimiracetam que oscila de 10 a 300 mg/kg; o
 - por vía intramuscular una cantidad de dimiracetam que oscila de 5 a 150 mg/kg; o
- 25 - por vía intravenosa una cantidad de dimiracetam que oscila de 2 a 60 mg/kg.
6. Dimiracetam, o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en forma de una unidad de dosificación, en la que está presente dimiracetam
30
 - oral, en cantidades que oscilan de 500 a 15.000 mg;
 - intramuscular, en cantidades que oscilan de 250 a 7500 mg;
 - intravenoso, en cantidades que oscilan de 100 a 3000 mg.
- 35 7. Dimiracetam, o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el dimiracetam ejerce un efecto antihiperálgico en un intervalo de dosis oral entre 10 y 300 mg/kg, preferentemente entre 100 y 300 mg/kg, o para administraciones intramusculares en un intervalo de 5 a 150 mg/kg, o para administraciones por vía intravenosa en un intervalo de 2 a
40 60 mg/kg.
8. Dimiracetam, o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el dolor crónico es neuropatía.
- 45 9. Dimiracetam, o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el dolor crónico es neuropatía periférica.
10. Dimiracetam, o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el dolor crónico es neuropatía dolorosa.
50
11. Dimiracetam, o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el dolor crónico es dolor neuropático.
12. Dimiracetam, o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 5-7, en el que el dolor crónico es neuropatía dolorosa inducida por fármacos derivados del taxol, cisplatino y vincristina.
55
13. Dimiracetam, o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 5-7, en el que el dolor crónico es dolor neuropático inducido por fármacos derivados del

taxol, cisplatino y vincristina.

14. Dimiracetam, o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4-7, en el que el dolor crónico es neuropatía periférica causada por 5 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o quimioterapia.

15. Dimiracetam, o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos se seleccionan entre ddC, d4T o AZT y los agentes quimioterapéuticos se seleccionan entre vincristina, taxol y oxaliplatino. 10

16. Una composición farmacéutica que comprende dimiracetam de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 4 solo o en asociación con un medicamento antitumoral o antiviral para su uso en el tratamiento y/o la prevención del dolor crónico tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4, en forma de una unidad de dosificación:

15

- oral, en la que el dimiracetam está presente en cantidades que oscilan de 500 a 15.000 mg;

- intramuscular, en la que el dimiracetam está presente en cantidades que oscilan de 250 a 7500 mg;

20 - intravenosa, en la que el dimiracetam está presente en cantidades que oscilan de 100 a 3000 mg.

Figura 1

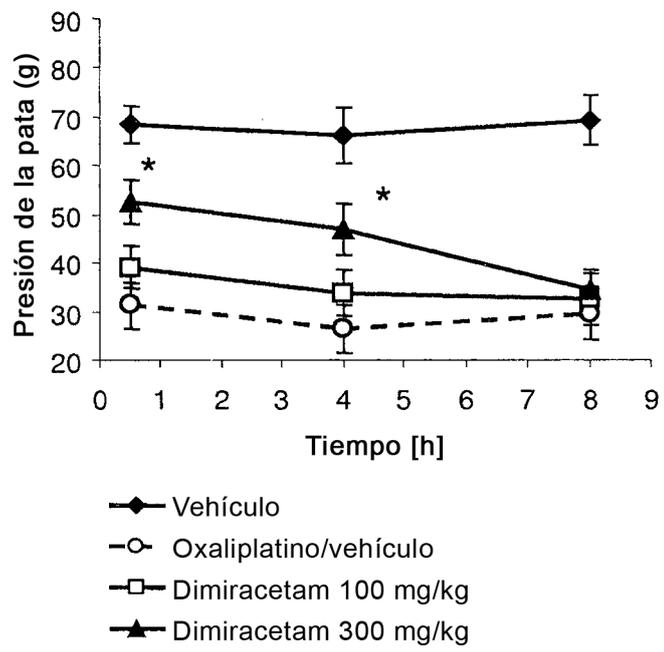


Figura 2

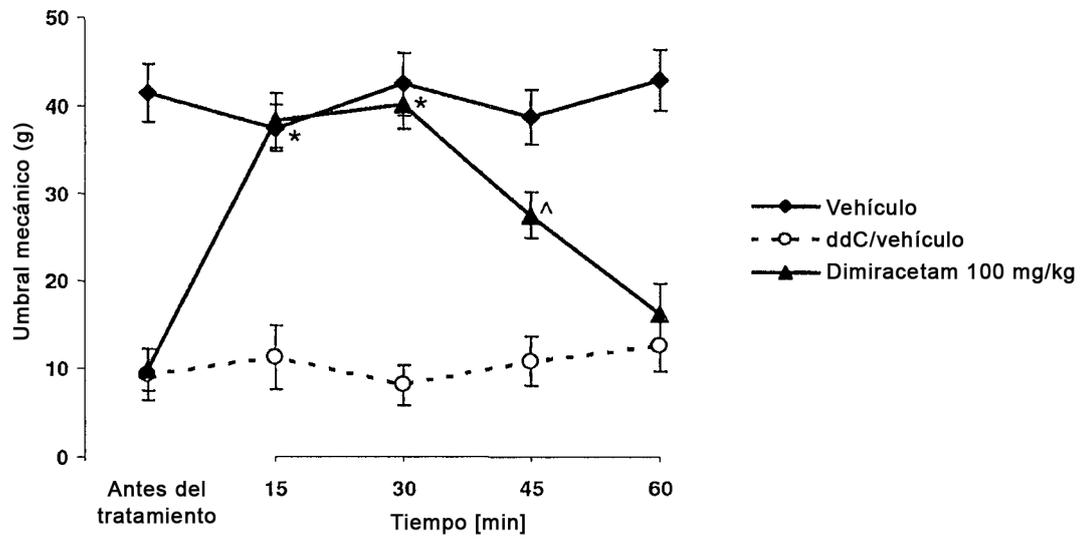


Figura 3

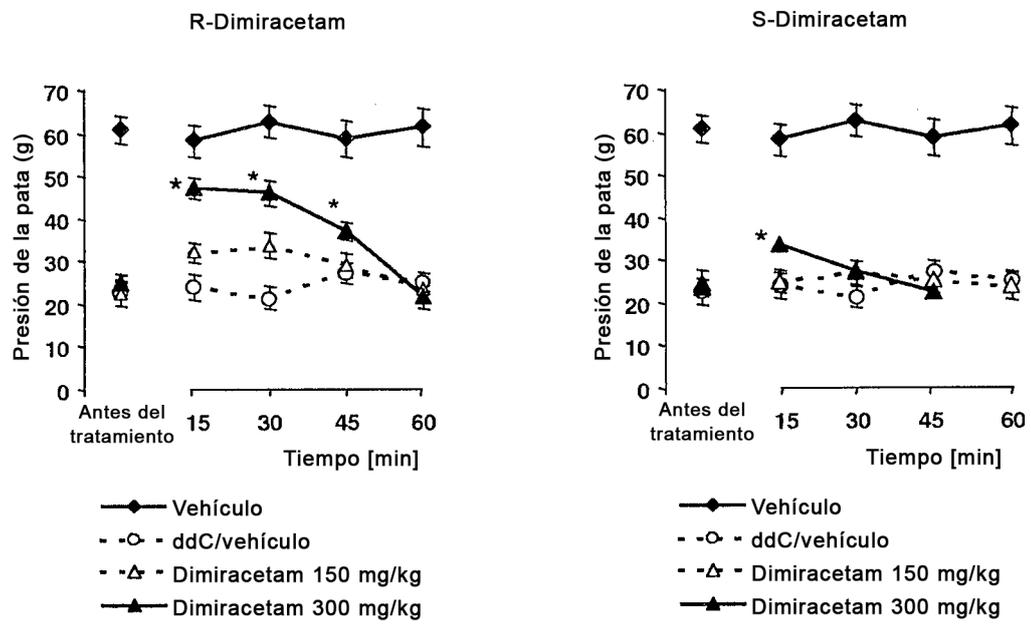


Figura 4

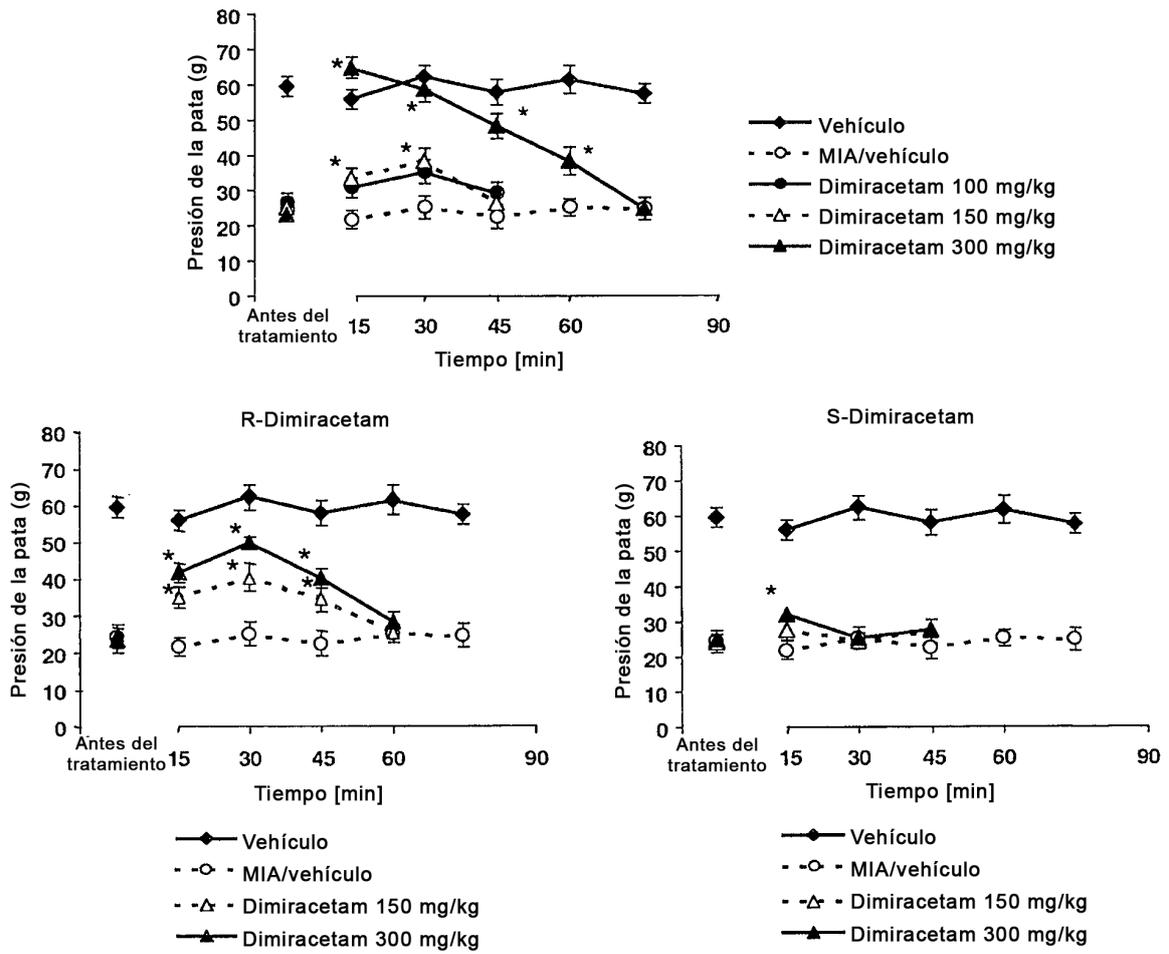


Figura 5

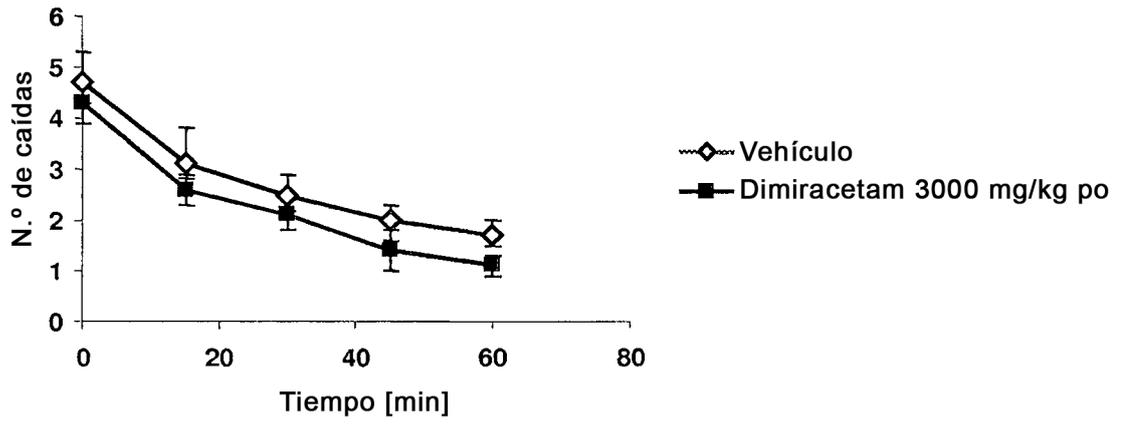


Figura 6

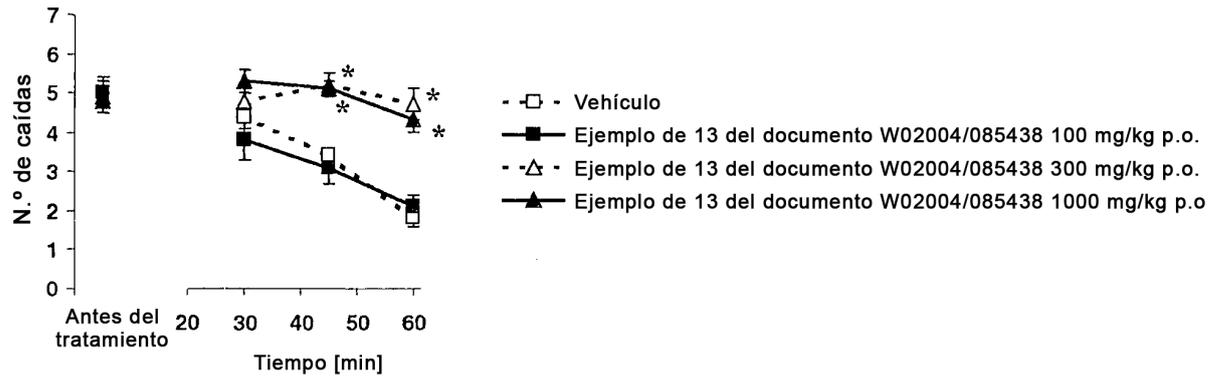


Figura 7

