

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 084**

51 Int. Cl.:

A61K 31/277 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.10.2011 PCT/EP2011/005452**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.05.2012 WO12055567**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2011 E 11784418 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2632451**

54 Título: **Empleo de malononitrilamidas en dolor neuropático**

30 Prioridad:

29.10.2010 US 408195 P
29.10.2010 EP 10014122

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.02.2018

73 Titular/es:

ALGIAX PHARMACEUTICALS GMBH (100.0%)
Max-Planck-Straße 15a
40699 Erkrath, DE

72 Inventor/es:

HASSE, BIRGIT y
KOOPMANS, GUIDO

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 655 084 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

Empleo de malononitrilamidas en dolor neuropático

Campo de la descripción

5 La tecnología proporcionada en la presente memoria se refiere al uso novedoso de malononitrilamidas en el tratamiento del dolor neuropático y los síndromes de dolor neuropático.

Antecedentes

10 El tratamiento de las afecciones con dolor es de gran importancia en medicina. Actualmente existe una necesidad mundial de terapia adicional contra el dolor. El requisito urgente para un tratamiento específico de las afecciones con dolor se documenta en la gran cantidad de trabajos científicos que han aparecido recientemente en el campo de los analgésicos aplicados.

15 La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define el dolor como "una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o descrito en términos de dicho daño". Aunque el dolor siempre es subjetivo, sus causas o síndromes se pueden clasificar. Uno de los dolores más relevantes es el dolor neuropático, que afecta severamente a la calidad de vida general y que es una de las formas más devastadoras de dolor crónico.

El dolor neuropático es causado, por ejemplo, por una lesión o disfunción en un sistema nervioso periférico o central. Los trastornos con dolor neuropático incluyen, por ejemplo, trastornos que exhiben síntomas hiperalgésicos o alodínicos, tales como neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, neuralgia diabética y dolor persistente postoperatorio o postraumático.

20 El dolor neuropático puede ser el resultado de trastornos del sistema nervioso periférico o del sistema nervioso central (cerebro y médula espinal). Por lo tanto, el dolor neuropático se puede dividir en dolor neuropático periférico, dolor neuropático central o dolor neuropático mixto (periférico y central).

25 La lesión o disfunción del nervio periférico puede causar dolor neuropático periférico. Los ejemplos son mononeuropatías (p. ej., síndrome del túnel carpiano, radiculopatía), plexopatías (generalmente causadas por compresión nerviosa, como un neuroma, tumor o hernia de disco) y polineuropatías (generalmente causadas por varias neuropatías metabólicas. En circunstancias normales, las sensaciones de dolor son portadas por fibras nerviosas desmielinizadas y finamente mielinizadas, denominadas fibras C y fibras A-delta, respectivamente. Después de una lesión nerviosa periférica, puede desarrollarse un neuroma en el muñón. Las neuronas se vuelven extraordinariamente sensibles y desarrollan actividad patológica espontánea, excitabilidad anormal y sensibilidad elevada a estímulos químicos, térmicos y mecánicos. Este fenómeno se denomina sensibilización periférica.

30 El dolor neuropático central se encuentra en la lesión de la médula espinal, la esclerosis múltiple y, en algunos casos, el accidente cerebrovascular. En la médula espinal, el tracto espinotalámico (STT) constituye la principal vía nociceptiva ascendente. Como consecuencia de la actividad espontánea continua que surge en la periferia, las neuronas STT en el cuerno dorsal desarrollan una mayor actividad de fondo, campo receptivo agrandado y respuestas incrementadas a impulsos aferentes, incluyendo estímulos táctiles normalmente inofensivos. Este fenómeno se llama sensibilización central. La sensibilización central se ha propuesto como un mecanismo importante de dolor neuropático persistente. Las células gliales no neurales y la respuesta inmunológica desempeñan un papel destacado en la sensibilización central.

35 Los síntomas típicos del dolor neuropático son disestesias (dolor urente espontáneo o provocado, a menudo con un componente lancinante superpuesto), pero el dolor también puede ser profundo y punzante. También pueden darse otras sensaciones como; hiperestesia, hiperalgesia, alodinia (dolor debido a un estímulo no nocivo) e hiperpatía (particularmente, respuesta al dolor desagradable y exagerada). Los síntomas son de larga duración, típicamente persistentes después de la resolución de la causa primaria (si hubiera alguna) porque el SNC ha sido sensibilizado y remodelado.

40 La lesión del nervio periférico provoca una reacción en las células inmunológicas periféricas y en la glía en varias localizaciones anatómicas diferentes: los macrófagos y las células de Schwann facilitan la degeneración walleriana de las fibras nerviosas axotomizadas distales o con respecto a una lesión nerviosa; una respuesta inmunológica en los ganglios de la raíz dorsal (DRG) es impulsada por macrófagos, linfocitos y células satélite; la activación de la microglía espinal domina la respuesta glial temprana en el SNC a la lesión del nervio periférico, que es seguida por la activación y proliferación de astrocitos. Más recientemente, se ha identificado un papel específico de la respuesta inmunológica y los linfocitos T infiltrantes del SNC en el desarrollo y mantenimiento del dolor neuropático inducido por lesión nerviosa (Cao y DeLeo, 2008, Costigan et al., 2009, Zenonos y Kim).

45 La migraña es un síndrome común de dolor en la cabeza, a menudo determinado genéticamente, caracterizado por ser generalmente episódica, pero a menudo crónica, generalmente dolor palpitante, a menudo unilateral en su distribución y con frecuencia asociada a fotofobia, fonofobia, osmofobia, náuseas y/o vómitos. La aparición común

de dolor palpitante en la cabeza se interpretó erróneamente con anterioridad como un dolor que surgía de los vasos sanguíneos; pero la investigación actual apunta a un origen neural del dolor de migraña. Varias observaciones realizadas en las últimas dos décadas plantearon la cuestión de que es probable que haya un mecanismo central de dolor en la migraña (Afridi y Goadsby, 2003; Goadsby, 2002).

- 5 La terapia actual para el dolor neuropático tiene como único objetivo reducir los síntomas, generalmente mediante la supresión de la actividad neuronal. Por lo tanto, las opciones de tratamiento, p. ej., AINES, antidepresivos, anticonvulsivos, baclofeno, modalidades de neuromodulación u opiáceos, alivian predominantemente los síntomas mediante la reducción inespecífica de la hiperexcitabilidad neuronal en lugar de dirigirse a las etiologías específicas.

10 El documento FR 2 727 628 A1 describe el empleo de malononitrilamidas en el tratamiento de dolor (nociceptivo) agudo.

Por lo tanto, se necesitan métodos y compuestos efectivos y mejorados que permitan tratar el dolor neuropático.

Compendio de la descripción

En un primer aspecto, las realizaciones de esta descripción proporcionan compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento de dolor neuropático y/o síndromes de dolor neuropático.

- 15 En otro aspecto más, las realizaciones de esta descripción proporcionan composiciones farmacéuticas, formas de dosificación unitarias individuales, y kits adecuados para su uso en el tratamiento del dolor neuropático que comprenden compuestos de acuerdo con la reivindicación 1.

20 Adicionalmente, las realizaciones de esta descripción se refieren a malononitrilamidas de acuerdo con la reivindicación 1, sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros, o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento del dolor neuropático.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra el umbral de retirada de la pata de 50% (g) después de la contusión y la alimentación forzada oral de HR325 y vehículo.

25 La Fig. 2 muestra el umbral de retirada de la pata de 50% (g) después de la contusión y la alimentación forzada oral de HR325, FK778 y vehículo.

La Fig. 3 muestra la duración o las duraciones de la reactividad a la acetona aplicada a la superficie plantar de la pata trasera.

La Fig. 4 muestra el umbral de retirada de la pata de 50% (g) después de la contusión y la alimentación forzada oral de HR325 y vehículo.

30 La Fig. 5 muestra la duración o las duraciones de la reactividad a la acetona aplicada a la superficie plantar de la pata trasera.

La Fig. 6 muestra el umbral de retirada de la pata de 50% (g) después de la constricción del nervio ciático y la alimentación forzada oral de HR325.

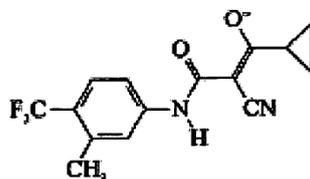
35 La Fig. 7 muestra la duración o las duraciones de la reactividad a la acetona aplicada a la superficie plantar de las patas traseras después de la constricción del nervio ciático y la alimentación forzada oral de HR325-

La Fig. 8 muestra el umbral de retirada de la pata de 50% (g) después de la ligadura parcial del nervio ciático y la alimentación forzada oral de HR325.

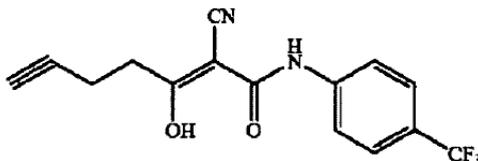
La Fig. 9 muestra la duración o las duraciones de la reactividad a la acetona aplicada a la superficie plantar de las patas traseras después de la ligadura parcial del nervio ciático y la alimentación forzada oral de HR325.

40 Descripción detallada de esta descripción

Se describe en la presente memoria el empleo de malononitrilamidas para el tratamiento del dolor neuropático, que tiene la fórmula



o



o sales, solvatos, tautómeros o esteroisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 El dolor neuropático de acuerdo con la presente descripción es un dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso.

10 Por ejemplo, los síndromes de dolor neuropático incluyen neuralgia postherpética (causada por Herpes zoster), avulsiones de la raíz, mononeuropatía traumática dolorosa, polineuropatía dolorosa (particularmente debido a la diabetes), síndromes de dolor central (potencialmente causado por prácticamente cualquier lesión en cualquier nivel del sistema nervioso), síndromes de dolor posquirúrgico (p. ej., síndrome posmastectomía, síndrome post-toracotomía, dolor fantasma) y síndrome de dolor regional complejo (distrofia simpática refleja y causalgia).

15 En realizaciones ventajosas de la presente descripción, el dolor neuropático tiene síntomas típicos tales como disestesias (dolor urente espontáneo o provocado, a menudo con un componente lancinante superpuesto), pero el dolor también puede ser profundo y punzante. También pueden darse otras sensaciones como; hiperestesia, hiperalgesia, alodinia (dolor debido a un estímulo no nocivo) e hiperpatía (particularmente, respuesta al dolor exagerada, desagradable).

El dolor neuropático de acuerdo con la presente descripción podría dividirse en "periférico" (que se origina en el sistema nervioso periférico) y "central" (que se origina en el cerebro o la médula espinal).

En realizaciones ventajosas, el dolor neuropático central es de un tipo que tiene una causa que se selecciona del siguiente grupo de causas:

- 20
- lesiones cerebrales que son predominantemente talámicas;
 - infarto, p. ej., infarto talámico o infarto de tronco encefálico;
 - tumores cerebrales o abscesos que comprimen el tálamo o el tronco encefálico;
 - esclerosis múltiple;
 - operaciones cerebrales, p. ej., talamotomía en casos de trastornos motores;
- 25
- lesiones de la médula espinal;
 - operaciones de la médula espinal;
 - operaciones de la médula espinal, p. ej., cordotomía anterolateral;
 - lesiones isquémicas;
 - síndrome de la arteria espinal anterior;
- 30
- Síndrome de Wallenberg; y
 - siringomielia.

En una realización ventajosa de acuerdo con la presente descripción, el dolor neuropático es un síndrome de dolor neuropático central. En algunos ejemplos, el síndrome de dolor neuropático central es causado por lesión de la médula espinal y/o contusión de la médula espinal (véanse los ejemplos 1 a 3).

35 En una realización ventajosa adicional de la presente descripción, el dolor neuropático es un síndrome de dolor de cabeza causado por mecanismos centrales de dolor, como en la migraña o el dolor por migraña.

En realizaciones ventajosas adicionales, el dolor neuropático es un dolor neuropático periférico. En algunos ejemplos, el dolor neuropático periférico es causado por una lesión por constricción crónica o por ligadura del nervio ciático (véanse los ejemplos 4 y 5).

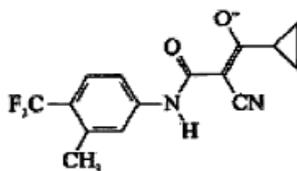
40 De acuerdo con la presente descripción, el dolor neuropático periférico predominantemente incluye un tipo que se selecciona de los siguientes tipos de dolor neuropático y/o tiene una causa que se selecciona del grupo de las siguientes causas:

- enfermedades sistémicas, p. ej., neuropatía diabética;
- lesiones inducidas por fármacos, p. ej. Neuropatía debida a quimioterapia;
- síndrome traumático y síndrome de atrapamiento;
- lesiones en raíces nerviosas y ganglios posteriores;
- 5 • neuropatías después de infecciones por VIH;
- neuralgia después de las infecciones por Herpes;
- avulsiones de la raíz nerviosa;
- lesiones de nervios craneales;
- neuralgias craneales, p. ej., neuralgia del trigémino;
- 10 • dolor por cáncer neuropático;
- dolor fantasma;
- compresión de nervios periféricos, neuroplexus y raíces nerviosas;
- neuropatía periférica paraneoplásica y ganglionopatía;
- complicaciones de terapias contra el cáncer, p. ej., quimioterapia, irradiación e intervenciones quirúrgicas;
- 15 • síndrome de dolor regional complejo;
- lesiones de tipo I (previamente conocidas como distrofia simpática refleja); y
- lesiones tipo II (correspondientes aproximadamente a causalgia)

20 En realizaciones ventajosas, los compuestos utilizados para el tratamiento de dolor neuropático y/o síndromes de dolor neuropático son malonitrilamidas como se definen en la reivindicación 1 o sales, solvatos, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos utilizados para el tratamiento de los síndromes dolor neuropático son compuestos con las siguientes estructuras (fórmulas I a II):

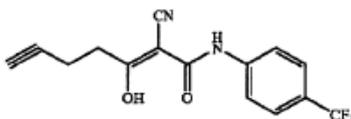
I) HR325



II) FK778

III)

25



En realizaciones ventajosas adicionales, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en 1-(3-metil-4-trifluorometilfenil-carbamoil)-2-ciclopropil-2-oxo-propionitrilo, amiduro de ácido N-(4-trifluorometil)-fenil-2-ciano-3-hidroxi-hept-2-en-6-in-carboxílico, o una sal, solvato o tautómero, estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En realizaciones ventajosas, el compuesto es 1-(3-metil-4-trifluorometilfenil-carbamoil)-2-ciclopropil-2-oxo-propionitrilo.

En otra realización ventajosa, el compuesto es amiduro de ácido N-(4-trifluorometil)-fenil-2-ciano-3-hidroxi-hept-2-en-6-in-carboxílico.

En realizaciones ventajosas adicionales, el compuesto tiene la estructura con la fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Los compuestos específicos de la descripción son tales derivados descritos en la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.532.259, en la Solicitud de Patente Internacional WO 91/717748 y en Kuo et al., (Kuo et al., 1996).

- 5 En Kuo et al., (Kuo et al., 1996) se muestran ejemplos para la preparación de compuestos de acuerdo con la presente descripción.

Además, los compuestos de acuerdo con la descripción pueden adquirirse comercialmente o prepararse de acuerdo con los métodos descritos en las publicaciones, patentes o publicaciones de patentes descritas en la presente memoria. Adicionalmente, las composiciones ópticamente puras pueden sintetizarse o resolverse asimétricamente utilizando agentes de resolución conocidos o columnas quirales, así como otras técnicas de la química orgánica sintética convencionales. Los compuestos utilizados en la descripción pueden incluir compuestos que son racémicos, estereoméricamente enriquecidos o estereoméricamente puros, y sales, solvatos, estereoisómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Por ejemplo, FK778 puede fabricarse de acuerdo con los métodos descritos en la Patente de los EE.UU. Núm. 5.308.865 (véase el ejemplo 14). El FK778 puede incluir un confórmero y un estereoisómero (véase Kobayashi et al.). Según se utiliza en la presente memoria, cuando se especifica "FK778", debe entenderse que tales confórmeros e isómeros también están incluidos dentro del alcance de esta descripción. Además, FK778 puede estar en otra forma tautomérica, y dicha forma tautomérica también se incluye dentro del alcance de esta descripción. Por ejemplo, FK778 puede estar en su forma enol o ceto, es decir, 2-ciano-3-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-6-heptinamida, como se muestra en Kobayashi et al. Para el uso de acuerdo con la presente descripción, FK778 puede estar en un solvato, que está incluido dentro del alcance de la presente descripción. El solvato preferiblemente incluye un hidrato y un etanolato.

Los compuestos utilizados de acuerdo con la descripción son moléculas orgánicas pequeñas que tienen un peso molecular inferior a aproximadamente 1.000 g/mol, y no son proteínas, péptidos, oligonucleótidos, oligosacáridos u otras macromoléculas.

En realizaciones ventajosas, los compuestos utilizados en el tratamiento del dolor neuropático de acuerdo con la presente descripción se administran al paciente después de un daño del sistema nervioso. Preferiblemente, HR325 o FK778 se administran al paciente después de un daño del sistema nervioso.

Sorprendentemente, los autores de la presente invención han encontrado que la administración en una fase temprana de un compuesto de acuerdo con la descripción, en particular, de HR 325 o FK778, a mamíferos con dolor neuropático, minimiza el dolor y el efecto analgésico se mantiene durante varias semanas a meses, incluso sin administración adicional del compuesto (véase la Fig. 1).

Además, los autores de la presente invención han descubierto que la administración de un compuesto de acuerdo con la descripción, en particular de HR 325 o FK-778, también minimiza el dolor neuropático si el dolor ya está establecido (dolor crónico). Estos resultados se muestran en la Fig. 2 y la Fig. 4.

El dolor crónico neuropático de acuerdo con la presente descripción puede ser un dolor que persiste durante un período de tiempo prolongado, por ejemplo, al menos durante más de un mes. Puede ser el resultado de una enfermedad a largo plazo o un resultado prolongado de una lesión. Una definición adecuada para el dolor crónico neuropático se puede encontrar en Bogduk, N; Merskey, H (1994). Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms (segunda ed.). Seattle: IASP Press. pág. 212.

En realizaciones ventajosas adicionales, se utiliza un compuesto de acuerdo con la presente descripción como el único compuesto físicamente activo en el tratamiento del dolor neuropático sin un segundo agente activo.

En otras realizaciones ventajosas más, la descripción se refiere a composiciones farmacéuticas para la prevención y/o el tratamiento del dolor neuropático, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente descripción mezclado con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptables.

En realizaciones ventajosas, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente descripción comprende un compuesto de acuerdo con la presente descripción y ningún segundo ingrediente activo en la composición. En una realización avanzada, el laflunimus se utiliza como el único agente activo para el tratamiento del dolor neuropático o los síndromes de dolor neuropático. En una realización avanzada, el laflunimus se utiliza para el tratamiento del dolor neuropático sin un compuesto inmunomodulador como segundo agente activo.

En realizaciones ventajosas, la composición farmacéutica se utiliza para la prevención y/o el tratamiento del dolor neuropático, por lo que la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de laflunimus o un derivado fisiológicamente funcional del mismo mezclado con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptables en realizaciones ventajosas la composición farmacéutica comprende una malononitrilamida seleccionada del grupo que consiste en (1-(3-metil-4-trifluorometilfenil-carbamoil)-2-ciclopropil-2-oxo-propionitrilo), amiduro de ácido N-(4-

trifluorometil)-fenil-2-ciano-3-hidroxi-hept-2-en-6-en-carboxílico, o una sal, solvato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 Según se utiliza en la presente memoria y salvo que se indique lo contrario, el término "sal farmacéuticamente aceptable" abarca sales de adición de ácido y base no tóxicas del compuesto al que se refiere el término. Las sales de adición de ácido no tóxicas aceptables incluyen las derivadas de ácidos o bases orgánicos e inorgánicos conocidos en la técnica, que incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico ácido, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido maleico, ácido sórbico, ácido aconítico, ácido salicílico, ácido ftálico, ácido embólico, ácido enántico y similares. Los compuestos que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales con diversas bases farmacéuticamente aceptables. Las bases que se pueden utilizar para preparar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de tales compuestos ácidos son aquellas que forman sales de adición de bases no tóxicas, es decir, sales que contienen cationes farmacológicamente aceptables tales como, pero no limitados a, sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y las sales de calcio, magnesio, sodio o potasio en particular. Las bases orgánicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, N, N-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumaína (N-metilglucamina), lisina y procaína.

15 Según se utiliza en la presente memoria, a menos que se especifique lo contrario, el término "solvato" significa un compuesto de la presente descripción o una sal del mismo que incluye adicionalmente una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente por fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el solvente es agua, el solvato es un hidrato.

20 Según se utiliza en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que se puede hidrolizar, oxidar o hacer reaccionar de otro modo en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar el compuesto. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de compuestos de acuerdo con la presente descripción que comprenden radicales biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen derivados de compuestos inmunomoduladores de la descripción que comprenden radicales -NO, -NO₂, -ONO o -ONO₂. Los profármacos se pueden preparar típicamente utilizando métodos bien conocidos, tales como los descritos en Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5ª ed. 1995), y Design of Prodrugs (H. Bundgaard ed., Elsevier, Nueva York 1985). Según se utiliza en la presente memoria y salvo que se indique lo contrario, los términos "amida biohidrolizable", "éster biohidrolizable", "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureido biohidrolizable", "fosfato biohidrolizable" significan una amida, éster, carbamato, carbonato, ureido o fosfato, respectivamente, de un compuesto que: 1) no interfiere en la actividad biológica del compuesto pero puede conferir a ese compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tales como captación, duración de acción o inicio de acción; o 2) es biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* en el compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, ésteres de alquilo inferior, ésteres aciloxialquílicos inferiores (tales como ésteres de acetoximetilo, acetoxietilo, aminocarboniloximetilo, pivaloiloximetilo y pivaloiloxiétilo), ésteres de lactonilo (tales como ésteres de flalidilo y tioftalidilo), ésteres de alcoxi(inferior)aciloxialquilo (tales como ésteres de metoxicarbonil-oximetilo, etoxicarbonil-oxietilo e isopropoxicarboniloxietilo), ésteres de alcoxialquilo, ésteres de colina y ésteres de acilaminoalquilo (tales como ésteres de acetamidometilo). Los ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, amidas de alquilo inferiores, amidas de [alfa]-aminoácidos, alcoxiacil amidas y alquilaminoalquilcarbonilamidas. Los ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquilaminas inferiores, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas, y poliéter aminas.

35 Según se utiliza en la presente memoria, y a menos que se especifique lo contrario, el término "estereoisómero" abarca todos los compuestos enantioméricamente/estereoméricamente puros y enatioméricamente/estereoméricamente enriquecidos de esta descripción.

45 Según se utiliza en la presente memoria, y a menos que se indique lo contrario, el término "estereoméricamente puro" o "enantioméricamente puro" significa que un compuesto comprende un estereoisómero y está sustancialmente libre de su estereoisómero o enantiómero contrario. Por ejemplo, un compuesto es estereomérica o enantioméricamente puro cuando el compuesto contiene 80%, 90%, o 95% o más de un estereoisómero y 20%, 10%, o 5% o menos del estereoisómero contrario, en ciertos casos, un compuesto de la descripción se considera ópticamente activo o estereoméricamente/enantioméricamente puro (es decir, sustancialmente la forma R o sustancialmente la forma S) con respecto a un centro quiral cuando el compuesto es aproximadamente 80% ee (exceso enantiomérico) o mayor, preferiblemente, igual o mayor que 90% ee con respecto a un centro quiral particular, y más preferiblemente 95% ee con respecto a un centro quiral particular.

50 Según se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "estereoméricamente enriquecido" o "enantioméricamente enriquecido" abarca mezclas racémicas, así como otras mezclas de estereoisómeros de compuestos de esta descripción (p. ej., R/S = 30/70, 35/65, 40/60, 45/55, 55/45, 60/40, 65/35 y 70/30). Diversos compuestos inhibidores de la presente descripción contienen uno o más centros quirales, y pueden existir como mezclas racémicas de enantiómeros o mezclas de diastereómeros. Esta descripción abarca el uso de formas estereoméricamente puras de tales compuestos, así como el uso de mezclas de esas formas. Por ejemplo,

5 las mezclas que comprenden cantidades iguales o desiguales de los enantiómeros de un compuesto inhibidor particular de la descripción se pueden utilizar en métodos y composiciones de la descripción. Estos isómeros se pueden sintetizar o resolver asimétricamente utilizando técnicas convencionales tales como columnas quirales o agentes de resolución quirales. Véase, p. ej., Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, SH, et al., *Tetrahedron* 33: 2725 (1977); Eliel, EL, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, SH. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* pág. 268 (EL Eliel, Ed., Univ. Of Notre Dame Press, Notre Dame, Ind., 1972).

10 Según se utiliza en la presente memoria, y a menos que se indique lo contrario, el término "tautómeros" significa isómeros de un compuesto de acuerdo con la presente descripción que se interconvierte fácilmente mediante tautomerización. Esta reacción comúnmente da como resultado la migración formal de un átomo de hidrógeno o protón, acompañada de un cambio de un enlace simple y un doble enlace adyacente. Los pares tautoméricos comunes son cetona-enol, ceteno-inol, amida-ácido imídico, lactama-lactima, un tautomerismo de amida-ácido imídico en anillos heterocíclicos, enamina-imina, enamina-enamina y anómeros de azúcares reductores en solución interconvertidos a través de una forma de una cadena abierta intermedia.

15 Por ejemplo, en una realización ventajosa, el compuesto que tiene la fórmula II (FK778) puede estar en su forma enol (FK778) o ceto, es decir, 2-ciano-3-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-6-heptinamida. Y semejante forma tautomérica también está incluida dentro del alcance de esta descripción.

20 Cabe señalar que, si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, se concedería mayor peso a la estructura representada. Además, que si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no está indicada con, por ejemplo, líneas en negrita o discontinuas, se debe considerar que la estructura o parte de la estructura abarca todos los estereoisómeros de la misma.

25 El término "derivado fisiológicamente funcional" según se utiliza en la presente memoria se refiere a compuestos que no son farmacéuticamente activos por sí mismos pero que se transforman en su forma farmacéuticamente activa in vivo, es decir, en el sujeto al que se administra el compuesto. Los ejemplos de derivados fisiológicamente funcionales son profármacos tales como los descritos a continuación en la presente solicitud.

30 El término "derivado" según se utiliza en la presente memoria se refiere a un compuesto que deriva de un compuesto similar o un compuesto que se puede imaginar que surge de otro compuesto, si un átomo se reemplaza por otro átomo o grupo de átomos. El término "derivado" según se utiliza en la presente memoria se refiere también a un compuesto que al menos teóricamente puede formarse a partir del compuesto precursor (véase Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology, Oxford University Press, ISBN 0-19-850673-2).

La descripción también se dirige al uso de compuestos de la fórmula I o II y sus sales farmacológicamente tolerables para la producción de un fármaco para la prevención y el tratamiento del dolor neuropático y síndromes de dolor neuropático.

35 Los métodos y usos de acuerdo con la presente descripción abarcan métodos para prevenir, tratar y/o manejar dolor neuropático y síndromes relacionados, pero no están limitados a, neuralgia posherpética (causada por Herpes Zoster), avulsiones de la raíz, mononeuropatía traumática dolorosa, polineuropatía dolorosa (particularmente debida a la diabetes), síndromes de dolor central (potencialmente causados por prácticamente cualquier lesión en cualquier nivel del sistema nervioso), síndromes de dolor postquirúrgico (p. ej., síndrome posmastectomía, síndrome post-toracotomía, dolor fantasma) y síndrome de dolor regional complejo (distrofia simpática refleja y causalgia).

40 Los síntomas, afecciones y/o síntomas asociados con el dolor neuropático incluyen, pero no se limitan a, disestesias (dolor urente espontáneo o provocado, a menudo con un componente lancinante superpuesto), pero el dolor también puede ser profundo y punzante. Otras sensaciones como; hiperestesia, hiperalgesia, alodinia (dolor debido a un estímulo no nocivo) e hiperpatía (particularmente, respuesta al dolor desagradable y exagerada).

45 La idoneidad de una ruta particular de administración de un compuesto de acuerdo con la presente descripción empleada para un agente activo particular dependerá del propio agente activo (p. ej., si se puede administrar por vía oral sin descomponerse antes de entrar en el torrente sanguíneo) y de la enfermedad que se vaya a tratar. Una realización ventajosa de la ruta de administración para un compuesto de acuerdo con la presente descripción es oralmente. Otras rutas de administración son conocidas por los expertos en la técnica.

50 La dosificación de la cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto varía entre y también depende de la edad y el estado de cada paciente individual que se vaya a tratar. En una realización de la presente descripción, el intervalo de dosis diaria recomendado de un compuesto de acuerdo con la presente descripción para las afecciones y trastornos descritos en la presente memoria se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente una dosis diaria de aproximadamente 1 mg-10 g/peso corporal, preferiblemente 5 mg-5 g/peso corporal y más preferiblemente 10 mg-2 g/peso corporal del ingrediente activo generalmente se administra para tratar esta enfermedad, y una dosis
55 única promedio de aproximadamente 0,5-1 mg, 5 mg, 10 mg, 50 mg, Por lo general, se administran 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1 g, 2 g y 3 g. La dosis diaria para la administración en seres humanos para tratar esta enfermedad (dolor neuropático o síndromes de dolor neuropático) podría estar en el intervalo de aproximadamente 0,1-50 mg/kg.

Si bien el término para administrar al menos un compuesto para prevenir esta enfermedad (dolor neuropático o síndromes de dolor neuropático) varía según la especie y la naturaleza y gravedad de la afección que se va a prevenir, el compuesto generalmente se puede administrar a seres humanos durante un breve período de tiempo o un período de tiempo prolongado, es decir, durante 1 semana a 1 año.

5 Las composiciones farmacéuticas se pueden utilizar en la preparación de formas de dosificación unitarias, sencillas individuales. Los compuestos de la presente descripción se pueden utilizar en forma de composiciones farmacéuticas, por ejemplo, en forma sólida, semisólida o líquida, que contiene uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente descripción como ingrediente activo asociado con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para administración oral, parenteral tal como intravenosa, intramuscular, intratecal, subcutánea, entérica, intrarrectal o intranasal. El ingrediente activo se puede componer, por ejemplo, con los vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos habituales para comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios, soluciones (solución salina, por ejemplo), emulsión, suspensiones (aceite de oliva, por ejemplo), ungüentos y cualquier otra forma adecuada para su uso. Los portadores que pueden utilizarse son agua, glucosa, lactosa, goma arábiga, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea y otros portadores adecuados para su uso en preparaciones de fabricación, en forma sólida, semisólida o líquida, y además se pueden utilizar agentes coadyuvantes, estabilizantes, espesantes y colorantes y perfumes. El compuesto objeto activo se incluye en la composición farmacéutica en una cantidad eficaz suficiente para prevenir y/o tratar la enfermedad.

20 Las formas de dosificación unitarias individuales de la descripción son adecuadas para administración oral, mucosal (p. ej., nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (p. ej., subcutánea, intravenosa, inyección en bolo, intramuscular o intraarterial), tópica (p. ej., gotas para los ojos u otras preparaciones oftálmicas), transdérmica o transcutánea a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero no están limitados a: comprimidos; cápsulas oblongas; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elásticas blandas; sellos; trociscos; pastillas; dispersiones; supositorios; polvos; aerosoles (p. ej., aerosoles nasales o inhaladores); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral o mucosal a un paciente, que incluyen suspensiones (p. ej., suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente; gotas para los ojos u otras preparaciones oftálmicas adecuadas para administración tópica; y sólidos estériles (p. ej., sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente.

35 La composición, conformación y tipo de formas de dosificación de la descripción variarán típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación utilizada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener cantidades mayores de uno o más de los agentes activos que comprende que una forma de dosificación utilizada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De manera similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades más pequeñas de uno o más de los agentes activos que comprende que una forma de dosificación oral utilizada para tratar la misma enfermedad. Estas y otras maneras en las que las formas de dosificación específicas abarcadas por esta descripción variarán entre sí serán evidentes para los expertos en la técnica. Véase, p. ej., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing, Easton Pa. (1990).

40 Las composiciones farmacéuticas típicas y las formas de dosificación comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica de farmacia, y en la presente memoria se proporcionan ejemplos no limitantes de excipientes adecuados. Si un excipiente particular es adecuado para la incorporación a una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una variedad de factores bien conocidos en la técnica que incluyen, pero no se limitan a, el modo en que se administrará la forma de dosificación a un paciente. Por ejemplo, las formas de dosificación oral tales como los comprimidos pueden contener excipientes no adecuados para su uso en formas de dosificación parenteral. La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los agentes activos específicos en la forma de dosificación. Por ejemplo, la descomposición de algunos agentes activos puede acelerarse por algunos excipientes tales como la lactosa o cuando se exponen al agua. Los agentes activos que comprenden aminos primarias o secundarias son particularmente susceptibles a dicha descomposición acelerada. En consecuencia, esta descripción abarca composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contienen poca, si tuvieran, lactosa u otros mono o disacáridos. Según se utiliza en la presente memoria, el término "libre de lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si la hubiera, es insuficiente para aumentar sustancialmente la velocidad de degradación de un ingrediente activo.

55 Las composiciones sin lactosa de la descripción pueden comprender excipientes que son bien conocidos en la técnica y se enumeran, por ejemplo, en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) 25-NF20 (2002). En general, las composiciones sin lactosa comprenden ingredientes activos, un aglutinante/carga y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación sin lactosa preferidas comprenden ingredientes activos, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio.

60 Esta descripción abarca adicionalmente composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (p. ej., 5%) es ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como la vida útil o la

estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Véase, p. ej., Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pág. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto del agua sobre una formulación puede ser de gran importancia ya que la hidratación y/o la humedad se encuentran comúnmente durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, envío y uso de formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosificación de la descripción se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contienen poca humedad y condiciones de baja hidratación o baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferiblemente anhidras si se espera un contacto sustancial con la hidratación y/o la humedad durante la fabricación, el envasado y/o el almacenamiento. Se debe preparar y almacenar una composición farmacéutica anhidra de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De acuerdo con esto, las composiciones anhidras se envasan preferiblemente utilizando materiales que se sabe que previenen la exposición al agua de manera que se pueden incluir en kits de formulaciones adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plásticos, recipientes de dosis individuales (p. ej., viales), envases de tipo burbuja y envases desprendibles.

La descripción abarca adicionalmente composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la que se descompondrá un ingrediente activo. tales compuestos, a los que se hace referencia en la presente memoria como "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones salinos.

Al igual que las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y los tipos específicos de agentes activos en una forma de dosificación pueden diferir dependiendo de factores tales como, pero no limitados a, la ruta por la cual se va a administrar a los pacientes. Sin embargo, las formas de dosificación típicas de la descripción comprenden un compuesto de acuerdo con la presente descripción o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 150 mg. Las formas de dosificación típicas comprenden un compuesto de acuerdo con la presente descripción o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de aproximadamente 0,1, 1, 2, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 25, 50, 100, 150 o 200 mg. En una realización particular, una forma de dosificación preferida comprende 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona en una cantidad de aproximadamente 1, 2, 5, 10, 25 o 50 mg. En una realización específica, una forma de dosificación preferida comprende 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona en una cantidad de aproximadamente 5, 10, 25 o 50 mg.

Las formas de dosificación oral de composiciones farmacéuticas de la descripción que son adecuadas para la administración oral se pueden presentar como formas de dosificación discretas, tales como, pero no limitadas a, comprimidos (p. ej., comprimidos masticables), capsulas oblongas, cápsulas y líquidos (p. ej., jarabes aromatizados). Tales formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos, y se pueden preparar mediante métodos de farmacia bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase en general, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed., Mack Publishing, Easton Pa. (1990).

Las formas de dosificación oral típicas de la descripción se preparan combinando los ingredientes activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente de acuerdo con las técnicas de composición farmacéutica convencionales. Los excipientes pueden adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación líquidas o en aerosol orales incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación oral sólidas (p. ej., polvos, comprimidos, cápsulas y cápsulas oblongas) incluyen, pero no se limitan a almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, y agentes disgregantes.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales. Tales formas de dosificación pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación se preparan mezclando uniforme e íntimamente los ingredientes activos con portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego dando forma al producto en la presentación deseada fuera es necesario.

Por ejemplo, un comprimido puede prepararse por compresión o moldeo. Los comprimidos comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada los ingredientes activos en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los ejemplos de excipientes que pueden utilizarse en formas de dosificación oral de la descripción incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, cargas, disgregantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para su uso en

composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (p. ej., etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica), polivinil pirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetil celulosa (p. ej., Núm. 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a, los materiales comercializados como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponibles de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, Pa.), y mezclas de los mismos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica comercializada como AVICEL RC-581. Los excipientes o aditivos anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103™ y Starch 1500 LM. Los ejemplos de cargas adecuadas para utilizar en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación descritas en la presente memoria incluyen, aunque sin limitación, talco, carbonato de calcio (p. ej., gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. El aglutinante o la carga en composiciones farmacéuticas de la descripción está presente típicamente de aproximadamente 50 a aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o la forma de dosificación.

Los disgregantes se utilizan en las composiciones de la descripción para proporcionar comprimidos que se disgregan cuando se exponen a un entorno acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado disgregante pueden disgregarse durante el almacenamiento, mientras que los que contienen muy poco pueden no disgregarse a la velocidad deseada o en las condiciones deseadas. Por lo tanto, se debe utilizar una cantidad suficiente de disgregante que no sea ni demasiado ni muy poco para alterar perjudicialmente la liberación de los ingredientes activos para formar formas de dosificación oral sólidas de la descripción. La cantidad de disgregante utilizada varía en función del tipo de formulación, y es fácilmente discernible para los expertos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 por ciento en peso de disgregante, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso de disgregante.

Los disgregantes que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la descripción incluyen, pero no están limitados a, agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potásica, glicolato de almidón sódico, almidón de patata o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas y mezclas de los mismos.

Los lubricantes que se pueden utilizar en composiciones las farmacéuticas y las formas de dosificación de la descripción incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (p. ej., aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar y mezclas de los mismos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide (AEROSIL200, fabricado por WR Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Piano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirógeno comercializado por Cabot Co. de Boston, MA), y mezclas de los mismos. Si se utiliza, los lubricantes son utilizados normalmente en una cantidad de menos de aproximadamente 1% en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación a las cuales se incorporan.

Una forma de dosificación oral sólida preferida de la descripción comprende un compuesto de la descripción, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, sílice anhidra coloidal y gelatina.

Los ingredientes activos de la descripción se pueden administrar mediante medios de liberación controlada o mediante dispositivos de suministro que son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las Patente de los EE.UU. Núm. 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556 y 5.733.566. Tales formas de dosificación pueden utilizarse para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, revestimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos en la técnica, que incluyen las descritas en la presente memoria, pueden seleccionarse fácilmente para su uso con los ingredientes activos de la descripción. Por lo tanto, la descripción abarca formas de dosificación unitarias individuales adecuadas para la administración oral, tales como, entre otras, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina y capsulas oblongas que están adaptados para la liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen el objetivo común de mejorar la terapia con fármacos por encima de la lograda por sus contrapartes no controladas. De forma ideal, el uso de una preparación de liberación controlada de diseño óptimo en el tratamiento médico se caracteriza por un mínimo de fármaco que se

emplea para curar o controlar la afección en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen una actividad prolongada del fármaco, una frecuencia de dosificación reducida y un mayor cumplimiento por parte del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada se pueden utilizar para afectar el momento de inicio de la acción u otras características, tales como los niveles en sangre del fármaco, y así pueden afectar la aparición de efectos secundarios (p. ej., adversos).

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produce rápidamente el efecto terapéutico deseado, y la liberación gradual y continua de otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un período prolongado de tiempo. Para mantener este nivel constante de fármaco en el organismo, el fármaco debe ser liberado de la forma de dosificación a una velocidad que reemplace la cantidad de fármaco que se está metabolizando y excretando del organismo. La liberación controlada de un ingrediente activo se puede estimular mediante diversas condiciones que incluyen, pero no se limitan a, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

Las formas de dosificación parenteral se pueden administrar a los pacientes por diversas vías que incluyen, pero no se limitan a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección en bolo), intramuscular e intraarterial. Debido a que su administración típicamente sorteas las defensas naturales de los pacientes frente a contaminantes, las formas de dosificación parenterales son preferiblemente estériles o pueden esterilizarse antes de la administración a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen, pero no se limitan a, soluciones listas para inyección, productos secos listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección y emulsiones. Los vehículos adecuados que se pueden utilizar para proporcionar formas de dosificación parenteral de la descripción son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a: agua para inyectables USP; vehículos acuosos tales como, pero no limitados a, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, e inyección de Ringer con lactato añadido; vehículos miscibles con agua tales como, pero no limitados a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero no se limitan a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

Los compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos descritos en la presente memoria también se pueden incorporar a las formas de dosificación parenteral de la descripción. Por ejemplo, la ciclodextrina y sus derivados pueden utilizarse para aumentar la solubilidad de un compuesto de la descripción y sus derivados. Véase, p. ej., la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.134.127.

Las formas de dosificación tópica y mucosal de la descripción incluyen, pero no se limitan a, pulverizadores, aerosoles, soluciones, emulsiones, suspensiones, gotas para los ojos u otras preparaciones oftálmicas u otras formas conocidas por los expertos en la técnica. Véase, p. ej., Remington's Pharmaceutical Sciences, 16^a y 18^a ed., Mack Publishing, Easton Pa. (1980 y 1990); e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4^a edición, Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Las formas de dosificación adecuadas para tratar tejidos mucosales dentro de la cavidad oral se pueden formular como enjuagues bucales o como geles orales.

Los excipientes adecuados (p. ej., portadores y diluyentes) y otros materiales que pueden utilizarse para proporcionar formas de dosificación tópicas y mucosales abarcadas por esta descripción son bien conocidos por los expertos en la técnica farmacéutica, y dependen del tejido particular al que se aplicará una composición farmacéutica o la forma de dosificación dadas. Con este hecho en mente, los excipientes típicos incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de los mismos para formar soluciones, emulsiones o geles, que no son tóxicos y son farmacéuticamente aceptables. También se pueden añadir a composiciones farmacéuticas y formas de dosificación hidratantes o humectantes si se desea. Los ejemplos de tales ingredientes adicionales son bien conocidos en la técnica. Véase, p. ej., Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990).

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación también se puede ajustar para mejorar el suministro de uno o más ingredientes activos. De forma similar, la polaridad de un portador de disolvente, su fuerza iónica o tonicidad se puede ajustar para mejorar el suministro. Los compuestos tales como estearatos también se pueden añadir a composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar de manera ventajosa el carácter hidrófilo o lipófilo de uno o más ingredientes activos a fin de mejorar el suministro. A este respecto, los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo, y como un agente potenciador del suministro o potenciador de la penetración. Se pueden utilizar diferentes sales, hidratos o solvatos de los ingredientes activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

Típicamente, los ingredientes activos de la descripción no se administran preferiblemente a un paciente al mismo tiempo o por la misma vía de administración. Por lo tanto, esta descripción abarca kits que, cuando los usa el médico, pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de ingredientes activos a un paciente.

Un kit típico de la descripción comprende una forma de dosificación de un compuesto de la descripción, o una sal,

solvato, hidrato, estereoisómero, profármaco o clatrato del mismo farmacéuticamente aceptables. Los kits abarcados por esta descripción pueden comprender adicionalmente agentes activos adicionales. Los ejemplos de los agentes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la presente memoria (véase, p. ej., la sección 4.2). Los kits de la descripción pueden comprender adicionalmente dispositivos que se utilizan para administrar los ingredientes activos. Los ejemplos de tales dispositivos incluyen, pero no se limitan a, jeringas, bolsas de goteo, parches e inhaladores. En una realización ventajosa, un kit de la descripción contiene, laflunimus y ningún compuesto inmunomodulador adicional.

Los kits de la descripción pueden comprender adicionalmente células o sangre para trasplante, así como vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si se proporciona un ingrediente activo en una forma sólida que debe reconstituirse para administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente sellado de un vehículo adecuado en el que el ingrediente activo puede disolverse para formar una solución estéril libre de partículas que es adecuada para administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: agua para inyectables USP; vehículos acuosos tales como, pero no limitados a, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de Dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, e inyección de Ringer con lactato añadido; vehículos miscibles con el agua tales como, pero no limitados a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero no limitados a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

Los ejemplos ventajosos para los compuestos de acuerdo con la presente descripción para su uso en el tratamiento del dolor neuropático:

A) HR325 (Laflunimus) (1(3-metil-4-trifluorometilfenil-carbamoil)-2-ciclopropil-2-oxo-propionitrilo)

B) FK778 amiduro de ácido (N-(4-trifluorometil)-fenil-2-ciano-3-hidroxi-hept-2-en-6-in-carboxílico)

Los siguientes ejemplos y métodos se ofrecen solo con fines ilustrativos.

Métodos y Ejemplos

Se han realizado una serie de estudios farmacológicos y toxicológicos no clínicos para apoyar la evaluación clínica de los compuestos de acuerdo con la presente descripción en sujetos humanos. Estos estudios se realizaron de acuerdo con las directrices reconocidas internacionalmente para el diseño del estudio y en cumplimiento de los requisitos de las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo 1

Tratamiento con laflunimus (HR325) para suprimir el desarrollo de alodinia mecánica después de una lesión grave por contusión de la médula espinal en rata.

Métodos quirúrgicos

Las ratas Lewis hembra de trece semanas de edad (Charles River, Sulzfeld, Alemania) se alojaron en un régimen de oscuridad/luz de 12:12 h y se les permitió libre acceso al agua y a los alimentos. Después de una semana de habituación, los animales se sometieron a anestesia general con una mezcla de isoflurano y aire (inducción: isoflurano al 5%, mantenimiento: isoflurano al 2,2%). Se realizó una laminectomía Th10 sin ruptura de la duramadre y se indujo un SCI contuso grave (impactador 25 gcm NYU/MASCIS II) (Gruner, 1992 núm. 3). Después de suturar los músculos y la piel, se administró una inyección subcutánea (sc) de 5 ml de lactato de Ringers. Las vejigas se vaciaron manualmente 2 veces al día hasta que volvieron las micciones espontáneas (por lo general, en 1 semana). La gravedad de la lesión se verificó por la velocidad de impacto y la profundidad de contusión de la varilla del impactador. Los animales con un error de velocidad de impacto > 5% fueron excluidos de un análisis posterior. Después de la lesión, se asignaron aleatoriamente ratas individuales a un grupo de tratamiento. Se usaron los siguientes grupos:

Grupo 1: SCI + vehículo (CMC al 1,5% en agua estéril) por alimentación forzada oral durante 7 días, desde DPO 1 hasta DPO 7

Grupo 2: SCI + HR 325 (10 mg/kg/día) en vehículo por alimentación forzada oral durante 7 días, desde DPO 1 hasta DPO 7

Grupo 3: SCI + HR 325 (20 mg/kg/día) en vehículo por alimentación forzada oral durante 7 días, desde DPO 1 hasta DPO 7

Grupo 4: SCI + HR 325 (30 mg/kg/día) en vehículo por alimentación forzada oral durante 7 días, desde DPO 1 hasta DPO 7

Evaluación de la sensibilidad mecánica:

La respuesta de sensibilidad mecánica se midió como el estímulo de presión directa requerido para provocar la retirada de la pata en condiciones no restringidas. Todas las pruebas se realizaron en la mañana entre las 7:30 y 10:30 a.m. y la persona que realizaba las pruebas de comportamiento era ciega para los grupos experimentales. Los animales se habituaron al aparato de prueba durante al menos 20 minutos antes de la prueba. Cada animal fue sometido a la estimulación de una serie de filamentos de von Frey que oscilaban de 0.4 a 15 g (log fuerza 3.61, 3.84, 4.08, 4.31, 4.56, 4.74, 4.93 y 5.18) utilizando el paradigma Up-Down según Chaplan (Chaplan et al., 1994). El filamento de von Frey seleccionado se presionó contra la superficie plantar de la pata trasera hasta el punto de flexión de 30° durante 3 s. La respuesta de retirada de la pata fue considerada como la respuesta positiva. La fuerza umbral del 50% necesaria para la retirada de la pata se calculó para ambas patas traseras de cada rata y el valor medio de ambas patas traseras se utilizó para representar la sensibilidad mecánica de este animal.

Resultados:

Sensibilidad Mecánica

La sensibilidad mecánica (indicada por la fuerza umbral del 50% para las retiradas de la pata) se determinó mediante el método Up-Down utilizando filamentos de von Frey. Todas las ratas se probaron en el momento inicial antes de la cirugía y se volvieron a probar el día 28 después de la cirugía, porque este es el primer momento en el que todas las ratas se sientan con las patas traseras en posición plantar. Al inicio del estudio, todos los animales alcanzaron la fuerza umbral máxima del 50% de 15 g, como consecuencia no hubo diferencias entre los dos grupos. Como se esperaba, tanto los animales tratados con vehículo como los tratados con HR-325 mostraron hipersensibilidad mecánica a DPO 28. Sin embargo, como consecuencia del tratamiento con HR-325, la hipersensibilidad mecánica se redujo significativamente en todos los grupos de dosificación tratados con HR-325 a DPO 28. (ANOVA de una vía; $F_{3,53} = 19.93$ $p < 0.001$, véase la figura 1). Esta diferencia estadísticamente significativa entre los animales tratados y los controles del vehículo permaneció hasta el final del experimento a DPO 63 (ANOVA de una vía; $F_{3,53} = 35.34$ $p < 0.001$, véase la figura 1). Por lo tanto, todas las dosificaciones probadas de HR-325 (es decir, 10, 20 y 30 mg/kg/d) pueden suprimir el desarrollo de alodinia mecánica después de una lesión experimental de la médula espinal (véase la figura 1).

Ejemplo 2

El tratamiento con HR325 y FK778 puede revertir el dolor neuropático central inducido por lesión grave por contusión de la médula espinal en rata.

Métodos quirúrgicos

Para los métodos quirúrgicos, véase el ejemplo 1.

Después de la lesión, se asignaron aleatoriamente ratas individuales a un grupo de tratamiento. Se usaron los siguientes grupos:

Grupo 1: SCI + vehículo (CMC al 1,5% en agua estéril) por alimentación forzada oral durante 7 días, desde DPO 28 hasta DPO 35

Grupo 2: SCI + HR 325 (10 mg/kg/día) en vehículo por alimentación forzada oral durante 7 días, desde DPO 28 hasta DPO 35

Grupo 3: SCI + FK 778 (A) (10 mg/kg/día) en vehículo por alimentación forzada oral durante 7 días, desde DPO 28 hasta DPO 35

Evaluación de la sensibilidad mecánica:

Para la evaluación de la sensibilidad mecánica véase el ejemplo 1.

La prueba de acetona:

Se utilizó un método ligeramente modificado de De la Calle y colaboradores (De la Calle et al., 2002) para la determinación de la reactividad a un estímulo químico frío. La rata se colocó en jaulas acrílicas sobre una rejilla de malla de alambre, lo que permitió el acceso a las patas, y se aplicó acetona a la superficie plantar de la pata trasera. Para hacer esto, se pulverizaron 100 μ l de acetona sobre la superficie plantar de la pata trasera de la rata desde debajo de la rejilla con una jeringa que contenía 2,5 ml. Se registró el tiempo pasado con la pierna retirada del suelo durante los 60 s después de la exposición a la acetona. Ambas patas traseras se probaron en cada animal con un intervalo de 5-10 minutos entre cada prueba. El tiempo de reacción promedio entre las dos patas se tomó para un análisis posterior. Se asignó un valor mínimo de 1 s para transmitir una reacción rápida o enérgica, mientras que se asignó 0 si no había reacción en absoluto. Esta prueba de acetona se ha descrito como la composición de la estimulación fría, química y posiblemente mecánica.

Resultados:

Sensibilidad Mecánica

La sensibilidad mecánica (indicada por la fuerza umbral del 50% para la retirada de la pata) se determinó mediante el método Up-Down utilizando filamentos de von Frey. Todas las ratas se probaron en el momento inicial antes de la cirugía y se volvieron a probar el día 28 después de la cirugía, porque este es el primer momento en el que todas las ratas se pueden sentar con las patas traseras en posición plantar. Al inicio del estudio, todos los animales alcanzaron la fuerza umbral máxima del 50% de 15 g, como consecuencia no hubo diferencias entre los dos grupos. Como era de esperar, todos los animales mostraron hipersensibilidad mecánica severa a DPO 28, el umbral de retirada disminuyó de 15 gramos antes de la lesión a 2,7, 3,0 y 3,1 gramos en animales de control de vehículo, animales tratados con HR-325 y animales tratados con FK-778, respectivamente. Después, desde DPO 28 hasta DPO 35 los autores de la presente invención comenzaron el tratamiento oral con HR-325, FK-778 o vehículo que afectó tremendamente a la hipersensibilidad mecánica. En DPO 35 el umbral de retirada fue significativamente mayor en ambos animales tratados con HR-325 y FK-778 cuando se comparó con animales de control de vehículo (ANOVA de una vía; $F_{2,35} = 12.6$ p <0.001, véase la figura 2). Esta diferencia estadísticamente significativa entre los animales tratados y los controles del vehículo permaneció hasta el final del experimento a DPO 77 (ANOVA de una vía; $F_{2,35} = 24,2$ p <0,001, véase la figura 2). Por lo tanto, HR-325 y FK-778 son capaces de revertir la alodinia mecánica después de una lesión experimental de la médula espinal.

La prueba de acetona

La prueba de acetona se utilizó para la determinación de la reactividad a un estímulo químico frío. Los resultados obtenidos muestran claramente que antes de la lesión la acetona no provoca ninguna reacción en absoluto cuando se aplica a la superficie plantar de las patas traseras. Sin embargo, a DPO 28 todos los animales mostraron una reacción clara a la exposición a la acetona. Los siguientes 7 días hasta DPO 35 el tratamiento comenzó con HR-325, FK-778 o vehículo. Como consecuencia del tratamiento, las primeras diferencias significativas entre los grupos de tratamiento se hicieron obvias a DPO 35. Los animales tratados con FK-778 respondieron significativamente más pronto a la exposición a la acetona que los controles del vehículo (ANOVA de una vía; $F_{2,34} = 5,6$ p <0,01, véase la figura 3). Tres semanas más tarde a DPO 56 todavía había una marcada diferencia entre los grupos (ANOVA de una vía, $F_{2,34} = 21,0$ p <0.001, véase la figura 3), una prueba post-hoc de Bonferroni reveló que los animales tratados tanto con FK-778 como con HR-325 respondieron significativamente más pronto a la exposición a la acetona que los controles del vehículo. Estas diferencias se mantuvieron sin cambios hasta el final del experimento a DPO 70 (ANOVA de una vía, $F_{2,34} = 12.3$ p <0.01, véase la figura 3), Por lo tanto, HR-325 y FK-778 son capaces de revertir la alodinia por frío después de una lesión experimental de la médula espinal.

Ejemplo 3

El tratamiento con HR325 puede revertir el dolor neuropático central crónico tres meses después de la lesión por contusión de la médula espinal.

Métodos quirúrgicos

Para los métodos quirúrgicos, véase el ejemplo 1.

Después de la lesión, se asignaron aleatoriamente ratas individuales a un grupo de tratamiento. Se usaron los siguientes grupos:

Grupo 1: SCI + vehículo (CMC al 1,5% en agua estéril) por alimentación forzada oral durante 7 días, desde DPO 84 hasta DPO 91

Grupo 2: SCI + HR 325 (10 mg/kg/día) en vehículo por alimentación forzada oral durante 7 días, desde DPO 84 hasta DPO 91

Evaluación de la sensibilidad mecánica:

Para la evaluación de la sensibilidad mecánica véase el ejemplo 1.

La prueba de acetona:

Para la evaluación de la sensibilidad mecánica, véase el ejemplo 2.

Resultados:

Sensibilidad Mecánica

La sensibilidad mecánica (indicada por la fuerza umbral del 50% para las retiradas de la pata) se determinó mediante el método Up-Down utilizando filamentos de von Frey. Todas las ratas se probaron en el momento inicial antes de la cirugía y se volvieron a probar el día 28 después de la cirugía, porque este es el primer momento en que

5 todas las ratas pueden sentarse con las patas traseras en posición plantar. Al inicio del estudio, todos los animales alcanzaron la fuerza umbral máxima del 50% de 15 g, como consecuencia no hubo diferencias entre los dos grupos. Como era de esperar, todos los animales mostraron hipersensibilidad mecánica severa a DPO 28, el umbral de retirada se redujo de 15 gramos antes de la lesión a 3,2 y 2,7 gramos en animales de control de vehículo y animales tratados con HR-325, respectivamente. A partir de entonces, la fuerza umbral del 50% permaneció estable durante los siguientes dos meses hasta DPO 84 en el que se inició el tratamiento oral con HR-325 o vehículo. Como consecuencia de este tratamiento de 7 días, la fuerza umbral del 50% aumentó, a DPO 91 el umbral de retirada fue significativamente mayor en animales tratados con HR-325 en comparación con animales de control del vehículo (prueba T de Student; $t = 5,33$ $p < 0,001$, véase la figura 4). Se observó una diferencia comparable entre los grupos al final del experimento a DPO 105 (prueba T de Student; $t = 7.68$ $p < 0,001\%$ véase la figura 4). Por lo tanto, HR-325 puede revertir una alodinia mecánica crónica causada por un traumatismo de la médula espinal incluso después de 3 meses de duración.

La prueba de acetona

15 La prueba de acetona se utilizó para la determinación de la reactividad a un estímulo químico frío. Los resultados obtenidos muestran claramente que antes de la lesión la acetona no provoca ninguna reacción en absoluto cuando se aplica a la superficie plantar de las patas traseras. Sin embargo, a DPO 35 todos los animales mostraron una reacción clara a la exposición a la acetona. Los siguientes 2 meses hasta DPO 84 la reacción a la exposición a la acetona se mantuvo sin cambios. Sin embargo, a DPO 84, el tratamiento oral de 7 días comenzó con HR-325 o vehículo. Como consecuencia del tratamiento, las primeras diferencias significativas entre los dos grupos se hicieron evidentes a DPO 91 (prueba T de Student; $t = 4.70$ $p < 0.001$, véase la figura 5). Se observó una diferencia comparable entre los grupos al final del experimento a DPO 105 (prueba T de Student; $t = 3,54$ $p < 0,01$, véase la figura 5). Por lo tanto, HR-325 puede revertir una alodinia crónica por frío causada por un traumatismo de la médula espinal incluso después de una duración de 3 meses.

25 En conjunto, los datos presentados en estos ejemplos demuestran claramente que el tratamiento con HR-325 (es decir, 10, 20 y 30 mg/kg/d) puede suprimir el desarrollo de alodinia mecánica después de un traumatismo de la médula espinal. Además, el tratamiento con Laflunimus (HR-325) y FK-778 puede revertir la alodinia mecánica y térmica después de una lesión de la médula espinal. Finalmente, el tratamiento con HR-325 puede revertir el traumatismo de la médula espinal inducido por alodinia mecánica y por frío que está en curso durante 3 meses.

Ejemplo 4

30 El tratamiento con HR325 puede atenuar el dolor neuropático periférico después de la lesión por constricción crónica (CCI) del nervio ciático.

Métodos quirúrgicos

35 La cirugía se realizó de acuerdo con los métodos de Bennett y Xie (1988).. El nervio ciático común se expuso a nivel de la mitad del muslo mediante una disección roma a través del bíceps femoral. Proximal a la trifurcación ciática, se liberaron aproximadamente 7 mm de nervio del tejido adherente, y se realizaron cuatro ligaduras holgadas (catgut crómico de 5,0) alrededor del nervio con un espacio de aproximadamente 1 mm. Se tuvo mucho cuidado para atar las ligaduras, de modo que se vio que el diámetro del nervio apenas se contraía. Esta constricción del nervio produce edema intraneural, isquemia focal y degeneración axonal. Como consecuencia, este modelo produce alodinia por frío y mecánica, y algunos síntomas de dolor espontáneo que duran más de 2 meses (Attal et al., 1990; Bennett y Xie, 1988).

40 Catorce días (DPO 14) después de la lesión, todas las ratas individuales fueron tratadas diariamente con HR-325 durante 7 días hasta DPO 21.

Evaluación de la sensibilidad mecánica:

45 La respuesta de sensibilidad mecánica se midió como el estímulo de presión directa requerido para provocar la retirada del pie en condiciones no restrictivas. Los animales se habituaron al aparato de prueba durante al menos 20 minutos antes de la prueba. Cada animal fue sometido a la estimulación de una serie de filamentos de von Frey que oscilaban de 1.0 a 60 g utilizando el paradigma Up-Down según Chaplan (Chaplan et al., 1994). El filamento de von Frey seleccionado se presionó contra la superficie plantar de la pata trasera hasta el punto de flexión de 30° durante 3 s. La respuesta de retirada de la pata fue considerada como la respuesta positiva. La fuerza umbral del 50% necesaria para la retirada de la pata se calculó para ambas patas traseras de cada rata.

La prueba de acetona

55 Se utilizó un método ligeramente modificado de De la Calle y colaboradores (De la Calle et al., 2002) para la determinación de la reactividad a un estímulo químico frío. La rata se colocó en jaulas acrílicas sobre una rejilla de malla de alambre, lo que permitió el acceso a las patas, y se aplicó acetona a la superficie plantar de la pata trasera. Para hacer esto, se pulverizaron 100 μ l de acetona sobre la superficie plantar de la pata trasera de la rata debajo de la rejilla con una jeringa que contenía 2,5 ml. Se registró el tiempo transcurrido con la pierna retirada del suelo

durante los 60 s posteriores a la exposición a la acetona. Se probaron ambas patas traseras en cada animal con un intervalo de 5-10 minutos entre cada prueba.

Resultados:

Sensibilidad Mecánica

- 5 La sensibilidad mecánica (indicada por la fuerza umbral del 50% para las retiradas de la pata) se determinó mediante el método Up-Down utilizando filamentos de von Frey. Todas las ratas se probaron en el momento inicial antes de la cirugía y se volvieron a probar el día 7 y 14 después de la cirugía. Al inicio del estudio, todos los animales alcanzaron la fuerza umbral máxima del 50% de 60 g tanto en la pata tanto contra como ipsilateral. Como era de esperar, todos los animales mostraron una hipersensibilidad mecánica grave en la pata ipsilateral a DPO 7 y DPO 14. El umbral de retirada disminuyó de 60 gramos antes de la lesión a 10 gramos 14 días después de la lesión, que fue significativamente menor en comparación con la pata contralateral. Después desde DPO 14 hasta DPO 21 se aplicó el tratamiento oral con HR-325 (barra de color negro; figura 6). En DPO 21 el umbral de retirada en la pata ipsilateral aumentó significativamente hasta 47 gramos, que no fue significativamente diferente de la pata contralateral (prueba de la T; ns, véase la figura 6). Una semana después, a DPO 28, el efecto del tratamiento de HR-325 permaneció estable ya que el umbral de retirada en la pata ipsilateral era aún comparable con la pata contralateral.

La prueba de acetona

- La prueba de acetona se utilizó para la determinación de la reactividad a un estímulo químico frío. Los resultados obtenidos muestran claramente que antes de la lesión la acetona no provoca ninguna reacción en absoluto cuando se aplica a la superficie plantar de las patas traseras. Sin embargo, a DPO 7 y DPO 14 la mayoría de los animales mostraron una reacción clara a la exposición a la acetona en la pata ipsilateral, un tiempo de reacción promedio de 16 y 23 segundos, respectivamente. Como la pata contralateral no reaccionó en absoluto, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre las dos patas traseras. Los siguientes 7 días hasta DPO 21 los animales se trataron con 10 mg/kg de HR-325 diarios (barra de color negro; figura 7). Como consecuencia del tratamiento, la reactividad a la acetona casi disminuyó en la pata ipsilateral. Una semana más tarde, a DPO 28, la reactividad a la exposición a la acetona todavía era muy baja y comparable a la reactividad en la pata contralateral (prueba de la T; ns, véase la figura 7).

Ejemplo 5

- El tratamiento con HR325 puede atenuar el dolor neuropático periférico después de la ligadura parcial del nervio ciático.

Métodos quirúrgicos

- Se siguieron los métodos de Seltzer et al. (1990). El dorso del nervio ciático fue cuidadosamente liberado de los tejidos conectivos circundantes en un sitio cerca del trocánter inmediatamente distal al punto en que el nervio semitendinoso del bíceps posterior se ramifica del nervio ciático común. El nervio se fijó en su lugar pellizcando el epineuro en su cara dorsal, teniendo cuidado de no presionar el nervio contra las estructuras subyacentes. Se insertó una sutura de 8-0 (poliamida 6) en el nervio y se ligó fuertemente de forma que 1/3-1/2 del grosor del nervio quedara atrapado en la ligadura (Seltzer et al., 1990).

Catorce días después de la lesión (DPO 14), todas las ratas individuales fueron tratadas diariamente con HR-325 durante 7 días hasta DPO 21.

- 40 Evaluación de la sensibilidad mecánica:

Para la evaluación de la sensibilidad mecánica, véase el ejemplo 4.

La prueba de acetona

Para la evaluación de la sensibilidad mecánica, véase el ejemplo 4.

Resultados:

- 45 Sensibilidad Mecánica

- La sensibilidad mecánica (indicada por la fuerza umbral del 50% para las retiradas de la pata) se determinó mediante el método Up-Down utilizando filamentos de von Frey. Todas las ratas se probaron en el momento inicial antes de la cirugía y se volvieron a probar el día 7 y 14 después de la cirugía. Al inicio del estudio, todos los animales alcanzaron la fuerza umbral máxima del 50% de 60 g tanto en la pata contralateral como en la ipsilateral. Como era de esperar, todos los animales mostraron una hipersensibilidad mecánica severa en la pata ipsilateral a DPO 7 y DPO 14. El umbral de retirada disminuyó de 60 gramos antes de la lesión a 19 gramos 14 días después de la lesión, que fue significativamente menor en comparación con la pata contralateral. Después desde DPO 14 hasta

DPO 21 se le aplicó el tratamiento oral con HR-325 (barra de color negro; figura 8). En DPO 21 el umbral de retirada en la pata ipsilateral aumentó significativamente hasta 54 gramos, que no fue significativamente diferente de la pata contralateral (prueba de la T; ns, véase la figura 8). Una semana después, a DPO 28, el efecto del tratamiento con HR-325 permaneció estable ya que el umbral de retirada en la pata ipsilateral era aún comparable con la pata contralateral.

La prueba de acetona

La prueba de acetona se utilizó para la determinación de la reactividad a un estímulo químico frío. Los resultados obtenidos muestran claramente que, antes de la lesión, la acetona no provoca ninguna reacción en absoluto cuando se aplica a la superficie plantar de las patas traseras. Sin embargo, a DPO 7 y DPO 14, la mayoría de los animales mostraron una reacción clara a la exposición a la acetona en la pata ipsilateral, un tiempo de reacción promedio de 4 y 8 segundos, respectivamente. Como la pata contralateral no reaccionó en absoluto, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre las dos patas traseras. Los siguientes 7 días hasta DPO 21, los animales se trataron con 10 mg/kg HR-325 diariamente (barra de color negro; figura 9). Como consecuencia del tratamiento, la reactividad a la acetona disminuyó por completo en la pata ipsilateral. Una semana más tarde, a DPO 28, los animales todavía no mostraron ninguna reactividad a la exposición a la acetona. Por lo tanto, el estímulo químico frío ya no era doloroso (véase la figura 9).

Los resultados muestran que se puede utilizar una farmacoterapia controlada por malononitrilamidas para tratar el dolor neuropático y los síndromes de dolor neuropático.

Se pretende que las realizaciones de la descripción descrita anteriormente sean meramente ilustrativas, y los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar utilizando no más que la experimentación de rutina, numerosos equivalentes de compuestos, materiales y procedimientos específicos. Todos éstos equivalentes se consideran dentro del alcance de la descripción.

Referencias adicionales

Afridi, S., Goadsby, P. J., 2003. New onset migraine with a brain stem cavernous angioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 74, 680-2.

Attal, N., et al., 1990. The bidirectional dose-dependent effect of systemic naloxone is also related to the intensity and duration of pain-related disorders: a study in a rat model of peripheral mononeuropathy. *Brain Res*. 525, 170-4.

Bennett, G. J., Xie, Y. K., 1988. A mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*. 33, 87-107.

Cao, L., DeLeo, J. A., 2008. CNS-infiltrating CD4+ T lymphocytes contribute to murine spinal nerve transection-induced neuropathic pain. *Eur J Immunol*. 38, 448-58.

Chaplan, S. R., et al., 1994. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Methods*. 53, 55-63.

Costigan, M., et al., 2009. T-cell infiltration and signaling in the adult dorsal spinal cord is a major contributor to neuropathic pain-like hypersensitivity. *J Neurosci*. 29, 14415-22.

Davis, J. P., et al., 1996. The immunosuppressive metabolite of leflunomide is a potent inhibitor of human dihydroorotate dehydrogenase. *Biochemistry*. 35, 1270-3.

De la Calle, J. L., et al., 2002. Intrathecal transplantation of neuroblastoma cells decreases heat hyperalgesia and cold allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Brain Res Bull*. 59,205-11.

Goadsby, P. J., 2002. Neurovascular headache and a midbrain vascular malformation: evidence for a role of the brainstem in chronic migraine. *Cephalalgia*. 22, 107-11.

Greene, S., et al., 1995. Inhibition of dihydroorotate dehydrogenase by the immunosuppressive agent leflunomide. *Biochem Pharmacol*. 50, 861-7.

Kuo, E. A., et al., 1996. Synthesis, structure-activity relationships, and pharmacokinetic properties of dihydroorotate dehydrogenase inhibitors: 2-cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-N-[3'-methyl-4'-(trifluoromethyl)phenyl] propanamide and related compounds. *J Med Chem*. 39,4608-21.

Seltzer, Z., et al., 1990. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain*. 43, 205-18.

Williamson, R. A., et al., 1995. Dihydroorotate dehydrogenase is a high affinity binding protein for A77 1726 and mediator of a range of biological effects of the immunomodulatory compound. *J Biol Chem*. 270, 22467-72.

Zenonos, G., Kim, J. E., A T cell-orchestrated immune response in the adult dorsal spinal cord as a cause of neuropathic pain-like hypersensitivity after peripheral nerve damage: a door to novel therapies? *Neurosurgery*. 66, N24-5.

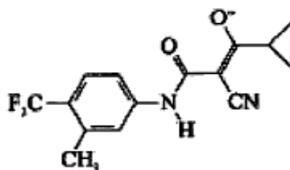
5 Zielinski, T., et al., 1995. Leflunomide, a reversible inhibitor of pyrimidine biosynthesis? *Inflamm Res*. 44 Suppl 2, S207-8.

En resumen, los ejemplos de la presente descripción pertenecen:

- a compuestos para su utilización en el tratamiento del dolor neuropático y/o el síndrome de dolor neuropático, en donde los compuestos son malononitrilamidas.
- a un compuesto que tiene la fórmula (I)

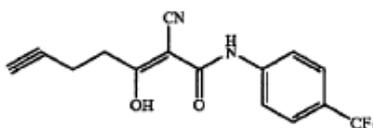
10

(I)



- o derivados o sales, solvatos, o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- a derivados que se seleccionan del grupo que consiste en el siguiente compuesto con la fórmula II:

II)



15

o una sal, solvato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- a estereoisómeros de un compuesto de acuerdo con la presente descripción que son el enantiómero R o S.
- a tautómeros de un compuesto de acuerdo con la presente descripción que son la forma ceto o enol.

20 El síndrome de dolor neuropático de acuerdo con la presente descripción puede ser neuralgia postherpética (causada por Herpes zoster), avulsiones de la raíz, mononeuropatía traumática dolorosa, polineuropatía dolorosa (particularmente debido a la diabetes), síndromes de dolor central (potencialmente causado por prácticamente cualquier lesión en cualquier nivel del sistema nervioso), síndromes de dolor posquirúrgico (p. ej., síndrome posmastectomía, síndrome post-toracotomía, dolor fantasma) y síndrome de dolor regional complejo (distrofia simpática refleja y causalgia).

25 En algunas realizaciones, el dolor neuropático es un síndrome de dolor central causado por lesión de la médula espinal.

En algunas realizaciones, el dolor neuropático es un síndrome de dolor central causado por una contusión de la médula espinal.

30 La presente descripción también se refiere a composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento del dolor neuropático y síndromes de dolor neuropático que comprenden una malononitrilamida en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, junto con diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

35 La presente descripción se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de dolor neuropático y síndromes de dolor neuropático que comprenden un compuesto de fórmula II en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable o derivado fisiológicamente funcional, junto con diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

Además, la presente descripción se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas para su uso en el

tratamiento de dolor neuropático y síndromes de dolor neuropático que comprenden un compuesto con la fórmula II en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable o derivado fisiológicamente funcional, junto con diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

- 5 La presente descripción se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas para prevenir y/o tratar dolor neuropático y síndromes de dolor neuropático, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una malononitrilamida o un derivado fisiológicamente funcional de la misma mezclado con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 10 La presente descripción se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas para prevenir y/o tratar dolor neuropático y síndromes de dolor neuropático, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto con la fórmula II o un derivado fisiológicamente funcional del mismo mezclado con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

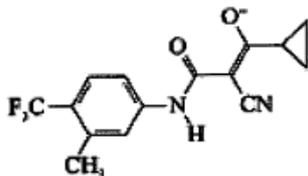
La presente descripción se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas para prevenir y/o tratar dolor neuropático y síndromes de dolor neuropático, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto con la fórmula II mezclado con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 15 El síndrome de dolor neuropático tratado puede ser neuralgia postherpética (causada por Herpes zoster), avulsiones de la raíz, mononeuropatía traumática dolorosa, polineuropatía dolorosa (particularmente debido a la diabetes), síndromes de dolor central (potencialmente causado por prácticamente cualquier lesión en cualquier nivel del sistema nervioso), síndromes de dolor posquirúrgico (p. ej., síndrome posmastectomía, síndrome post-toracotomía, dolor fantasma) y síndrome de dolor regional complejo (distrofia simpática refleja y causalgia).
- 20 En algunas realizaciones, el dolor neuropático es un síndrome de dolor central causado por lesión de la médula espinal.

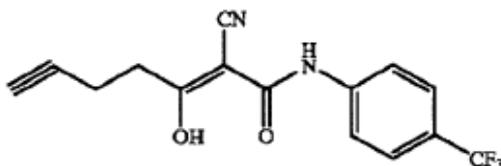
En algunas realizaciones, el dolor neuropático es un síndrome de dolor central causado por la contusión de la médula espinal.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para su uso en el tratamiento del dolor neuropático y/o síndrome de dolor neuropático, en donde el compuesto es una malononitrilamida, y en donde el compuesto tiene la fórmula



5 o



o sales, solvatos, tautómeros o esteroisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tautómero del compuesto está en su forma ceto o enol, en particular la forma ceto 2-ciano-3-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-6-heptinamida.

10 3. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el esteroisómero del compuesto es el enantiómero R o S.

4. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto se utiliza en el tratamiento de dolor neuropático periférico y/o predominantemente periférico o dolor neuropático central y/o predominantemente central.

15 5. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, por medio del cual el dolor neuropático predominantemente periférico es de un tipo que se selecciona de entre los siguientes tipos de dolor neuropático y/o tiene una causa que se selecciona del grupo de las causas siguientes:

- enfermedades sistémicas, p. ej. neuropatía diabética;
- lesiones inducidas por fármacos, p. ej. neuropatía debida a quimioterapia;

20 - síndrome traumático y síndrome de atrapamiento;

- lesiones en raíces nerviosas y ganglios posteriores;

- neuropatías después de infecciones por VIH;
- neuralgia después de las infecciones por Herpes;

- avulsiones de la raíz nerviosa;

25 - lesiones de nervios craneales;

- neuralgias craneales, p. ej., neuralgia del trigémino;

- dolor por cáncer neuropático;

- dolor fantasma;

- compresión de nervios periféricos, neuroplexus y raíces nerviosas;

30 - neuropatía periférica paraneoplásica y ganglionopatía;

- complicaciones de terapias contra el cáncer, p. ej. quimioterapia, irradiación e intervenciones quirúrgicas;

- síndrome de dolor regional complejo;

- lesiones de tipo I (previamente conocidas como distrofia simpática refleja); y
- lesiones tipo II (correspondientes aproximadamente a causalgia); o

por el que el dolor neuropático predominantemente central es de un tipo que tiene una causa que se selecciona del siguiente grupo de causas:

- 5 - lesiones cerebrales que son predominantemente talámicas;
 - infarto, p. ej., infarto talámico o infarto de tronco encefálico;
 - tumores cerebrales o abscesos que comprimen el tálamo o el tronco encefálico;
 - esclerosis múltiple;
- operaciones cerebrales, p. ej., talamotomía en casos de trastornos motores;
- 10 - lesiones de la médula espinal;
 - operaciones de la médula espinal;
 - operaciones de la médula espinal, p. ej., cordotomía anterolateral;
 - lesiones isquémicas;
- síndrome de la arteria espinal anterior;
- 15 - síndrome de Wallenberg; y
 - siringomielia.

6. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el síndrome de dolor neuropático es neuralgia postherpética (causada por Herpes zoster), avulsiones de la raíz, mononeuropatía traumática dolorosa, polineuropatía dolorosa (particularmente debido a la diabetes), síndromes de dolor central (potencialmente causado por prácticamente cualquier lesión en cualquier nivel del sistema nervioso), síndromes de dolor posquirúrgico (p. ej., síndrome posmastectomía, síndrome post-toracotomía, dolor fantasma) y síndrome de dolor regional complejo (distrofia simpática refleja y causalgia), y/o migraña o dolor pot migraña.

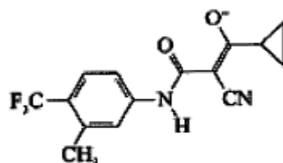
7. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el dolor neuropático es un síndrome de dolor neuropático causado por lesión de la médula espinal y/o contusión de la médula espinal.

8. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el dolor neuropático es dolor neuropático crónico.

9. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dicho compuesto se administra en dosis diarias de entre 1 mg-10 g/peso corporal, preferiblemente 5 mg-5 g/peso corporal y más preferiblemente 10 mg-2 g/peso corporal comenzando tras un daño del sistema nervioso.

10. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de dolor neuropático y/o síndromes de dolor neuropático que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, junto con diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables, y por medio del cual el dolor neuropático es un dolor neuropático y/o un síndrome de dolor neuropático como se define en cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8.

11. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el compuesto tiene la fórmula



o sales, solvatos, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

FIGURA 1

El desarrollo de dolor inducido SCI se puede prevenir mediante tratamiento con HR-325

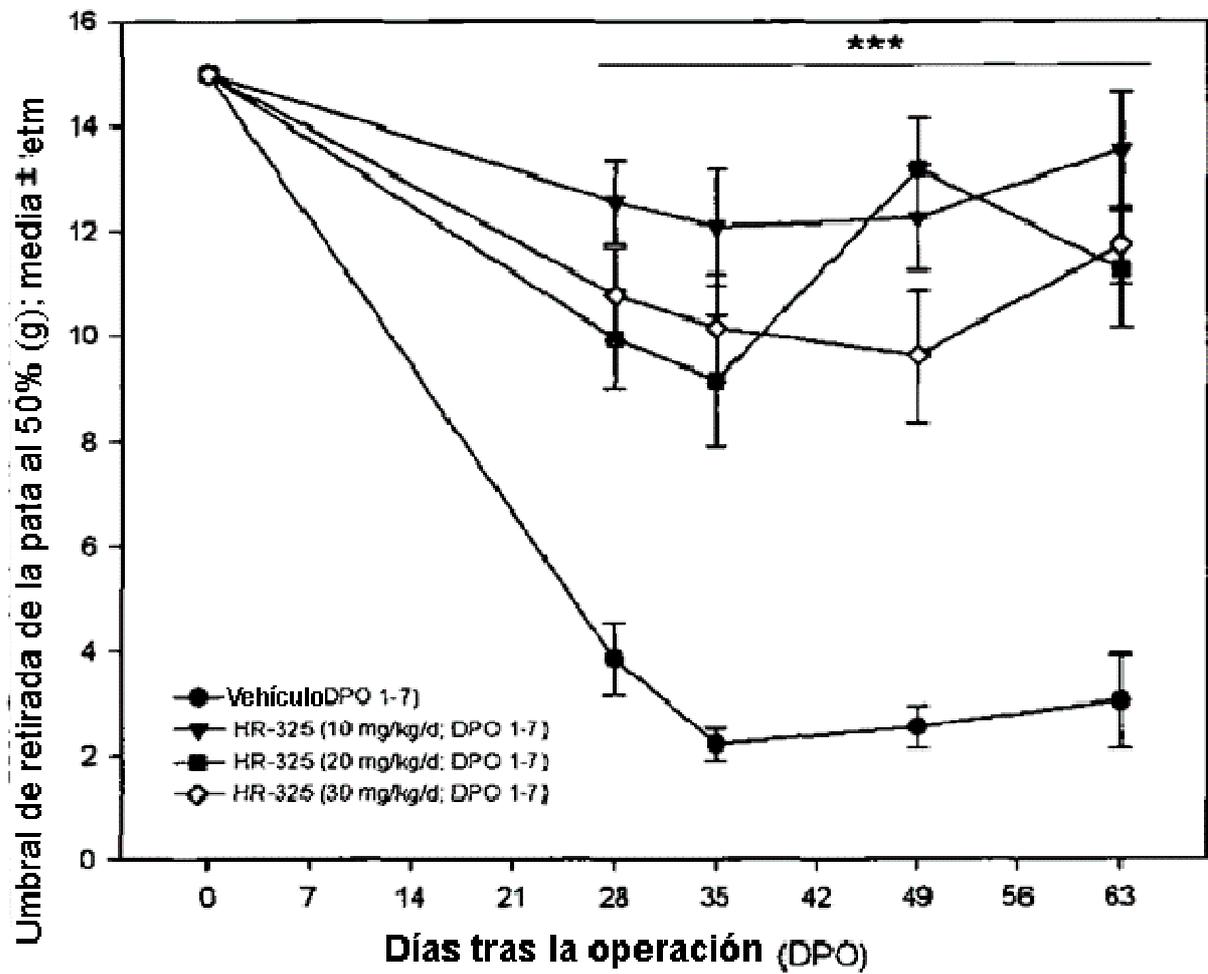


FIGURA 2

El dolor neuropático asociado con SCI se puede revertir mediante tratamiento con HR-325 y FKK-778

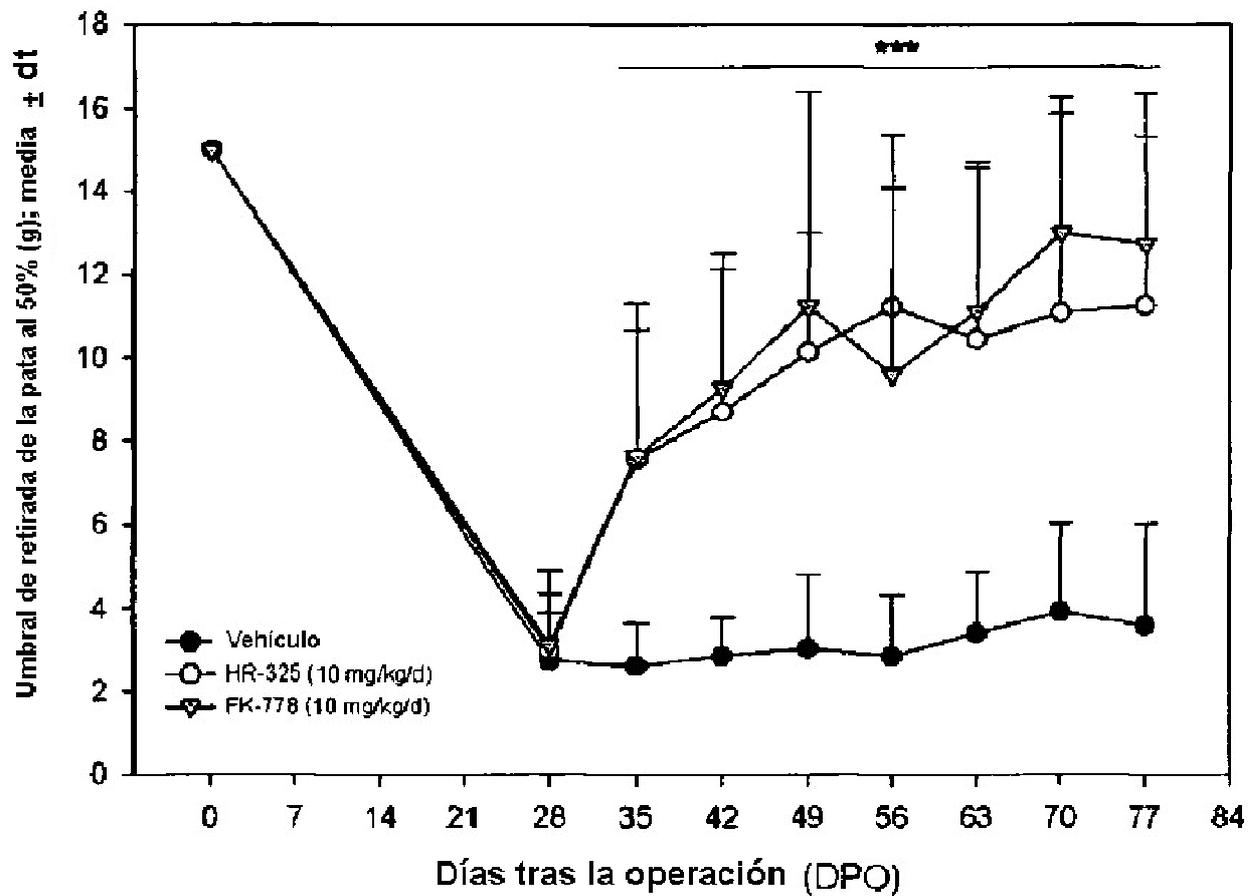


FIGURA 3

Prueba de acetona

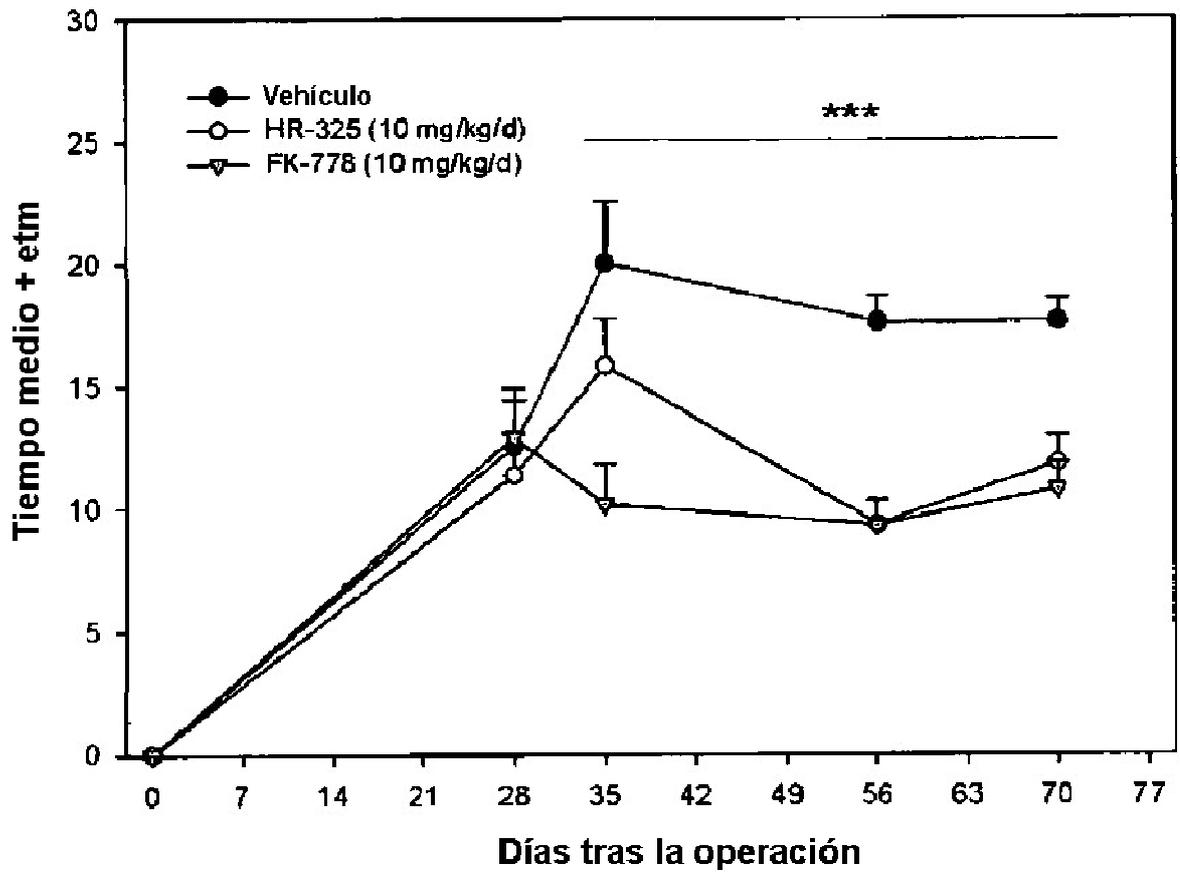


FIGURA 4

El dolor neuropático crónico asociado con SCI puede revertirse mediante tratamiento con HR-325

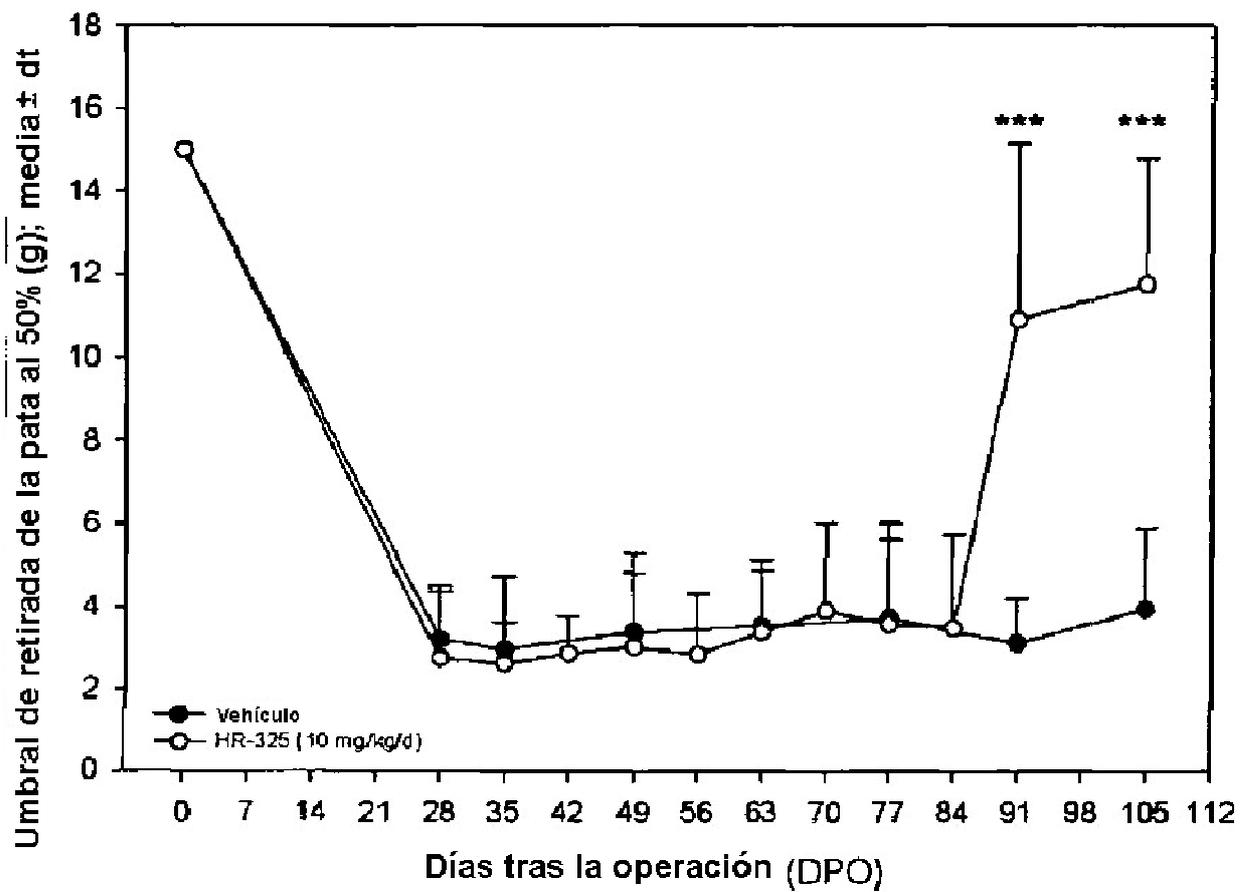


FIGURA 5

Prueba de acetona

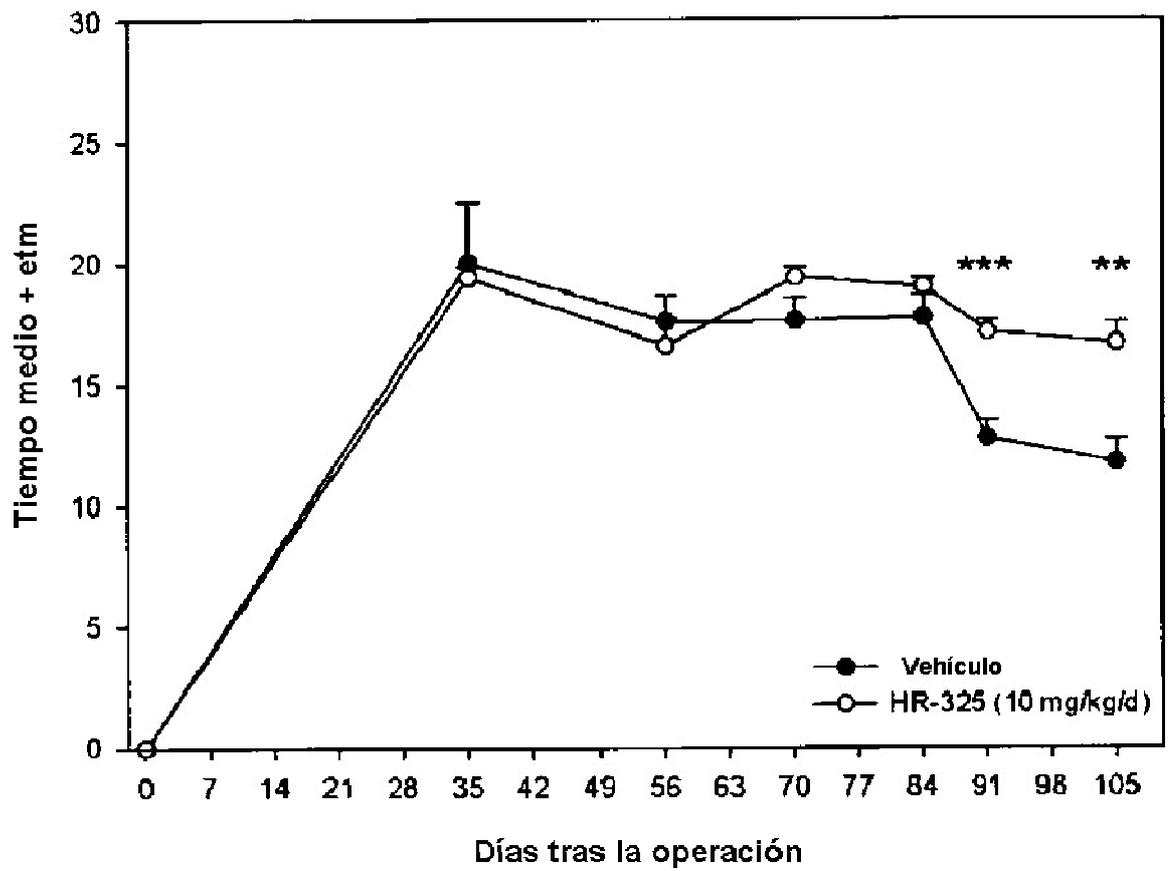


FIGURA 6

El dolor neuropático periférico se puede atenuar mediante tratamiento con HR-325

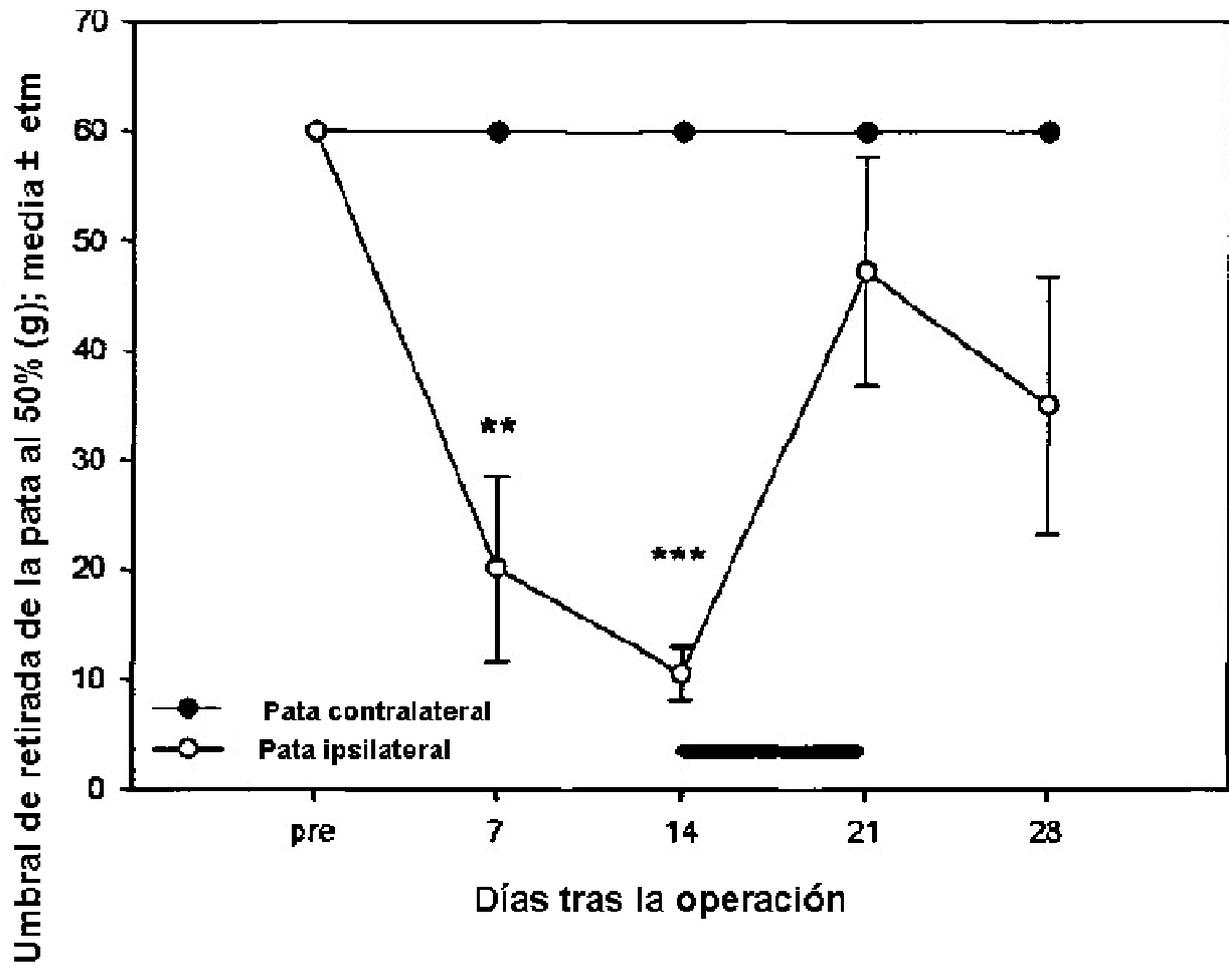


FIGURA 7

Prueba de acetona

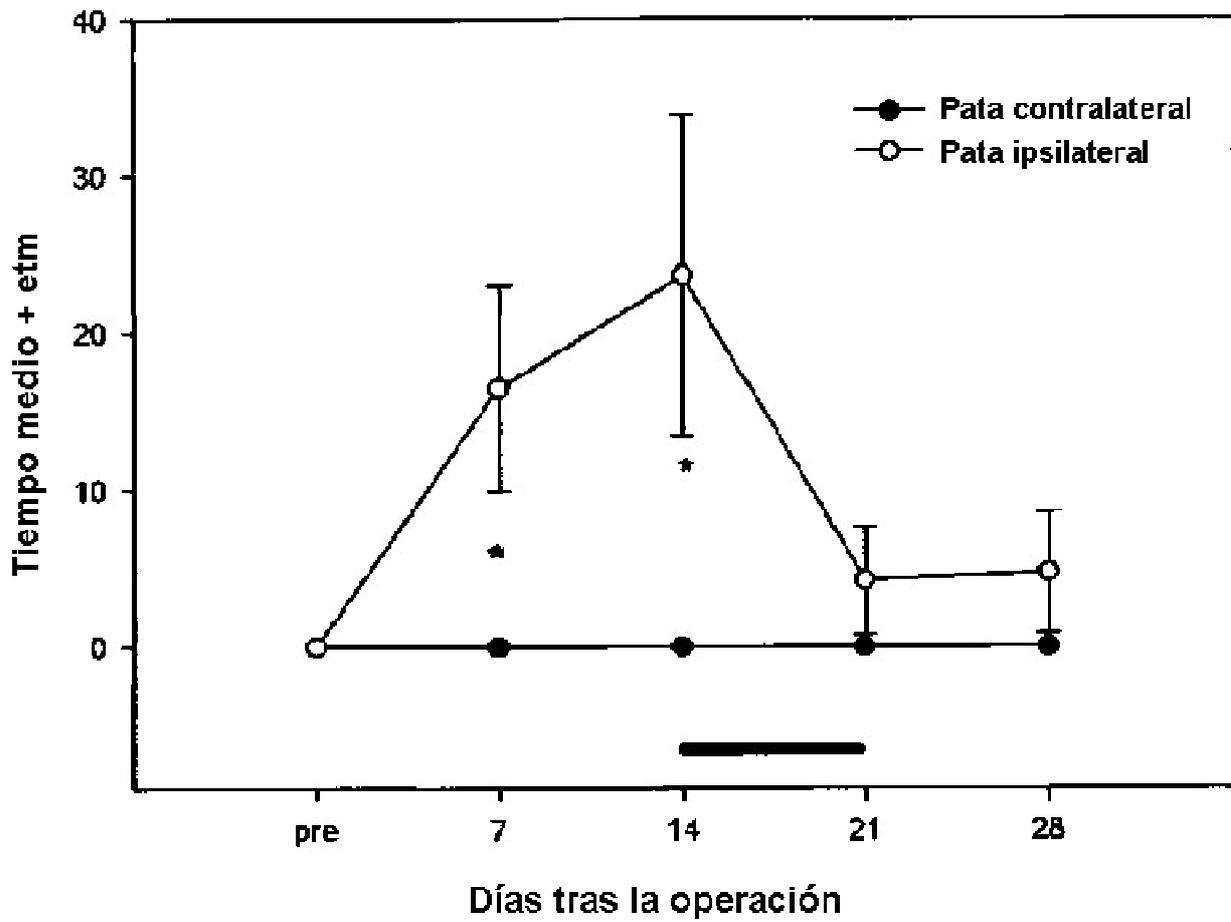


FIGURA 8

**El dolor neuropático periférico se puede atenuar mediante
tratamiento con HR-325**

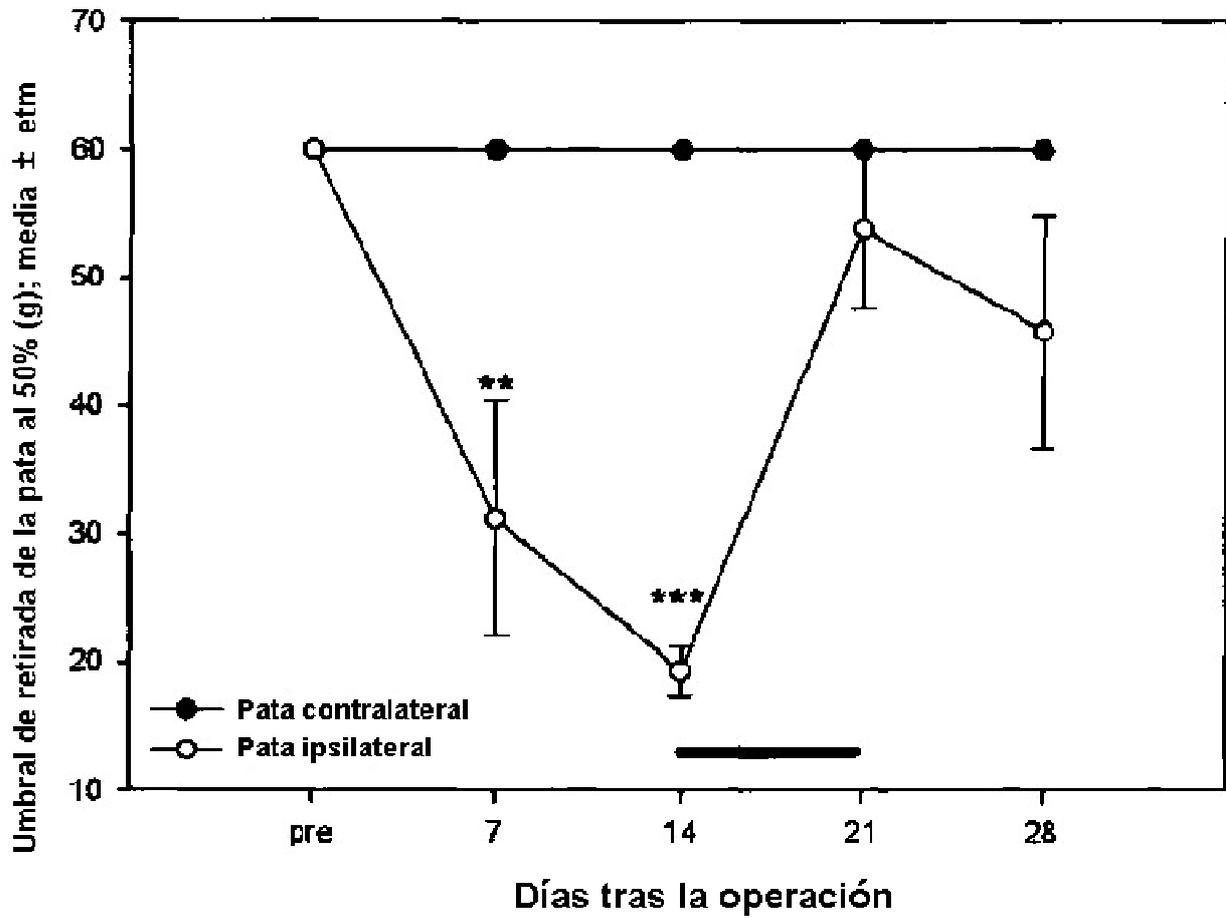


FIGURA 9

