

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992817** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.04.06

(22) Дата подачи заявки
2018.05.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/4188* (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01)
A61K 31/708 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(54) СИНЕРГЕТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ (R)-ДИМИРАЦЕТАМ (1) И (S)-ДИМИРАЦЕТАМ (2) В НЕРАЦЕМИЧЕСКОМ СООТНОШЕНИИ

(31) 17173760.4

(32) 2017.05.31

(33) EP

(86) PCT/EP2018/064125

(87) WO 2018/219977 2018.12.06

(71) Заявитель:

**МЕТИС ФАРМАСЬЮТИКЛЗ АГ
(CH)**

(72) Изобретатель:

**Шерц Михаэль (CH), Фарина Карло
(IT)**

(74) Представитель:

**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) В заявке описаны композиция, содержащая энантиомеры 3,6,7,7a-тетрагидро-1H-пирроло[1,5-a]имидазол-2,5-диона и их фармацевтически приемлемые сольваты или совместные кристаллы в определенном соотношении, фармацевтическая композиция, содержащая указанную композицию, ее применение в качестве лекарственного средства и применение композиций или фармацевтических композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, для лечения и/или предупреждения заболевания или нарушения, обычно и предпочтительно выбранного из числа следующих: периферическая сенсорная невропатия, предпочтительно периферическая невропатическая боль; припадок; депрессия или нарушения познавательной способности.

A1

201992817

201992817

A1

СИНЕРГЕТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ (R)-ДИМИРАЦЕТАМ (1) И (S)-ДИМИРАЦЕТАМ (2) В НЕРАЦЕМИЧЕСКОМ СООТНОШЕНИИ

5

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

По настоящей заявке испрашивается приоритет по заявке на Европейский патент № 17173760.4, поданной 31 мая 2017 г., которая во всей ее полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки.

10 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к композициям и наборам, включающим (R)-3,6,7,7a-тетрагидро-1H-пирроло[1,5-a]имидазол-2,5-дион ((R)-димирацетам (1)) и (S)-3,6,7,7a-тетрагидро-1H-пирроло[1,5-a]имидазол-2,5-дион ((S)-димирацетам (2)) в находящихся в определенном диапазоне соотношениях, и их
15 фармацевтически приемлемые сольваты или совместные кристаллы, к фармацевтическим композициям, содержащим указанные композиции, к их применению в качестве лекарственного средства и к применению композиций или фармацевтических композиций, или наборов, предлагаемых в настоящем изобретении, для лечения и/или предупреждения заболевания или нарушения,
20 обычно и предпочтительно выбранного из числа следующих: периферическая сенсорная невропатия, предпочтительно периферическая невропатическая боль и другие симптомы периферической сенсорной невропатии; и психоневрологические патологические состояния, такие как припадок; депрессия или нарушения познавательной способности; и моторнейронные
25 заболевания, такие как боковой амиотрофический склероз.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Глутаминовая кислота является возбуждающим нейротрансмиттером, который в больших количествах содержится в головном мозге. Первое указание на его роль в качестве возбуждающего мессенджера появилось в 1950-х годах,
30 когда было обнаружено, что внутривенное введение глутамата вызывает судороги. Однако до 1970-х и 1980-х годов, когда впервые появились подходящие фармакологическое оборудование, не была открыта полная глутаматергическая нейромедиаторная система, включая биосинтетические и

катаболические ферменты, механизмы введения в клетки, системы внутриклеточного хранения и высвобождения, и ее ионные каналы клеточной поверхности и связанные с белком G рецепторы. С помощью появившегося только в 1990-е годы оборудования для молекулярной биологии были
5 обеспечены методики молекулярной идентификации и классификации глутаматергических ионных каналов, рецепторов, переносчиков и т. п.

Связанные с мембраной ионные каналы, которыми управляют возбуждающие аминокислоты, глутамат и глицин, и которые также реагируют на ксенобиотическое соединение, N-метил-D-аспартат (NMDA), регулируют
10 поток двухвалентных и одновалентных катионов в пре- и постсинаптические нервные клетки (см. публикацию Foster et al., *Nature* 1987, 329:395-396; Mayer et al., *Trends in Pharmacol. Sci.* 1990, 11:254-260). По молекулярному строению, электрофизиологическим и фармакологическим характеристикам они
15 отличаются от управляемых глутаматом катионопроводящих ионных каналов, которые реагируют на ксенобиотические средства, каинат или альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота (АМПК); и, аналогичным образом, они отличаются от рецепторов, относящихся к семейству управляемых глутаматом связанных с белком G рецепторов, так называемых метаботропных глутаматных рецепторов.

20 Селективный по отношению к NMDA управляемый глутаматом ионный канал обладает гетеро-тетрамерной структурной основой: состоит из двух обязательных единиц GluN1 и двух переменных субъединиц рецептора GluN2, кодируемых геном GRIN1 и одним из четырех генов GRIN2 соответственно. Одну или обе субъединицы GluN2 теоретически можно заменить на субъединицу
25 GluN3A или GluN3B. У продукта гена GRIN1 существует 8 сплайсинговых вариантов, тогда как существует 4 разных гена GRIN2 (GRIN2A-D), кодирующие 4 разные субъединицы GluN2. Сайт связывания глицина находится в субъединице GluN1 и сайт связывания глутамата находится в субъединице GluN2 (Paoletti P et al., *Nat Rev Neurosci.* 2013; 14(6):383- 400).

30 Описано множество классов позитивных и негативных аллостерических модуляторов управляемых глутаматом ионных каналов; они связываются с управляемыми глутаматом ионными каналами на поверхности раздела между субъединицами связывающих лиганд доменов (СЛД) соответствующих ионных

каналов, на сайте, который отличается от сайтов связывания глутамата или глицина, содержащихся внутри СЛД (Sun et al., 2002; Jin et al., 2005; Hackos et al., 2016). Также описаны аллостерические модуляторы (Wang et al. 2017), которые связываются с трансмембранным доменом управляемого глутаматом ионного канала типа NMDA, где чрезвычайно консервативный структурный мотив (так называемый "Lurcher domain") ограничивает ионный поток через пору, если ионный канал находится в закрытом или деактивированном состоянии (Karakas and Furukawa, 2014; Lee et al., 2014; Ogden and Traynelis, 2013).

Аллостерические модуляторы управляемых глутаматом ионных каналов обладают перспективой терапевтического применения и даже применения для здоровых индивидуумов в разных областях, таких как обучение, запоминание, настроение, внимание, эмоции, моторнейронное заболевание, периферическая сенсорная невропатия и восприятие боли (Cull-Candy S et al., *Curr Opin Neurobiol.* 2001; 11(3):327-35).

Соединения, которые модулируют функцию рецептора NMDA, могут быть применимы для лечения многих неврологических и психических нарушений, включая, но не ограничиваясь только ими, биполярное расстройство (Martucci L et al., *Schizophrenia Res.* 2006; 84(2-3):214-21), большую депрессию (Li N et al., *Biol Psychiatry.* 2011; 69(8):754-61), устойчивую к лечению депрессию (Preskorn SH et al. *J Clin Psychopharmacol.* 2008; 28(6):631-7) и другие расстройства настроения (включая шизофрению (Grimwood S et al., *Neuroreport.* 1999; 10(3):461-5), пред- и послеродовую депрессию (Weickert CS et al. *Molecular Psychiatry* (2013) 18, 1185–1192), сезонное аффективное нарушение и т. п.); болезнь Альцгеймера (Hanson JE et al., *Neurobiol Dis.* 2015; 74:254- 62; Li S et al., *J Neurosci.* 2011; 31(18):6627-38) и другие виды слабоумия (Orgogozo JM et al. *Удар* 2002, 33: 1834–1839), болезнь Паркинсона (Duty S, *CNS Drugs.* 2012; 26(12):1017-32; Steece-Collier K et al., *Exp Neurol.* 2000; 163(1):239-43; Leaver KR et al. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008; 35(11):1388-94), хорею Гентингтона (Tang TS et al., *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102(7):2602-7; Li L et al., *J Neurophysiol.* 2004; 92(5):2738-46), рассеянный склероз (Grasselli G et al., *Br J Pharmacol.* 2013; 168(2):502-17), нарушения познавательной способности (Wang D et al. 2014, *Expert Opin Ther Targets* 2014; 18(10):1121-30), травму головы

(Bullock MR et al., *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 890:51-8), повреждение спинного мозга, удар (Yang Y et al., *J Neurosurg.* 2003; 98(2):397-403), эпилепсию (Naspolini AP et al., *Epilepsy Res.* 2012 Jun; 100(1-2):12-9), нарушения движений (например, дискинезии) (Morissette M et al., *Mov Disord.* 2006; 21(1):9-17), различные нейродегенеративные заболевания (например, боковой амиотрофический склероз (Fuller PI et al., *Neurosci Lett.* 2006; 399(1-2):157-61) или нейродегенерацию, связанную с бактериальными или хроническими инфекциями), глаукому (Naskar R et al. *Semin Ophthalmol.* 1999 Sep; 14(3):152-8), боль (например, хроническую, вызванную раком, послеоперационную и невропатическую боль (Wu LJ and Zhuo M, *Neurotherapeutics.* 2009; 6(4):693-702), диабетическую невропатию, мигрень (Peeters M et al., *J Pharmacol Exp Ther.* 2007; 321(2):564- 72)), ишемию головного мозга (Yuan H et al., *Neuron.* 2015; 85(6):1305-18), энцефалит (Dalmau J. et al., *Lancet Neurol.* 2008; 7(12):1091-8.), аутизм и аутистические расстройства (Won H. et al., *Nature.* 2012; 486(7402):261-5), нарушения памяти и способности к обучению (Tang, Y. P. et al., *Nature.* 1999; 401(6748):63-9), обсессивно-компульсивное расстройство (Arnold PD et al., *Psychiatry Res.* 2009; 172(2):136-9.), синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) (Dorval KM et al., *Genes Brain Behav.* 2007; 6(5):444-52), ПТСР (посттравматическое стрессовое нарушение) (Haller J et al. *Behav Pharmacol.* 2011; 22(2):113-21; Leaderbrand K et al. *Neurobiol Learn Mem.* 2014; 113:35- 40), шум в ушах (Guitton MJ, and Dudai Y, *Neural Plast.* 2007; 80904; Hu SS et al. 2016; 273(2): 325-332), нарушения сна (такие как нарколепсия или чрезмерная дневная сонливость, патент WO 2009/058261 A1), вертиго и нистагм (Straube A. et al., *Curr Opin Neurol.* 2005; 18(1):11-4; Starck M et al. *J Neurol.* 1997 Jan; 244(1):9-16), состояние тревоги, аутоиммунологические нарушения, такие как психоневрологическая системная красная волчанка (Kowal C et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006; 103, 19854–19859), и заболевания, связанные с зависимостью (например, алкогольная зависимость, привыкание к чрезмерному употреблению лекарственного средства или наркотика) (Nagy J, 2004, *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* 2004; 3(3):169-79; Shen H et al., *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108(48):19407-12).

Симптомы периферической сенсорной невропатии, включая один из наиболее заметных симптомов, периферическую невропатическую боль (Zilliox

LA, 2017), являются часто встречающимися клиническими патологическими состояниями: по оценкам распространенность среди населения в целом составляет от 7 до 10% (van Hesse O *et al.*, 2014). По оценкам в Соединенных Штатах Америки только болезненная периферическая невропатия поражает
5 примерно 10 миллионов человек. Периферическая сенсорная невропатия часто является устойчивой к лечению и пациенты мало удовлетворены результатами их лечения. Показано, что некоторые лекарственные средства являются эффективными для лечения периферической сенсорной невропатии, связанной с диабетической невропатией и постгерпетической невралгией, и эти
10 лекарственные средства часто используют также для лечения невропатической боли, связанной с другими патологическими состояниями. Эти способы лечения часто приводят к нежелательным побочным эффектам и прекращение лечения может являться затруднительным. Важно понимать, что периферическая сенсорная невропатия воздействует на многие аспекты повседневной жизни и
15 связана с плохим общим состоянием здоровья, ухудшением качества жизни, плохим сном и повышенной тревожностью, и депрессией. В действительности, по оценкам качество жизни людей, страдающих хронической периферической сенсорной невропатией, является таким же низким, как качество жизни пациентов, страдающих клинической депрессией, заболеванием коронарной
20 артерии, недавно перенесенным инфарктом миокарда или плохо контролируемым сахарным диабетом (Smith BH *et al.*, 2007).

Американская академия неврологии опубликовала практическое руководство по лечению болезненной диабетической невропатии (Bril V *et al.*, 2011), постгерпетической невралгии (Dubinsky RM *et al.*, 2004) и невралгии
25 тройничного нерва (Gronseth G *et al.*, 2008). Также опубликовано несколько других практических руководств по лечению невропатической боли (Attal N *et al.*, 2010; Moulin D, *et al.*, 2014).

В зависимости от участка повреждения, которое вызывает симптомы, сенсорную невропатию обычно разделяют на центральную и периферическую.
30 Примерами патологических состояний, связанных с периферической сенсорной невропатией, являются диабетическая невропатия, невропатия, связанная с вирусом иммунодефицита человека, периферическая невропатия, вызванная химиотерапией, постгерпетическая невралгия, невралгия тройничного нерва,

комплексный региональный болевой синдром, компрессионные мононевропатии, радикулоневропатии, воспалительные невропатии (острая и хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия), посттравматическая невропатия или невропатия, связанная с ощущением наличия ампутированных конечностей.

Обычно периферическая сенсорная невропатия обладает и позитивными, и негативными симптомами. Позитивные симптомы включают пощипывание ("пощипывание в конечностях"), покалывание, молниеносные или режущие ощущения, ноющие, острые, тянущие или молниеносные симптомы, острую или жгучую боль, или боль, похожую на удары электрическим током. Негативные симптомы включают онемение, омертвление или ощущение одетых носков.

Некоторые особенные признаки периферической сенсорной невропатии включают гипералгезию (повышенная чувствительность к обычному болевому стимулу); аллодинию (боль при воздействии стимула, который обычно не вызывает боль); гиперестезию (повышенная чувствительность к раздражителю); парестезию (аномальная чувствительность, спровоцированная или самопроизвольная); дисестезию (неприятная аномальная чувствительность); гипестезию (ослабленная боль в ответ на обычный болевой стимул); аналгезию (потеря болевой чувствительности) и анестезию (потеря чувствительности).

Позитивные признаки или симптомы предположительно характеризуют чрезмерную активность в чувствительном проводящем пути вследствие заниженного порога или повышенной возбудимости. Негативные признаки и симптомы воспринимаются, как ослабленное или отсутствующее ощущение, и возникают вследствие потери сенсорной функции.

Хотя установлено, что некоторые фармакологические средства являются эффективными для лечения симптомов периферической сенсорной невропатии (Finnerup NB *et al.*, 2015), лишь небольшое количество пациентов, страдающих от невропатической боли, проявляют полную реакцию на лечение лекарственными средствами. Большинство пациентов разумно ожидают, что лечение сделает боль терпимой. В общем случае уменьшение боли на 30% по 11-балльной числовой оценочной шкале считается клинически важным и представляет собой "умеренное облегчение" или "существенное улучшение". Кроме того, также важно распознавать и лечить сопутствующие заболевания,

такие как состояние тревоги и депрессия, и цели вторичного лечения могут включать улучшение сна, улучшение функции и повышение общего качества жизни. Эти цели наилучшим образом можно достигнуть, если лечение лекарственными средствами является одним из компонентов

5 междисциплинарного подхода к лечению.

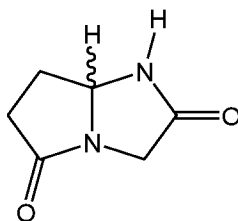
Предназначенными для лечения невропатической боли лекарственные средства, утвержденных Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США, являются карбамазепин, дулоксетин, прегабалин, габапентин, предназначенный для перорального введения лидокаин и
10 предназначенный для перорального введения капсаицин. Трамадол и опиоидные анальгетики являются эффективными при разных типах невропатической боли, однако их обычно не рекомендуют в качестве средства для лечения первой линии вследствие опасений, связанных с его безопасностью при длительном лечении. Однако их рекомендуют в качестве средства первой линии при лечении
15 острой невропатической боли, невропатической боли вследствие рака и эпизодических обострениях сильной невропатической боли. Использование сильных опиоидов (кодеин, морфин, оксикодон и фентанил) для лечения разной невропатической боли является неоднозначным и является проблемой общественного здравоохранения вследствие увеличивающегося количества
20 смертей, связанных с отпускаемыми по рецепту опиоидами. Высокая степень риска передозировки, возникновения зависимости и привыкания, которой отличаются эти лекарственные средства может превосходить потенциальные преимущества .

Таким образом, в медицине сохраняется настоятельная и важная
25 необходимость разработки новых эффективных при пероральном введении лекарственных средств, предназначенных для лечения периферической сенсорной невропатии и периферической невропатической боли, которые являются токсикологически благоприятными и потенциально не вызывают таких явлений, как зависимость и привыкание.

30 Кроме того, в медицине сохраняется важная необходимость разработки новых эффективных при пероральном введении лекарственных средств, предназначенных для лечения психоневрологических заболеваний, таких как описанные в пятом издании Диагностического и статистического руководства по

психическим расстройствам (DSM-5); и для лечения моторнейронных заболеваний, таких как боковой амиотрофический склероз.

Димирацетам (2,5-диоксогексагидро-1H-пирроло[1,2-a]имидазол (название по номенклатуре IUPAC (Международный союз теоретической и прикладной химии): (RS)-3,6,7,7a-тетрагидро-1H-пирроло[1,5-a]имидазол-2,5-дион)
5 представляет собой бициклическое производное 2-пирролидинона и является ноотропным представителем группы рацематов:



В AU 2012/201853 раскрыто применение димирацетама или его
10 фармацевтически приемлемого сольвата, по отдельности или совместно с другими активными действующими веществами, для приготовления лекарственного средства, применимого для лечения и/или предупреждения хронической боли.

В WO 93/09120 описаны определенные способы получения
15 конденсированных производных имидазола и, в частности, получения хиральных конденсированных производных имидазола.

В US 5200406 описано, что димирацетам может быть применим для
восстановления способности к обучению и лечения затруднений, связанных с памятью. Одним примером заболевания, подвергающегося лечению
20 димирацетамом, является болезнь Альцгеймера.

Димирацетам первоначально был разработан для использования в качестве средства для улучшения познавательной способности и было показано, что он может улучшать способность к обучению и память у крыс (Pinza M *et al.*, 1993; EP 335483). По данным исследований, проводимых с использованием здоровых
25 людей-добровольцев и одной дозы (Torchio L *et al.*, 1995), димирацетам по сравнению с плацебо улучшает некоторые показатели временного ухудшения познавательной способности, вызванного инъекцией скополамина. Описаны другие случаи применения димирацетама в медицине, включая, в частности, его общую эффективность в моделях невропатической боли у грызунов.

30 Эффективность димирацетама для лечения невропатической боли другого

происхождения описана в общепризнанных моделях невропатической боли, вызванной повреждением нерва, химиотерапией, или вызванного монойодацетатом (МИА) остеоартрита (Fariello R *et al.*, 2014); Di Cesare Mannelli L *et al.*, 2015a; Di Cesare Mannelli L *et al.*, 2015b; WO 2008/125674; EP 2857017 B1, US 2010/0125096; WO 2012/055057). Вызванные химиотерапией симптомы нейротоксичности реагируют на димирацетам независимо от используемого химиотерапевтического средства: во всех моделях с использованием дидезоксицитидина (ddC), оксалиплатина, винкристина, паклитаксела и сорафениба обнаружен ответ на воздействие димирацетама; и показано, что димирацетам является эффективным не только для лечения, но также и для предупреждения симптомов, к возникновению которых приводит введение этих химиотерапевтических средств. Одно пероральное введение димирацетама может полностью, однако временно, довести гипералгезию и аллодинию до уровня, соответствующего уровню здоровых контрольных субъектов. При повторяющемся проводимом дважды в сутки пероральном введении максимальное воздействие становится устойчивым и не наблюдаются признаки тахифилаксии или толерантности, несмотря на уменьшение дозы и увеличение интервала между введениями дозы до обеспечения перорального введения один раз в сутки. Кроме того, воздействия димирацетама направлены на конкретное заболевание: в модели одностороннего хронического поражения со стенозом (ХПС), в которой у крыс развивается периферическая невропатическая боль в одной задней конечности, в которой хирургическим путем осуществляли перевязку седалищного нерва, но не развивается в другой конечности, которую подвергали мнимой операции, пероральное введение одной дозы димирацетама уменьшает болевой ответ только в конечности с перевязанным нервом и не оказывает воздействие на алгезию или аллодинию в конечности, которую подвергали мнимой операции; этот профиль заметно отличается от воздействия, например, опиатов, которые в этой модели воздействуют на обе конечности (Christensen D *et al.*, 1998).

Механизм фармакологического действия димирацетама изучали с использованием препаратов синапсом гиппокампа и спинного мозга. Это исследование предназначено для фармакологического моделирования физиологического процесса вызванного глутаматом высвобождения глутамата;

его чувствительность по отношению к значению pH, Zn^{2+} и ифенпродилу предполагает участие изоформы рецептора NMDA, содержащей чувствительные к значению pH субъединицы GluN1 и GluN2A (Fariello *et al.*, 2014).

Ингибирование передачи сигналов глутамата является общеизвестной основой для предупреждения или лечения невропатической боли (Latremolier and Woolf, 2009). В спинном мозге, в месте соединения, в котором периферические сенсорные афференты образуют первую и единственную синаптическую связь со вставочными нейронами центральной нервной системы (Marieb, Wilhelm and Mallat, 2017), вызванное глутаматом высвобождение глутамата является компонентом активированной или "сенсibilизированной" передачи сигнала, которая возникает вследствие поврежденного периферического нерва (Latremolier and Woolf, 2009).

В препаратах синапсом гиппокампа димирацетам является малоэффективным ингибитором, обладающим значением IC_{50} для ингибирования вызванного посредством NMDA и глицина высвобождения [3H]-D-аспартата, предварительно загруженного в препарат синапсомы, равным примерно 3 мкМ. Однако в препаратах синапсом спинного мозга димирацетам является намного более эффективным, обладает значением IC_{50} для ингибирования вызванного посредством NMDA и глицина высвобождения [3H]-D-аспартата, равным примерно 20 нМ (Fariello R *et al.*, 2014).

Способность димирацетама блокировать вызванное глутаматом высвобождение глутамата в спинном мозге лежит в основе его применимости для предупреждения или лечения периферических сенсорных невропатий; другие механизмы, протекающие в головном мозге, могут лежать в основе его эффективности для лечения депрессии у крыс (Fariello *et al.*, 2011; WO 2015/010217); и его эффективности в моделях вызванных скополамином нарушений познавательной способности у крыс и людей (Pinza *et al.*, 1993).

Димирацетам является хиральным соединением, содержащим один стереоцентр, но его использовали в клинических исследованиях в виде рацемической смеси его (R)- и (S)-энантиомеров. Это проводили несмотря на то, что (R)-димирацетам является более активным энантиомером (WO 2008/125674), поскольку установлено, что рацемат димирацетама является еще более

эффективным, чем любой из отдельных энантиомеров. Например, пероральное введение крысам, которым предварительно вводили 2',3'-дидезоксицитидин (ddC, залцитабин), одной дозы (R)-димирацетама приводило к неполному эффективному ответу, тогда как введение (S)-энантиомера приводило к менее эффективному ответу, чем введение соответствующей дозы (R)-энантиомера. С другой стороны, введение рацемического димирацетама приводило к превосходному ответу по сравнению с обеспечиваемым введением только (R)- или (S)-димирацетама (WO 2008/125674). Этот порядок увеличения эффективности (S)-, (R)- и рацемического димирацетама также наблюдается при воздействии димирацетама на обращение вызванной МИА гипералгезии (WO 2008/125674).

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно изобретению неожиданно и непредвиденно было установлено, что композиции, содержащие (R)- и (S)-энантиомеры димирацетама, обладающие энантиомерным избытком (ЭИ) (R)-димирацетама (1), большим или равным 30% и меньшим или равным 60%, обладают более высокой фармакологической эффективностью, чем соответствующие отдельные энантиомеры или даже чем рацемат и, таким образом, обеспечивают синергетическое воздействие, которое невозможно было прогнозировать на основании эффективности отдельных энантиомеров или рацемата. Эти композиции предпочтительно ингибируют вызванное посредством NMDA и глицина высвобождение [³H]-D-аспарагиновой кислоты из синапсом спинного мозга крыс не менее, чем примерно на 40%, предпочтительно не менее, чем примерно на 45%, при концентрации, равной примерно 10 нМ.

Таким образом, согласно изобретению неожиданно и непредвиденно было установлено, что предпочтительная композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, обладающая энантиомерным избытком (R)-димирацетама, равным 33% (соответствует соотношению энантиомеров димирацетама (R):(S), составляющему 2:1), ингибирует вызванное посредством NMDA и глицина высвобождение [³H]-D-аспарагиновой кислоты из синапсом спинного мозга крыс примерно на 50% при концентрации, равной 10 нМ (фиг. 1А, таблица 1). Другая предпочтительная композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, обладающая энантиомерным избытком (R)-димирацетама, равным 50%

(соответствует соотношению энантиомеров димирацетама (R):(S), составляющему 3:1) ингибирует вызванное посредством NMDA и глицина высвобождение [^3H]-D-аспарагиновой кислоты из синапсом спинного мозга крыс даже на 52% при концентрации, равной 1 нМ (фиг. 1Б, таблица 1). Для
5 сравнения, следует отметить, что рацемический димирацетам ингибирует вызванное посредством NMDA и глицина высвобождение [^3H]-D-аспарагиновой кислоты из синапсом спинного мозга крыс на 36% при концентрации, равной 10 нМ, что соответствует рассчитанному значению IC_{50} , равному 15 нМ (фиг. 1В; таблица 1); рассчитанное значение IC_{50} для (R)-димирацетама равно 123 нМ
10 (фиг. 1Г) и рассчитанное значение IC_{50} для (S)-димирацетама равно 418 нМ (фиг. 1Д).

Эти неожиданные результаты подтверждены в других моделях периферической невропатической боли у крыс, таких как модель вызванного посредством МИА артрита коленного сустава или модель вызванной
15 оксалиплатином невропатической боли. Таким образом, композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, обладающие энантиомерным избытком (R)-димирацетама, являются намного более эффективными для уменьшения периферической невропатической боли в тесте давления на лапу после введения монойодацетата натрия (МИА; фиг. 2), или для предупреждения вызванной
20 оксалиплатином периферической невропатической боли (фиг. 3), чем рацемические смеси димирацетама. Композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, обладающие энантиомерным избытком (R)-димирацетама, также являются намного более эффективными, чем композиции, в которых содержится избыток (S)-энантиомера димирацетама (фиг. 2).

25 Поэтому композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, содержащие (R)- и (S)-энантиомеры димирацетама, обладающие энантиомерным избытком (ЭИ) (R)-димирацетама, большим или равным 30% и меньшим или равным 60%, являются фармакологически более эффективными при заданной дозе, чем чистые отдельные энантиомеры или рацемический димирацетам. Термин
30 "рацемический димирацетам" означает смесь (R)- и (S)-энантиомеров при массовом соотношении, составляющем 1:1, которая, таким образом, обладает энантиомерным избытком (ЭИ) (R)-димирацетама, равным 0%. Таким образом,

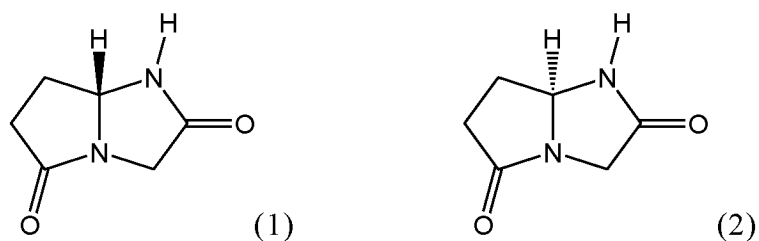
воздействие, соответствующее настоящему изобретению, является синергетическим воздействием, которое неожиданно возникает вследствие использования определенного диапазона соотношений (R)-димирацетама и (S)-димирацетам.

- 5 Поскольку зависимости концентрации от времени в плазме крыс после перорального введения (R)- или (S)-димирацетама являются одинаковыми и (R)- и (S)-энантиомеры не превращаются друг в друга *in vivo* (фиг. 4А и фиг. 4Б соответственно), то поведение композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, содержащих энантиомеры, не объясняется фармакокинетикой или
- 10 метаболизмом энантиомеров. Тот факт, что (R)- и (S)-энантиомеры оба по отдельности являются эффективными (хотя обладают разной эффективностью) и что при их объединении при соответствующем соотношении их фармакологическая эффективность является более высокой, чем эффективность рацемата, показывает, что они обладают таким же механизмом
- 15 фармакологического воздействия, что и рацемический димирацетам, и применимы для лечения таких же заболеваний. Поэтому, композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, являются полезными и их можно применять для лечения и/или предупреждения большого количества заболеваний и нарушений, приведенных в разделе, посвященном подробному описанию.
- 20 Заболевания или нарушения обычно и предпочтительно выбраны из числа следующих: периферическая сенсорная невропатия, предпочтительно периферическая невропатическая боль и другие симптомы периферической сенсорной невропатии; и психоневрологические патологические состояния, такие как припадок; депрессия или нарушения познавательной способности; и
- 25 моторнейронные заболевания, такие как боковой амиотрофический склероз. Более предпочтительно, если заболевание или нарушение обычно выбрано из числа следующих: периферическая сенсорная невропатия, предпочтительно периферическая невропатическая боль; припадок; депрессия или нарушения познавательной способности.
- 30 Первым объектом настоящего изобретения является композиция, содержащая (R)-3,6,7,7а-тетрагидро-1Н-пирроло[1,5-а]имидазол-2,5-дион ((R)-димирацетам (1)) и (S)-3,6,7,7а-тетрагидро-1Н-пирроло[1,5-а]имидазол-2,5-дион ((S)-димирацетам (2)),



и/или их фармацевтически приемлемые сольваты или совместные кристаллы, где энантиомерный избыток (ЭИ) указанного (R)-димирацетама (1) больше или равен 30% и меньше или равен 60%.

- 5 Одним конкретным примером такой композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, является нерацемическая смесь 3,6,7,7а-тетрагидро-1H-пирроло[1,5-а]имидазол-2,5-диона (димирацетама) и его фармацевтически приемлемых сольватов или совместных кристаллов, где указанная нерацемическая смесь содержит (R)-3,6,7,7а-тетрагидро-1H-пирроло[1,5-а]имидазол-2,5-дион ((R)-димирацетам (1)) и (S)-3,6,7,7а-тетрагидро-1H-пирроло[1,5-а]имидазол-2,5-дион ((S)-димирацетам (2)) при энантиомерном избытке (ЭИ) (R)-димирацетама (1), большем или равном 30% и меньшем или равном 60%.



- 15 Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, например, нерацемическую смесь, предлагаемую в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый носитель.

- Еще одним объектом настоящего изобретения является набор компонентов, включающий (R)-димирацетам (1) и (S)-димирацетам (2), и инструкции по объединению (R)-димирацетама (1) и (S)-димирацетама (2) с получением энантиомерного избытка (ЭИ) указанного (R)-димирацетама (1), большего или равного 30% и меньшего или равного 60%. В этом объекте применимы такие же предпочтительные диапазоны значений энантиомерного избытка (ЭИ) указанного (R)-димирацетама (1) и соотношений энантиомеров (R)-

димирацетама (1) и (S)-димирацетама (2), как указанные в настоящем изобретении в отношении композиции.

Еще одним объектом настоящего изобретения является композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, или фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, или набор, предлагаемый в настоящем изобретении, предназначенный для применения в качестве лекарственного средства.

Еще одним объектом настоящего изобретения является композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, или фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, или набор, предлагаемый в настоящем изобретении, предназначенный для применения для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, где заболевание или нарушение обычно и предпочтительно выбрано из числа следующих: периферическая сенсорная невропатия, предпочтительно периферическая невропатическая боль и другие симптомы периферической сенсорной невропатии; и психоневрологические патологические состояния, такие как припадок; депрессия или нарушения познавательной способности; и моторнейронные заболевания, такие как боковой амиотрофический склероз.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ лечения и/или предупреждения заболевания или нарушения у животного, предпочтительно человека, где заболевание или нарушение обычно и предпочтительно выбрано из числа следующих: периферическая сенсорная невропатия, предпочтительно периферическая невропатическая боль и другие симптомы периферической сенсорной невропатии; и психоневрологические патологические состояния, такие как припадок; депрессия или нарушения познавательной способности; и моторнейронные заболевания, такие как боковой амиотрофический склероз, где указанный способ включает введение животному, предпочтительно человеку, композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, или набора, предлагаемого в настоящем изобретении.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, или набора, предлагаемого

в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения заболевания или нарушения, где заболевание или нарушение обычно и предпочтительно выбрано из числа следующих: периферическая сенсорная невропатия, предпочтительно периферическая невропатическая боль и другие симптомы периферической сенсорной невропатии; и психоневрологические патологические состояния, такие как припадок; депрессия или нарушения познавательной способности; и моторнейронные заболевания, такие как боковой амиотрофический склероз.

Еще одним объектом настоящего изобретения является готовое изделие, включающее композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, или фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, контейнер или упаковку и письменное описание и инструкцию по введению, такую как листок-вкладыш.

Следует понимать, что композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит нерацемическую смесь, предлагаемую в настоящем изобретении, таким образом, любое указание на композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, следует также понимать, как указание на нерацемическую смесь, предлагаемую в настоящем изобретении.

Другие объекты и варианты осуществления настоящего изобретения станут понятны из последующего настоящего описания.

ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг. 1А: Влияние увеличения молярной концентрации композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, обладающей энантиомерным избытком (R)-димирацетама, равным 33,3% (соответствует соотношению энантиомеров (R):(S), равному 2:1), на вызванное посредством NMDA (10 мкМ) и глицина (1 мкМ) высвобождение предварительно загруженного [³H]-D-Asp из синапсом спинного мозга.

Фиг. 1Б: Влияние увеличения молярной концентрации композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, обладающей энантиомерным избытком (R)-димирацетама, равным 50% (соответствует соотношению энантиомеров (R):(S), равному 3:1), на вызванное посредством NMDA (10 мкМ) и глицина (1 мкМ) высвобождение предварительно загруженного [³H]-D-Asp из синапсом спинного мозга.

Фиг. 1В: Влияние увеличения молярной концентрации рацемата димирацетама на вызванное посредством NMDA (10 мкМ) и глицина (1 мкМ) высвобождение предварительно загруженного [³H]-D-Asp из синапсом спинного мозга.

5 Фиг. 1Г: Влияние увеличения молярной концентрации (R)-димирацетама на вызванное посредством NMDA (10 мкМ) и глицина (1 мкМ) высвобождение предварительно загруженного [³H]-D-Asp из синапсом спинного мозга.

10 Фиг. 1Д: Влияние увеличения молярной концентрации (S)-димирацетама на вызванное посредством NMDA (10 мкМ) и глицина (1 мкМ) высвобождение предварительно загруженного [³H]-D-Asp из синапсом спинного мозга.

На фиг. 1А-Е результаты представлены, как выраженное в % увеличение высвобождения по сравнению с исходным высвобождением, и результаты являются средними значениями, полученными в проводимых 3 раза 6 экспериментах ± СПС (стандартная погрешность среднего).

15 Фиг. 2: Сопоставление антигипералгезического воздействия одной дозы композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, обладающей энантиомерным избытком (R)-димирацетама, равным 50% (соответствующим соотношению энантиомеров (R):(S), равному 3:1), и воздействия рацемата димирацетама и композиции, обладающей избытком (S)-энантиомера
20 димирацетама при соотношении (R):(S), равном 1:3, в модели вызванного посредством МИА остеоартрита у крыс. Болевой порог определяли с помощью альгезиметра Рандала и Селито. Результаты выражены в граммах и каждое значение является средним значением ± СПС для 20 крыс. **P < 0,01 по сравнению со смесью растворитель-МИА.

25 Фиг. 3: Влияние повторяющегося перорального введения композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, обладающей энантиомерным избытком (R)-димирацетама, равным 50% (соответствующему соотношению энантиомеров (R):(S), равному 3:1), и рацемата димирацетама на вызванную оксалиплатином механическую гипералгезию. Болевой порог определяли с помощью
30 альгезиметра Рандала и Селито до утреннего введения и каждое значение является средним значением ± СПС для 6 крыс. *P<0,05 и **P<0,01 по сравнению с животными, которых лечили с помощью оксалиплатин + растворитель; °P<0,05 и °°P<0,01 по сравнению со смесью оксалиплатин + 15

мг/кг димирацетама; #P<0,05 и ##P<0,01 по сравнению со смесью оксалиплатин + 50 мг/кг димирацетама.

Фиг. 4А: Сопоставление зависимостей концентрации (R)-энантиомера в плазме от времени после перорального введения (R)-димирацетама (75 мг/кг) и после перорального введения рацемического димирацетама (150 мг/кг).

Фиг. 4Б: Сопоставление зависимостей концентрации (S)-энантиомера в плазме от времени после перорального введения (S)-димирацетама (2) (75 мг/кг) и после перорального введения рацемического димирацетама (150 мг/кг).

На фиг. 4А и 4Б показано, что обеспечиваемое *in vivo* фармакологическое превосходство композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, не связано с фармакокинетическими различиями.

Фиг. 5: Ингибирование вызванного посредством NMDA и глицина высвобождения [³H]-D-аспартата (квадратик) рацемическим димирацетамом (кружок) и пятью разными энантиомерными смесями (кружки при соотношении R:S, равном от 2:1 до 4:1). Эти результаты получены в примере 5.

Фиг. 6: Тест пассивного избегания. Энантиомерные смеси димирацетама, обладающие тремя разными соотношениями R:S (1:1, 2:1 и 3:1), вводили перорально при дозе, равной 3, 10 или 30 мг/кг, за 30 мин до проведения выработки рефлекса в день 1. Сразу после нанесения удара током в день 1 путем инъекции вводили скополамин (1,5 мг/кг, внутривенно). Величина латентного периода, определенная во время выработки рефлекса, являлась сравнимой для всех групп (примерно 15 с). В день 2 проводили тестирование запоминания и величины латентного периода приведены в виде столбцов. Результаты приведены, как средние для значений, полученных для 12 мышей, исследованных в 2 разных группах, ± СПС. ##P<0,01 по сравнению со смесью растворитель + растворитель (растворитель); *P<0,05 и **P<0,01 по сравнению со смесью скополамин + растворитель (скополамин).

Фиг. 7: Тест принудительного погружения. Энантиомерные смеси димирацетама, обладающие тремя разными соотношениями R:S (1:1, 2:1 и 3:1), вводили перорально при дозе, равной 10, 30 или 100 мг/кг, за 25 мин до проведения теста. Мышей помещали в содержащие воду стеклянные цилиндры на 6 мин, в течение последних 4 мин определяли продолжительность движения. Результаты приведены, как средние для значений, полученных для 12 мышей,

исследованных в 2 разных группах, $\pm$ СПС. * $P < 0,05$ и ** $P < 0,01$ по сравнению со смесью растворитель + растворитель (указывает на тех животных, которым вводили разбавитель вместо скополамина и затем повторно вводили растворитель вместо исследуемого соединения).

5 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Если не приведены другие определения, то все технические и научные термины, используемые в настоящем изобретении, обладают такими же значениями, которые известны специалисту с общей подготовкой в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

10 Термин "примерно" при использовании для характеристики энантиомерного избытка означает $\pm 4\%$ от приведенного численного значения, если не указано иное. В каждом из вариантов осуществления настоящего изобретения слово "примерно" может быть удалено.

15 Термин "предпочтительно" используют для описания особенностей или вариантов осуществления, которые не являются необходимыми в настоящем изобретении, но могут обеспечить улучшенные технические эффекты и, таким образом, являются желательными, а не обязательными.

Применительно к числовым значениям, приведенным в настоящем изобретении, если явно не указано иное, то предпочтительно, если последний десятичный знак численного значения характеризует степень его точности. Таким образом, если не указаны другие допустимые погрешности, то предпочтительно, если максимальное значение погрешности установлено путем использования правила округления до последнего десятичного знака. Таким образом, предпочтительно, если значение, равное 2,5, обладает допустимой погрешностью, равной от 2,45 до 2,54.

25 Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим (R)-3,6,7,7a-тетрагидро-1H-пирроло[1,5-a]имидазол-2,5-дион ((R)-димирацетам (1)) и (S)-3,6,7,7a-тетрагидро-1H-пирроло[1,5-a]имидазол-2,5-дион ((S)-димирацетам (2)) в определенном соотношении. Следует понимать, что термин "композиция" не означает требование того, что (R)-димирацетам (1) и (S)-димирацетам (2) должны быть смешаны. Их можно приготовить вместе или по отдельности и вводить одновременно или последовательно при условии, что у подвергающегося лечению субъекта обеспечено соотношение (R)-димирацетама

(1) и (S)-димирацетама (2), требующееся в настоящем изобретении.

Предпочтительно, если композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, представляет собой смесь (R)-димирацетама (1) и (S)-димирацетама (2), однако композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может также включать комбинацию одного или большего количества изделий, содержащих (R)-димирацетам (1), и одного или большего количества изделий, содержащих (S)-димирацетам (2), или комбинацию одного или большего количества изделий, содержащих (R)-димирацетам (1) и одного или большего количества изделий, содержащих рацемат димирацетама.

Кроме того, димирацетам, содержащийся в композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, должен содержаться при общем диапазоне соотношений (R)-димирацетама (1) и (S)-димирацетама (2), альтернативно выраженном, как энантиомерный избыток (R)-димирацетама (1), требующийся в настоящем изобретении. Другими словами, теоретическое разделение композиции, содержащей равные количества (R)-димирацетама (1) и (S)-димирацетама (2), на компонент, содержащий избыток (R)-димирацетама (1), и другой компонент, содержащий избыток (S)-димирацетама (2), противоречит сущности настоящего изобретения. Таким образом, в какой бы физической форме не находилась композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, композиция в целом должна удовлетворять описанным в настоящем изобретении требованиям, предъявляемым к диапазону соотношений (R)-димирацетама (1) и (S)-димирацетама (2), альтернативно выраженным, как энантиомерный избыток (R)-димирацетама (1). Следует понимать, что соотношения (R)-димирацетама (1) и (S)-димирацетама (2), альтернативно выраженные, как энантиомерный избыток (R)-димирацетама (1), основаны на статистически значимом количестве молекул димирацетама, которое обычно превышает 1000 молекул димирацетама. В настоящем изобретении относительные количества (R)-димирацетама (1) и (S)-димирацетама (2) выражены или в виде соотношения (R)-димирацетама (1) и (S)-димирацетама (2), или в виде энантиомерного избытка (R)-димирацетама (1).

Следует понимать, что "соотношение" (R)-димирацетама (1) и (S)-димирацетама (2) при использовании в настоящем изобретении означает массовое соотношение (R)-димирацетама (1) и (S)-димирацетама (2), если явно не указано иное. Если используют сольваты (R)-димирацетама (1) и/или (S)-

димирацетама (2), то из этого расчета следует исключить растворитель. Другими словами, "соотношение" (R)-димирацетама (1) и (S)-димирацетама (2) рассчитывают следующим образом:

$$\text{Соотношение (R)-димирацетама (1) и (S)-димирацетама (2)} = \frac{\text{массовое количество (R)-димирацетама (1)}}{\text{массовое количество (S)-димирацетама (2)}}$$

5

Как известно специалисту в данной области техники, соотношение соединений, отличающихся только хиральностью, как в случае (R)-димирацетама (1) и (S)-димирацетама (2), можно определить с помощью ряда методик, известных в данной области техники, включая, но не ограничиваясь только ими, хроматографию с использованием хиральной подложки, поляризметрическое исследование вращения плоскости поляризованного света, спектроскопию ядерного магнитного резонанса с использованием химических сдвигов хиральных реагентов или получение производных соединения с использованием хирального соединения, такого как кислота Мошера, с последующим проведением хроматографии или спектроскопии ядерного магнитного резонанса. Энантиомеры также можно выделить из смесей по методикам, известным специалистам в данной области техники, включая хиральную высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и непосредственную фракционную кристаллизацию рацемата, т. е. димирацетама, по методикам совместной кристаллизации хиральных соединений, в которых используют наличие возникновения водород-связывающих взаимодействий в совместных кристаллах (см. публикацию Springuel GR, *et al.*, 2012; и патент US № 6570036). Подходящие компоненты для совместной кристаллизации включают энантиомеры миндальной кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты и ее производных; или энантиомеры можно получить путем асимметрического синтеза. См., например, публикацию Eliel and Wilen, 1994.

Соотношение (R)-димирацетама (1) и (S)-димирацетама (2) (которое также может называться хиральной чистотой), содержащихся в композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, такой как нерацемическая смесь, может быть выражено, как энантиомерный избыток (ЭИ), обычно и предпочтительно

30

определенный с помощью хиральной ВЭЖХ (подробное описание приведено в примерах) и рассчитанный по уравнению:

$$\text{ЭИ} = (A_R - A_S)/(A_R + A_S) \times 100\%,$$

в котором A_R обозначает площадь пика (R)-3,6,7,7a-тетрагидро-1H-пирроло[1,5-
5 а]имидазол-2,5-диона, т. е. (R)-энантиомера (1) димирацетама, на хроматограмме ВЭЖХ, полученной для образца раствора, и A_S обозначает площадь пика (S)-3,6,7,7a-тетрагидро-1H-пирроло[1,5-а]имидазол-2,5-диона, т. е. (S)-энантиомера (2) димирацетама, на хроматограмме ВЭЖХ, полученной для образца раствора.

В связи с этим следует отметить, что, хотя выше описана хиральная
10 "чистота", сущностью настоящего изобретения не является обеспечение высокой хиральной чистоты (R)-димирацетама (1) или (S)-димирацетама (2). Вместо этого сущностью настоящего изобретения является то, что определенный диапазон соотношений (R)-димирацетама (1) и (S)-димирацетама (2) обеспечивает особенно значительное синергетическое воздействие. В отличие от
15 случаев, в которых необходимо улучшить только чистоту соединения, т. е. в которых цель известна, а именно, получение одного конкретного соединения, в идеальном случае обладающего чистотой, равной 100%, настоящее изобретение основано на предварительно неизвестном соотношении двух соединений, а именно, (R)-димирацетама (1) и (S)-димирацетама (2).

20 Термин "фармацевтически приемлемое" означает, что соединение или композиция, обычно и предпочтительно сольваты, совместные кристаллы или носители, должны быть химически или токсикологически совместимы с другим ингредиентом (ингредиентами), обычно и предпочтительно с композицией, предлагаемой в настоящем изобретении, если их обычно и предпочтительно
25 используют вместе с ней в препарате или если их обычно и предпочтительно используют вместе с ней для лечения животного, предпочтительно человека. Предпочтительно, если термин "фармацевтически приемлемое" означает, что соединение или композиция, обычно и предпочтительно сольваты, совместные кристаллы или носители, должны быть химически или токсикологически
30 совместимы с другим ингредиентом (ингредиентами), обычно и предпочтительно с композицией, предлагаемой в настоящем изобретении, если их обычно и предпочтительно используют вместе с ней в препарате или если их обычно и предпочтительно используют вместе с ней для лечения животного,

предпочтительно человека. Следует отметить, что фармацевтические композиции можно включить в препарат по методикам, известным специалисту в данной области техники, таким как методики, описанные в публикации "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Pharmaceutical Press, 22nd edition.

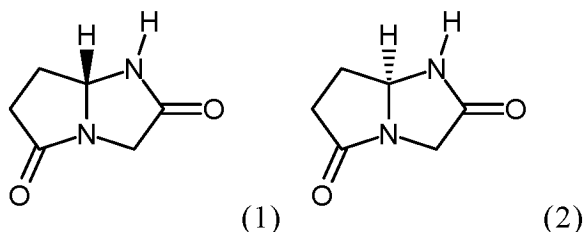
Термин "сольват" означает ассоциат или комплекс, образованный одной или большим количеством молекул растворителя и (R)-энантиомером (1) димирацетама или (S)-энантиомером (2) димирацетама. Примеры растворителей, которые образуют сольваты, включают, но не ограничиваются только ими, воду, изопропанол, этанол, метанол, диметилсульфоксид (ДМСО), этилацетат, уксусную кислоту и этаноламин. Термин "гидрат" означает комплекс, в котором молекулой растворителя является молекула воды.

Термин "совместный кристалл" означает кристаллическую структуру, которая содержит по меньшей мере два разных соединения, которые являются твердыми в их чистой форме при условиях окружающей среды. По меньшей мере два разных соединения могут включать (R)-димирацетам (1) и/или (S)-димирацетам (2), и/или любые другие компоненты, содержащиеся в композиции, или инертные наполнители, содержащиеся в фармацевтической композиции. Совместные кристаллы получают из нейтральных молекул веществ и все вещества остаются нейтральными после кристаллизации; кроме того, обычно и предпочтительно, если они представляют собой материалы, обладающие однородной кристаллической фазой, в которой два или большее количество образующих структуру соединений содержатся при определенном стехиометрическом соотношении. См. публикации Wang Y and Chen A, 2013; и Springuel GR, *et al.*, 2012; и патент US 6570036. Следует понимать, что (R)-димирацетам (1) и/или (S)-димирацетам (2) могут находиться в любой полиморфной форме. Целый ряд совместных кристаллов и методик получения таких совместных кристаллов описаны в публикации RSC Drug Discovery, Pharmaceutical Salts and Co-crystals, опубликованной в 2012 г. сообществом Royal Society of Chemistry и отредактированной Johan Wouters и Luc Quéré, в частности, в главах 15 и 16. Предпочтительные примеры образующих совместные кристаллы соединений приведены в этой публикации в таблице 16.1. Еще более предпочтительные совместные кристаллы включают совместные

кристаллы, образованные α -гидроксикислотами, α -кетокислотами и/или α -кетоамидами с энантиомерами димирацетама при соотношениях (R):(S), раскрытых в настоящем изобретении. Примеры α -гидроксикислот включают атролактиную кислоту, бензиловую кислоту, 4-хлорминдальную кислоту, лимонную кислоту, 3,4-дигидроксиминдальную кислоту, этилпироват, галактуроновую кислоту, глюконолактон, глюкуроновую кислоту, глюкуронолактон, гликолевую кислоту, 2-гидроксипропановую кислоту, 2-гидроксипентановую кислоту, 2-гидроксигексановую кислоту, 2-гидроксигептановую кислоту, 2-гидроксиоктановую кислоту, 2-гидроксинонановую кислоту, 2-гидроксидекановую кислоту, 2-гидроксиундекановую кислоту, 4-гидроксиминдальную кислоту, 3-гидрокси-4-метоксиминдальную кислоту, 4-гидрокси-3-метоксиминдальную кислоту, α -гидроксиарахидоновую кислоту, α -гидроксимасляную кислоту, α -гидроксиизомасляную кислоту, α -гидроксилауриновую кислоту, α -гидроксимиристиновую кислоту, α -гидроксипальмитиновую кислоту, α -гидроксистеариновую кислоту, 3-(2'-гидроксифенил)молочную кислоту, 3-(4'-гидроксифенил)молочную кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, миндальную кислоту, метилмолочную кислоту, метилпироват, слизевую кислоту, α -фенилуксусную кислоту, α -фенилпировиноградную кислоту, пировиноградная кислота, сахарную кислоту, винную кислоту и тартроновую кислоту. Примеры α -кетокислот включают 2-кетозтановую кислоту (глиоксиловая кислота), метил-2-кетозтаноат, 2-кетопропановую кислоту (пировиноградная кислота), метил-2-кетопропаноат (метилпироват), этил-2-кетопропаноат (этилпироват), пропил-2-кетопропаноат (пропилпироват), 2-фенил-2-кетозтановую кислоту (бензоилмуравьиная кислота), метил-2-фенил-2-кетозтаноат (метилбензоилформиат), этил-2-фенил-2-кетозтаноат (этилбензоилформиат), 3-фенил-2-кетопропановую кислоту (фенилпировиноградная кислота), метил-3-фенил-2-кетопропаноат (метилфенилпироват), этил-3-фенил-2-кетопропаноат (этилфенилпироват), 2-кетобутановую кислоту, 2-кетопентановую кислоту, 2-кетогексановую кислоту, 2-кетогептановую кислоту, 2-кетоктановую кислоту, 2-кетододекановую кислоту и метил-2-кетоктаноат. Примеры α -кетоамидов включают любые

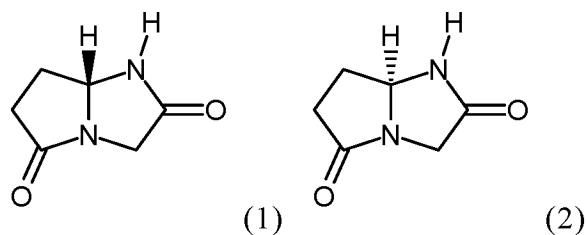
соединения, получаемые по реакции любой из приведенных выше в качестве примера α -кетокислот с первичными или вторичными аминами.

Первым объектом настоящего изобретения является композиция, содержащая (R)-3,6,7,7a-тетрагидро-1H-пирроло[1,5-a]имидазол-2,5-дион ((R)-димирацетам (1)) и (S)-3,6,7,7a-тетрагидро-1H-пирроло[1,5-a]имидазол-2,5-дион ((S)-димирацетам (2)),



и/или их фармацевтически приемлемые сольваты или совместные кристаллы, где энантиомерный избыток (ЭИ) указанного (R)-димирацетама (1) больше или равен 30% и меньше или равен 60%. Эта композиция, а также любые другие композиции и фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, предпочтительно ингибируют вызванное посредством NMDA и глицина высвобождение [^3H]-D-аспарагиновой кислоты из синапсом спинного мозга крыс не менее, чем примерно на 36%, предпочтительно не менее, чем примерно на 40%, более предпочтительно не менее, чем примерно на 45%, еще более предпочтительно примерно на 50%, при концентрации, равной примерно 10 нМ. Исследование, предназначенное для определения этого параметра, приведено в примере 5.

Одним примером такой композиции является нерацемическая смесь 3,6,7,7a-тетрагидро-1H-пирроло[1,5-a]имидазол-2,5-диона и его фармацевтически приемлемых сольватов или совместных кристаллов, где указанная нерацемическая смесь содержит (R)-3,6,7,7a-тетрагидро-1H-пирроло[1,5-a]имидазол-2,5-дион ((R)-димирацетам (1)) и (S)-3,6,7,7a-тетрагидро-1H-пирроло[1,5-a]имидазол-2,5-дион ((S)-димирацетам (2)) при энантиомерном избытке (ЭИ) (R)-димирацетама (1), большем или равном 30% и меньшем или равном 60%.



Обычно предпочтительными являются несольватированные и совместно не кристаллизованные композиции. Более предпочтительными являются несольватированные и совместно не кристаллизованные композиции.

5 Таким образом, другим объектом настоящего изобретения является композиция, содержащая 3,6,7,7а-тетрагидро-1Н-пирроло[1,5-а]имидазол-2,5-дион, где указанная композиция содержит (R)-3,6,7,7а-тетрагидро-1Н-пирроло[1,5-а]имидазол-2,5-дион ((R)-димирацетам (1)) и (S)-3,6,7,7а-тетрагидро-1Н-пирроло[1,5-а]имидазол-2,5-дион ((S)-димирацетам (2)) при
10 энантиомерном избытке (ЭИ) (R)-димирацетама (1), большем или равном 30% и меньшем или равном 60%.

Более предпочтительно, если указанный энантиомерный избыток (ЭИ) указанного (R)-димирацетама (1) больше или равен 30% и меньше или равен примерно 54%. Еще более предпочтительно, если указанный энантиомерный
15 избыток (ЭИ) указанного (R)-димирацетама (1) больше или равен 30% и меньше или равен 54%.

Более предпочтительно, если указанный энантиомерный избыток (ЭИ) указанного (R)-димирацетама (1) больше или равен примерно 33% и меньше или равен примерно 54%. Еще более предпочтительно, если указанный
20 энантиомерный избыток (ЭИ) указанного (R)-димирацетама (1) больше или равен 33% и меньше или равен 54%.

Более предпочтительно, если указанный энантиомерный избыток (ЭИ) указанного (R)-димирацетама (1) больше или равен 30% и меньше или равен примерно 53%. Еще более предпочтительно, если указанный энантиомерный
25 избыток (ЭИ) указанного (R)-димирацетама (1) больше или равен 30% и меньше или равен 53%.

Более предпочтительно, если указанный энантиомерный избыток (ЭИ) указанного (R)-димирацетама (1) больше или равен примерно 33% и меньше или равен примерно 53%. Еще более предпочтительно, если указанный

примерно 45%, примерно 47%, примерно 50% и примерно 53%. Еще более предпочтительно, если указанный энантиомерный избыток (ЭИ) указанного (R)-димирацетама (1) выбран из числа следующих: 33%, 35%, 37%, 39%, 41%, 43%, 45%, 47%, 50% и 53%.

5 Еще более предпочтительно, если указанный энантиомерный избыток (ЭИ) указанного (R)-димирацетама (1) равен примерно 50%.

Еще более предпочтительно, если указанный энантиомерный избыток (ЭИ) указанного (R)-димирацетама (1) равен 50%.

10 Как известно специалисту в данной области техники, вместо указания на энантиомерный избыток может быть дано указание на соотношение (R)-димирацетама (1) и (S)-димирацетама (2). Предпочтительные диапазоны для соотношений (R)-димирацетама (1) и (S)-димирацетама (2) составляют от 2:1 до 3,5:1, предпочтительно от 2:1 до 3,3:1, более предпочтительно от 2,0:1,0 до 3,3:1,0, еще более предпочтительно от 2,00:1,00 до 3,30:1,00. Другими
15 предпочтительными диапазонами являются составляющие от 2,0:1,0 до 3,25:1,0, от 2,00:1,00 до 3,25:1,00, от 2:1 до 3:1, от 2,0:1,0 до 3,0:1,0 и от 2,00:1,00 до 3,00:1,00. Другие предпочтительные диапазоны включают составляющие от 2,3:1 до 3,3:1, от 2,6:1 до 3,3:1, от 2,7:1 до 3,2:1, от 2,8:1 до 3,2:1, от 2,9:1 до 3,1:1, а также 3:1 и 3,0:1,0. Другие предпочтительные диапазоны включают
20 составляющие от 2,1:1 до 2,9:1, от 2,2:1 до 2,8:1, от 2,3:1 до 2,7:1, от 2,4:1 до 2,6:1, а также 2,5:1 и 2,5:1,0.

Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый носитель.

25 Другим объектом настоящего изобретения является набор компонентов, включающий (R)-димирацетам (1) и (S)-димирацетам (2), и инструкции по объединению (R)-димирацетама (1) и (S)-димирацетама (2) с получением энантиомерного избытка (ЭИ) указанного (R)-димирацетама (1), большего или равного 30% и меньшего или равного 60%. В приведенном ниже описании
30 следует понимать, что, когда описано применение композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, альтернативно можно применять набор, предлагаемый в настоящем изобретении. Специалисту в данной области техники должно быть очевидно, что компоненты набора можно объединить до введения, и это

является предпочтительным, или компоненты набора можно вводить по отдельности. В последнем случае для обеспечения результатов, обеспечиваемых настоящим изобретением, компоненты набора обычно следует вводить с интервалом не более 30 мин.

5 Еще одним объектом настоящего изобретения является композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, или фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, или набор, предлагаемый в настоящем изобретении, предназначенный для применения в качестве лекарственного средства.

10 Еще одним объектом настоящего изобретения является композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, или фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, или набор, предлагаемый в настоящем изобретении, предназначенный для применения для лечения или предупреждения большого количества заболеваний и нарушений, таких как
15 приведенные ниже:

а) для предупреждения или лечения позитивных симптомов периферической невропатии, включая чувствительность к холоду, ощущения пощипывания, жжения или ноющие ощущения, такие как связанные с химиотерапией, противоопухолевым лечением, вирусной инфекцией и лечением от вирусной
20 инфекции, постгерпетической невралгией, остеонекрозом, невралгией тройничного нерва, или диабетической периферической невропатии, включая первичную аллодинию, вторичную аллодинию, или другие виды боли или дискомфорта, связанные с сенсibilизацией спинного мозга или высших мозговых структур или нейронных путей;
25 b) для предупреждения или лечения боли, включая боль в костях и суставах, боль при остеонекрозе, повторяющуюся боль при движении, зубную боль, боль при дисменореи, боль при раке, миофасциальную боль, операционную боль, периоперационную боль и синдромы послеоперационной боли, такие как синдром боли после мастэктомии, синдром боли после торакотомии, или боль в
30 культе, а также боль, связанную со стенокардией, боль, связанную с невромой, комплексный региональный болевой синдром, хроническую тазовую боль, хроническую боль в нижней части спины;

- с) для предупреждения или лечения воспалительной боли, такой как боль при
остеоартрите, ревматоидном артрите, ревматизме, хроническом артрите и
родственных невралгиях, тендосиновите и подагре;
- 5 d) для предупреждения или лечения невропатической боли, такой как боль,
вызванная химиотерапией, боль после травматического повреждения, боль после
повреждения с размождением тканей, боль при болезненной травматической
мононевропатии, боль при болезненной полиневропатии, боль вследствие
повреждения спинного мозга, люмбаго, сдавления или ущемления нерва,
10 пояснично-крестцовая боль, боль при невралгии тройничного нерва, мигрень и
мигреновая головная боль, боль при постгерпетической невралгии, фантомные
боли в ампутированных конечностях, постгерпетическая боль, боль при
диабетической невропатии, синдром центральной боли, вызванный
повреждением на любом уровне периферической нервной системы;
- 15 e) для предупреждения или лечения психоневрологических нарушений. Примеры
психоневрологических нарушений включают шизофрению, психоз, включая
шизофрению, шизофреноподобное расстройство, шизоаффективное
расстройство, бредовое расстройство, кратковременное психотическое
расстройство, связанное с приемом веществ нарушение, параноидную
шизофрению, дезорганизованную шизофрению, кататоническую шизофрению
20 или недифференцированную шизофрению, вызванное приемом веществ
психическое расстройство, связанные с приемом веществ нарушения и
поведение, обнаруживающее привыкание к потреблению наркотиков;
- f) эпилепсии и других припадков, фокальных и генерализованных;
- g) ожирения или других нарушения, связанные с питанием, связанных с
25 чрезмерным приемом пищи, нервной булимии;
- h) мозговой недостаточности после удара, отека головного мозга, ишемии
головного мозга, кровоизлияния в мозг, нейродегенеративных заболеваний,
операции шунтирования и пересадки сердца, перинатальной гипоксии,
остановки сердца и гипогликемического повреждения мозга;
- 30 i) нарушений сна, таких как инсомния, нарколепсия или синдром беспокойных
ног;
- j) тревожных нарушений, таких как аффективное расстройство, приступы
паники, паническое расстройство, острое стрессовое нарушение, агорафобия,

генерализованное тревожное нарушение, обсессивно-компульсивное нарушение, посттравматическое стрессовое нарушение, вызванное разлукой тревожное нарушение, социофобия, специфическая фобия, вызванное приемом веществ тревожное нарушение;

- 5 к) расстройства настроения, такие как депрессия, ангедония, униполярная депрессия, биполярное расстройство, психотическая депрессия;
- l) привыкания к потреблению веществ, зависимости от лекарственного средства или наркотика, толерантности, зависимости от веществ или отвыкания от них, включая алкоголь, амфетамины, марихуану, кокаин, галлюциногены, средства
- 10 для ингаляции, никотин, опиоиды, фенциклидин, седативные средства, снотворное или транквилизаторы;
- m) ослабления познавательной способности, такого как возрастное ослабление познавательной способности, или нарушения познавательной способности, такого как разные типы слабоумия, связанные с болезнью Альцгеймера,
- 15 ишемией, травмой, проблемами с сосудами или ударом, заболеванием ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), болезнью Паркинсона, болезнью Гентингтона, болезнью Пика, болезнью Крейтцфельда-Якоба, химиотерапией, перинатальной гипоксией, другими общими патологическими состояниями или токсикоманией;
- 20 n) болезни Паркинсона, включая паркинсонизм, обусловленный действием лекарственного средства, или постэнцефалитный паркинсонизм;
- o) нарушений, приводящих к дефициту внимания, таких как синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), обсессивно-компульсивное нарушение, фобия, посттравматический стрессовый синдром, аутизм и нарушения
- 25 аутистического спектра, нарушение контроля импульсов;
- p) шума в ушах, пресбиакузиса;
- q) улучшения способности к обучению и памяти;
- r) для предупреждения или для лечения наследственных или спорадических моторнейронных заболеваний. Их примеры включают боковой амиотрофический
- 30 склероз, первичный боковой склероз, прогрессирующую атрофию мышц, прогрессирующий бульбарный паралич, атаксию Фридрейха, синдром ломкой хромосомы;

s) для предупреждения или для лечения нарушений движений. Их примеры включают дистония, хорею, включая хорею Гентингтона, дистонию, связанную с болезнью Паркинсона, болезнь Крейтцфельда-Якоба, прогрессирующий супрануклеарный паралич, мультисистемную атрофию, кортикобазальную

5 дегенерацию, кальцификацию базальных ядер головного мозга;

t) акинезий, таких как акинетико-ригидные синдромы,

u) дискинезий, таких как вызванный лекарственным средством паркинсонизм, такой как вызванный нейролептическими средствами паркинсонизм,

злокачественный нейролептический синдром, вызванная нейролептическими

10 средствами острая дистония, вызванная нейролептическими средствами острая

акатизия, вызванная нейролептическими средствами поздняя дискинезия и

вызванный лекарственным средством постуральный тремор, включая тремор

покоя, постуральный тремор и интенционный тремор, хорея (такая как хорея

Сиденгама, болезнь Гентингтона, доброкачественная наследственная хорея,

15 нейроакантоцитоз, симптоматическая хорея, вызванный лекарственным

средством хорея и гемибаллизм), генерализованная или фокальная миоклония,

тики (включая простые тики, сложные тики и симптоматические тики), и

дистония (включая генерализованную дистонию, такую как идиопатическая

дистония, вызванную лекарственным средством дистонию, симптоматическую

20 дистонию и пароксизмальную дистонию, и фокальную дистонию, такую как

блефароспазм, оромандибулярная дистония, спастическая дисфония,

спастическая кривошея, аксиальная дистония, дистонический графоспазм и

гемиплегическая дистония), спазмы мышц и нарушения, связанные с мышечной спастичностью или слабостью, включая треморы;

25 v) и недержания мочи, мультисистемной атрофии, туберозного склероза,

оливомостомозжечковой атрофии, паралича головного мозга, вызванного

лекарственным средством неврита зрительного нерва, ишемической

ретинопатии, диабетической ретинопатии, глаукомы, спастичности, миоклонии,

и дискинезии, связанной с синдромом Туретта.

30 Следует понимать, что приведенный выше перечень заболеваний

представлен лишь для обеспечения конкретных примеров и его не следует

понимать, как ограничивающий настоящее изобретение. Из числа приведенных

выше заболеваний предпочтительными являются одно или большее количество, выбранные из приведенных в а), е), q), г) и s).

Заболевание или нарушение обычно и предпочтительно выбрано из числа следующих: периферическая сенсорная невропатия, предпочтительно

5 периферическая невропатическая боль и другие симптомы периферической сенсорной невропатии; и психоневрологические патологические состояния, такие как припадок; депрессия или нарушения познавательной способности; и моторнейронные заболевания, такие как боковой амиотрофический склероз.

10 Кроме того, композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно применять для улучшения способности к обучению и памяти у здоровых субъектов, например, для нетерапевтического применения.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ лечения и/или предупреждения заболевания или нарушения, где заболевание или нарушение обычно и предпочтительно выбрано из числа следующих:

15 периферическая сенсорная невропатия, предпочтительно периферическая невропатическая боль и другие симптомы периферической сенсорной невропатии; и психоневрологические патологические состояния, такие как припадок; депрессия или нарушения познавательной способности; и моторнейронные заболевания, такие как боковой амиотрофический склероз., где
20 указанный способ включает введение композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, или набора, предлагаемого в настоящем изобретении.

Объектом настоящего изобретения также является разработка способа лечения заболевания или нарушения, в котором нуждающемуся в нем
25 животному, предпочтительно человеку, вводят композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, или фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, или набор, предлагаемый в настоящем изобретении, в терапевтически эффективном количестве. В этом случае термин "терапевтически эффективное количество" означает количество, достаточное для модулирования
30 одного или большего количества симптомов подвергающегося лечению патологического состояния или заболевания, предпочтительно составляющее от 10 до 3000 мг при каждом введении, проводимом перорально один раз в сутки или два раза в сутки, или три раза в сутки. Кроме того, объектом настоящего

изобретения также является разработка способа предупреждения заболевания или нарушения, в котором животному, предпочтительно человеку, для которого обоснованно предполагается, что он в нем нуждается, вводят композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, или фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, или набор, предлагаемый в настоящем изобретении, в терапевтически эффективном количестве. В этом случае термин "терапевтически эффективное количество" означает количество, достаточное для модулирования одного или большего количества предполагаемых симптомов патологического состояния или устранить, предпочтительно составляющее от 10 до 3000 мг при каждом введении, проводимом перорально один раз в сутки или два раза в сутки, или три раза в сутки.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, или набора, предлагаемого в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для применения для лечения и/или предупреждения заболевания или нарушения, где заболевание или нарушение обычно и предпочтительно выбрано из числа следующих: периферическая сенсорная невропатия, предпочтительно периферическая невропатическая боль и другие симптомы периферической сенсорной невропатии; и психоневрологические патологические состояния, такие как припадок; депрессия или нарушения познавательной способности; и моторнейронные заболевания, такие как боковой амиотрофический склероз.

Объектом настоящего изобретения также является введение композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, совместно с активными действующими веществами или активными средствами соответственно, действие которых приводит к таким побочным эффектам, как периферическая невропатическая боль и другие симптомы периферической невропатии, предпочтительно вместе с противоопухолевыми и противовирусными лекарственными средствами. Предпочтительно, если композицию или фармацевтическую композицию, или набор применяют отдельно или вместе по меньшей мере с одним противоопухолевым лекарственным средством или по меньшей мере с одним

противовирусным лекарственным средством. Более предпочтительно, если композицию или фармацевтическую композицию, или набор применяют отдельно. Более предпочтительно, если композицию или фармацевтическую композицию, или набор применяют вместе по меньшей мере с одним

5 противоопухолевым лекарственным средством. Альтернативно, предпочтительно, если композицию или фармацевтическую композицию, или набор применяют по меньшей мере с одним противовирусным лекарственным средством.

Кроме того, предпочтительно, если композицию или фармацевтическую
10 композицию, или набор вводят совместно по меньшей мере с одним противоопухолевым лекарственным средством или по меньшей мере с одним противовирусным лекарственным средством, где указанное совместное введение указанной композиции или указанной фармацевтической композиции с
указанным по меньшей мере одним противоопухолевым лекарственным
15 средством или с указанным по меньшей мере одним противовирусным лекарственным средством проводят совместно, одновременно, последовательно или раздельно.

Неограничивающие примеры таких противоопухолевых лекарственных средств выбраны из группы, состоящей из следующих: ингибитор киназы,
20 ингибитор протеасомы, таксан, алкалоид барвинка и соль платины. Неограничивающие примеры таких противовирусных лекарственных средств выбраны из числа следующих: аналог нуклеозида или аналог нуклеотида. Кроме того предпочтительно, если указанное противоопухолевое лекарственное средство выбрано из группы, состоящей из следующих: ингибитор киназы,
25 ингибитор протеасомы, таксан, алкалоид барвинка и соль платины.

Предпочтительно, если указанное противоопухолевое лекарственное средство выбрано из числа следующих: сорафениб, сунитиниб, афатиниб, акситиниб, вандетаниб, вемурафениб, иксазомиб, бортезомиб, паклитаксел, доцетаксел, кабазитаксел, винкристин, винбластин, виндезин, винорелбин, недаплатин,
30 лобоплатин, пикоплатин, сатраплатин, цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин. Предпочтительно, если указанное противовирусное лекарственное средство выбрано из числа следующих: залцитабин, диданозин, ставудин и зидовудин.

Предпочтительно, если композицию или фармацевтическую композицию, или набор применяют вместе по меньшей мере с одним противовирусным лекарственным средством, где предпочтительно, если указанное противовирусное лекарственное средство выбрано из числа следующих:

- 5 нуклеозид или нуклеотид, и где более предпочтительно, если указанное противовирусное лекарственное средство выбрано из числа следующих: залцитабин, диданозин, ставудин или зидовудин.

- Предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является припадок. Альтернативно, предпочтительно, если указанным заболеванием или
10 нарушением является депрессия. Более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является нарушения познавательной способности. Еще более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия. Еще более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является
15 периферическая невропатическая боль.

- Более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где указанная периферическая сенсорная невропатия выбрана из группы, состоящей из следующих: (i) диабетическая невропатия, (ii) постгерпетическая невропатия, (iii) люмбаго, (iv)
20 пояснично-крестцовая боль, (v) операционная боль, (vi) повреждение с размождением тканей, (vii) повреждение спинного мозга, (viii) комплексный региональный болевой синдром, (ix) ощущения наличия ампутированных конечностей, (x) периферическая сенсорная невропатия, связанная с остеоартритом, (xi) периферическая сенсорная невропатия, связанная с
25 ревматоидным артритом, (xii) периферическая сенсорная невропатия, связанная с аутоиммунным остеоартрозом, (xiii) сильная головная боль (xiv) фибромиалгия, (xv) периферическая сенсорная невропатия, вызванная средствами, препятствующими росту опухолей, (xvi) периферическая сенсорная невропатия, вызванная химиотерапевтическим средством, (xvii) периферическая
30 сенсорная невропатия, связанная с повреждением внутреннего органа, (xviii) периферическая сенсорная невропатия, связанная с остеонекрозом, (xix) периферическая сенсорная невропатия, связанная с инфицированием вирусом

иммунодефицита человека, и (xx) периферическая сенсорная невропатия, вызванная противовирусным средством.

Предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где указанная периферическая сенсорная
5 невропатия выбрана из группы, состоящей из следующих: (i) диабетическая невропатия, (ii) постгерпетическая невропатия, (iii) люмбаго, (iv) пояснично-крестцовая боль, (v) операционная боль, (vi) повреждение с размождением тканей, (vii) повреждение спинного мозга, (viii) комплексный региональный болевой синдром, (ix) ощущения наличия ампутированных конечностей, (x)
10 периферическая сенсорная невропатия, связанная с остеоартритом, (xi) периферическая сенсорная невропатия, связанная с ревматоидным артритом, (xii) периферическая сенсорная невропатия, связанная с аутоиммунным остеоартрозом, (xiii) сильная головная боль (xiv) фибромиалгия, (xv) периферическая сенсорная невропатия, вызванная средствами,
15 препятствующими росту опухолей, (xvi) периферическая сенсорная невропатия, вызванная химиотерапевтическим средством, (xvii) периферическая сенсорная невропатия, связанная с повреждением внутреннего органа, (xviii) периферическая сенсорная невропатия, связанная с остеонекрозом, (xix) периферическая сенсорная невропатия, связанная с инфицированием вирусом
20 иммунодефицита человека, (xx) периферическая сенсорная невропатия, вызванная противовирусным средством, и (xxi) периферическая невропатическая боль.

Более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где указанной периферической
25 сенсорной невропатией является диабетическая невропатия. Еще более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где указанной периферической сенсорной невропатией является постгерпетическая невропатия.

Предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является
30 периферическая сенсорная невропатия, где указанной периферической сенсорной невропатией является люмбаго. Более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где указанной периферической сенсорной невропатией является

сенсорной невропатией является периферическая сенсорная невропатия, вызванная средствами, препятствующими росту опухолей. Еще более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где указанной периферической сенсорной невропатией является периферическая сенсорная невропатия, вызванная химиотерапевтическим средством. Еще более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где указанной периферической сенсорной невропатией является периферическая сенсорная невропатия, связанная с повреждением внутреннего органа. Еще более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где указанной периферической сенсорной невропатией является периферическая сенсорная невропатия, связанная с остеонекрозом. Еще более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где указанной периферической сенсорной невропатией является периферическая сенсорная невропатия, связанная с инфицированием вирусом иммунодефицита человека. Еще более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где указанной периферической сенсорной невропатией является периферическая сенсорная невропатия, вызванная противовирусным средством. Более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, где указанной периферической сенсорной невропатией является периферическая невропатическая боль.

Предпочтительно, если указанная периферическая сенсорная невропатия выбрана из числа следующих: периферическая сенсорная невропатия, вызванная химиотерапевтическим средством, или периферическая сенсорная невропатия, вызванная противовирусным средством.

Еще более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, вызванная химиотерапевтическим средством, где указанное химиотерапевтическое средство обычно и предпочтительно выбрано из группы, состоящей из следующих: ингибитор киназы, ингибитор протеасомы, таксан, алкалоид барвинка и соль платины. Еще более предпочтительно, если указанным

заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, вызванная химиотерапевтическим средством, где указанное химиотерапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из следующих: ингибитор киназы, ингибитор протеасомы, таксан, алкалоид барвинка и соль платины. Еще более предпочтительно, если указанным заболеванием или

5 нарушением является периферическая сенсорная невропатия, вызванная химиотерапевтическим средством, где указанное химиотерапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из следующих: сорафениб, сунитиниб, афатиниб, акситиниб, вандетаниб, вемурафениб, иксазомиб, бортезомиб,

10 паклитаксел, доцетаксел, кабазитаксел, винкристин, винбластин, виндезин, винорелбин, недаплатин, лобоплатин, пикоплатин, сатраплатин, цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин. Еще более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, вызванная химиотерапевтическим средством, где указанное

15 химиотерапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из следующих: сорафениб, винкристин, паклитаксел или оксалиплатин. Особенно предпочтительно, если указанная периферическая сенсорная невропатия вызвана химиотерапевтическим средством, где указанным химиотерапевтическим средством является сорафениб, паклитаксел, винкристин, цисплатин,

20 карбоплатин или оксалиплатин.

Также предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, вызванная противовирусным средством, где предпочтительно, если указанным противовирусным средством является нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. Еще более

25 предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, вызванная противовирусным средством, где указанное противовирусное средство выбрано из числа следующих: залцитабин, диданозин, ставудин или зидовудин. Еще более предпочтительно, если указанным заболеванием или нарушением является периферическая

30 сенсорная невропатия, вызванная залцитабином.

Предпочтительно, если указанная вызванная химиотерапией периферическая сенсорная невропатия вызывает симптомы аллодинии или дисестезии, более предпочтительно аллодинии или дисестезии рук или ног и

более предпочтительно аллодинии или дисестезии рук или ног, вызванные сорафенибом, винкристином, паклитакселем или карбоплатином, цисплатином или оксалиплатином.

5 Еще более предпочтительно, если указанная периферическая сенсорная невропатия связана с болью, парестезиями, дисестезиями или аллодинией.

Также предпочтительно, если композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, или фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить профилактически, начиная до того, как
10 периферическую сенсорную невропатию и сопутствующие ей симптомы.

Также предпочтительно, если композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, или фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить периодически. Кроме того, в настоящем изобретении предпочтительно, если композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, или фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить синхронно с повторяющимися циклами введения
15 противоопухолевого химиотерапевтического действующего вещества.

Доза будет зависеть от пути введения, тяжести заболевания, возраста и массы тела пациента или субъекта и других факторов, обычно принимаемых во
20 внимание лечащим врачом при определении индивидуальных режима и дозировки для конкретного пациента или субъекта.

Композицию или фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить любым путем, включая пероральное, внутримышечное, подкожное, местное, чрескожное, назальное, внутривенное, сублингвальное или внутриректальное введение. Фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, обычно и
25 предпочтительно вводят пероральным путем в виде одной дозированной формы один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки, наиболее предпочтительно один раз в сутки или два раза в сутки. В наиболее
30 предпочтительном варианте осуществления композицию или фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, вводят два раза в сутки.

Пероральная доза композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, обычно

и предпочтительно составляет от 10 до 3000 мг при каждом введении, более предпочтительно от 20 до 2000 мг при каждом введении, еще более предпочтительно от 50 до 1000 мг при каждом введении. Указанную композицию или указанную фармацевтическую композицию обычно и

5 предпочтительно вводят перорально два раза в сутки при дозе, составляющей от 10 до 3000 мг при каждом введении, более предпочтительно от 20 до 2000 мг при каждом введении, еще более предпочтительно от 50 до 1000 мг при каждом введении.

Фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно получить путем смешивания подходящим образом выбранных и фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, растворителей, вспомогательных веществ, добавок, поверхностно-активных веществ, осушающих веществ или разбавителей, известных специалистам с хорошей подготовкой в данной области техники, и ее можно подходящим образом
10 получить в форме, пригодной для перорального, парентерального или местного введения. Фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, обычно и предпочтительно вводят в форме таблетки, капсулы, саше, порошка, гранулы, пеллеты, раствора для перорального или парентерального введения, суспензии, суппозитория, мази, крема, примочки,
15 геля, пасты и/или они могут содержать липосомы, мицеллы и/или микросферы.

Фармацевтически приемлемым носителем, содержащимся в фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, без наложения ограничений может являться любые фармацевтически приемлемые инертный наполнитель, растворитель, вспомогательное вещество, добавка,
25 поверхностно-активное вещество, осушающее вещество или разбавитель. Подходящими фармацевтически приемлемыми носителями являются карбонат магния, стеарат магния, тальк, лактоза, сахар, пектин, декстрин, крахмал, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, низкоплавкий воск, масло какао. Фармацевтически приемлемые носители, предлагаемые в настоящем изобретении, могут являться
30 твердыми, полужидкими или жидкими.

Таблетки, капсулы или саше, предназначенные для перорального введения, обычно поставляются в виде дозированных форм и они могут содержать

обычные инертные наполнители, такие как связующие, наполнители, разбавители, таблетирующие агенты, смазывающие вещества, диспергирующие средства, разрыхлители, красители, вкусовые добавки и смачивающие агенты.

На таблетки можно нанести покрытие по методикам, хорошо известным в

данной области техники. Подходящие наполнители включают или ими предпочтительно являются целлюлоза, маннит, лактоза и сходные агенты.

Подходящие разрыхлители включают или ими предпочтительно являются крахмал, поливинилпирролидон и производные крахмала, такие как натриевая соль гликолята крахмала. Подходящие смазывающие вещества включают или

ими предпочтительно являются, например, стеарат магния. Подходящие смачивающие агенты включают или ими предпочтительно являются лаурилсульфат натрия. Эти твердые композиции, предназначенные для перорального введения, можно получить по обычным методикам смешивания, заполнения или таблетирования. Процедуры смешивания можно повторять для диспергирования активного средства в композициях, содержащих большие количества наполнителей. Эти процедуры являются обычными.

Жидкие композиции, предназначенные для перорального введения, могут находиться в форме, например, водных растворов, эмульсий, сиропов или эликсиров, или в виде сухого продукта, который перед применением необходимо

восстановить водой или другим подходящим жидким носителем. Жидкие композиции могут содержать обычные добавки, такие как суспендирующие агенты, например, сорбит, сироп, метилцеллюлоза, желатин,

гидроксиэтилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гель стеарата алюминия или

гидрированные пищевые жиры; эмульгирующие агенты, например, лецитин,

сорбитанмоноолеат или камедь акации; неводные носители (которые могут включать пищевые масла), например, миндальное масло, фракционированное кокосовое масло, маслообразные сложные эфиры, такие как сложные эфиры глицерина, пропиленгликоля или этилового спирта; консерванты, например, метил- или пропил-п-гидроксибензоат или сорбиновую кислоту, и при

необходимости обычные вкусовые добавки или красители. Препараты для перорального введения также могут включать или могут быть приготовлены в виде обычных препаратов, таких как таблетки или гранулы. Для

парентерального введения можно получить жидкие дозированные формы,

содержащие композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, и стерильный носитель.

5 Препараты для перорального введения необязательно могут дополнительно содержать компоненты, маскирующие вкус, для оптимизации вкусового восприятия перорального препарата. Примерами таких компонентов, маскирующих вкус, могут являться ароматизаторы на основе цитруса, лакричника, мяты, винограда, черной смородины или эвкалипта, известные специалистам с хорошей подготовкой в данной области техники.

10 Растворы для парентерального введения обычно готовят путем растворения соединения в носителе и стерилизации путем фильтрования, затем их помещают в подходящие флаконы или ампулы и герметизируют.

15 К фармацевтической композиции можно добавить вспомогательные вещества, такие как местные анестетики, консерванты и буферные реагенты. Для увеличения стабильности композиции ее можно заморозить после наполнения флакона и воду удалить в вакууме. Для облегчения однородного распределения композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, в фармацевтическую композицию предпочтительно можно включить поверхностно-активное вещество или смачивающий агент.

20 Препараты для местного введения включают или ими предпочтительно являются мази, кремы, примочки, гели, жевательные резинки, растворы, пасты или они могут содержать липосомы, мицеллы или микросферы.

25 Субъектами, подвергающимися лечению композицией или фармацевтической композицией, предлагаемой в настоящем изобретении, являются люди и животные. Предпочтительными животными являются домашние и сельскохозяйственные животные, включая, но не ограничиваясь только ими, морскую свинку, кролика, лошадь, осла, верблюда, корову, овцу, козу, свинью, кошку, собаку и попугая. Более предпочтительными субъектами являются млекопитающие, еще более предпочтительно люди.

30 Еще одним объектом настоящего изобретения является готовое изделие, включающее композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, или фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, или набор, предлагаемый в настоящем изобретении, контейнер или упаковку и письменное описание и инструкцию по введению, такую как листок-вкладыш.

Кроме того, предусмотрено, что композиции, содержащие (R)-димирацетам или (S)-димирацетам и другие рацематы, такие как анирацетам, бриварацетам, цебарацетам, колурацетам, долирацетам, дупрацетам, этирацетам/леветирацетам, фазорацетам, имурацетам, метилфенилпирацетам, небрацетам, нефирацетам, омберацетам (ноопепт), оксирацетам, фенилпирацетам, фенилпирацетамгидразид, пирацетам, прамирацетам, ролипрам, ролзирацетам и/или селетрацетам, также можно использовать для получения синергетических смесей или композиций, в особенности, если соотношение (R)-димирацетама или (S)-димирацетама и другого рацетама находится в диапазоне, раскрытом в настоящем изобретении для смесей (R)-димирацетама и (S)-димирацетама.

Кроме того, предусмотрено, что композиции, содержащие (R)-димирацетам или (S)-димирацетам и другие производные димирацетама, такие как раскрытые в US 7544705 или в US 8334286, также можно использовать для получения синергетических смесей или композиций, в особенности, если соотношение (R)-димирацетама или (S)-димирацетама и подобного димирацетаму соединения или энантиомера подобного димирацетаму соединения находится в диапазоне, раскрытом в настоящем изобретении для смесей (R)-димирацетама и (S)-димирацетама.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предупреждения заболевания, травмы или нарушения, включающему введение субъекту композиции, описанной в пункте 1 формулы изобретения, где заболеванием, травмой или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, припадок, депрессия или нарушения познавательной способности. В этом способе предпочтительно, если заболеванием, травмой или нарушением является периферическая сенсорная невропатия, а психоневрологическое нарушение, моторнейронное нарушение или нарушение движений. Более предпочтительно, если заболеванием, травмой или нарушением является периферическая сенсорная невропатия. Предпочтительно, если периферической сенсорной невропатией является периферическая невропатическая боль. Предпочтительно, если периферическая сенсорная невропатия выбрана из числа следующих: диабетическая невропатия, постгерпетическая невропатия, люмбаго, пояснично-крестцовая боль, операционная боль, повреждение с размождением тканей, повреждение спинного мозга, комплексный региональный болевой

синдром, ощущения наличия ампутированных конечностей, периферическая сенсорная невропатия, связанная с остеоартритом, периферическая сенсорная невропатия, связанная с ревматоидным артритом, периферическая сенсорная невропатия, связанная с аутоиммунным остеоартрозом, сильная головная боль, фибромиалгия, периферическая сенсорная невропатия, вызванная средствами, препятствующими росту опухолей, периферическая сенсорная невропатия, вызванная химиотерапевтическим средством, периферическая сенсорная невропатия, связанная с повреждением внутреннего органа, периферическая сенсорная невропатия, связанная с остеонекрозом, периферическая сенсорная невропатия, связанная с инфицированием вирусом иммунодефицита человека, периферическая невропатическая боль, или периферическая сенсорная невропатия, вызванная противовирусным средством. В некоторых случаях периферической сенсорной невропатией является периферическая сенсорная невропатия, вызванная химиотерапевтическим средством, или периферическая сенсорная невропатия, вызванная противовирусным средством. В некоторых случаях периферической сенсорной невропатией является периферическая сенсорная невропатия, вызванная химиотерапевтическим средством, где химиотерапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из следующих: ингибитор киназы, ингибитор протеасомы, таксан, алкалоид барвинка и соль платины, и где предпочтительно, если химиотерапевтическое средство выбрано из числа следующих: сорафениб, сунитиниб, афатиниб, акситиниб, вандетаниб, вемурафениб, иксазомиб, бортезомиб, паклитаксел, доцетаксел, кабацитаксел, винкристин, винбластин, виндезин, винорелбин, недаплатин, лобоплатин, пикоплатин, сатраплатин, цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин. В некоторых случаях периферической сенсорной невропатией является периферическая сенсорная невропатия, вызванная противовирусным средством, где противовирусным средством является нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. В некоторых случаях нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы является залцитабин, диданозин, ставудин или зидовудин.

В некоторых случаях способ дополнительно включает введение противоопухолевого лекарственного средства, где противоопухолевое лекарственное средство выбрано из группы, состоящей из следующих: ингибитор киназы, ингибитор протеасомы, таксан, алкалоид барвинка и соль

платины. В некоторых случаях противоопухолевое лекарственное средство
выбрано из группы, состоящей из следующих: сорафениб, сунитиниб, афатиниб,
акситиниб, вандетаниб, вемурафениб, иксазомиб, бортезомиб, паклитаксел,
доцетаксел, кабазитаксел, винкристин, винбластин, виндезин, винорелбин,
5 недаплатин, лобоплатин, пикоплатин, сатраплатин, цисплатин, карбоплатин и
оксалиплатин. В некоторых случаях способ дополнительно включает введение
противовирусного лекарственного средства, где противовирусным
лекарственным средством является нуклеозид или нуклеотид В некоторых
случаях противовирусным лекарственным средством является залцитабин,
10 диданозин, ставудин или зидовудин. В некоторых случаях композицию вводят
два раза в сутки при дозе, составляющей от 10 до 3000 мг при каждом введении,
от 20 до 2000 мг при каждом введении или от 50 до 1000 мг при каждом
введении.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу улучшения
15 способности к обучению и памяти, включающий введение субъекту композиции,
предлагаемой в настоящем изобретении, описанной в настоящем изобретении. В
некоторых вариантах осуществления этого способа субъектом является
здоровый субъект.

Непатентные публикации, цитированные в настоящем изобретении,
20 обозначены с помощью имени первого автора и года публикации. Полный
список публикаций приведен ниже.

Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T;
European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the
pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010
25 Sep;17(9):1113-e88. PMID: 20402746

Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram
quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem*.
1976 May 7;72:248-54. PMID: 942051

Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, Feldman E,
30 Iverson DJ, Perkins B, Russell JW, Zochodne D; American Academy of Neurology;
American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; American
Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Evidence-based guideline:
Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of

- Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2011 May 17;76(20):1758-65. Erratum in: *Neurology*. 2011 Aug 9;77(6):603. PMID: 21482920
- 5 Camilleri P, Eggleston D, Farina C, Murphy JA, Pfeiffer U, Pinza M, Senior LA. Chiral high-performance liquid chromatography of some related bicyclic lactams. *Journal of Chromatography A*, 654 (1993) 207-213.
- Cavaletti G, Tredici G, Petruccioli MG, Dondè E, Tredici P, Marmioli P, Minoia C, Ronchi A, Bayssas M, Etienne GG. Effects of different schedules of oxaliplatin
10 treatment on the peripheral nervous system of the rat. *Eur J Cancer*. 2001 Dec;37(18):2457-63. PMID: 11720843
- Christensen D, Idänpään-Heikkilä JJ, Guilbaud G, Kayser V. The antinociceptive effect of combined systemic administration of morphine and the glycine/NMDA receptor antagonist, (+)-HA966 in a rat model of peripheral neuropathy. *Br J*
15 *Pharmacol*. 1998 Dec;125(8):1641-50. Erratum in: *Br J Pharmacol* 1999 Apr;126(8):1881. PMID: 9886755
- Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z, Boutwell C, Ali H; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: treatment of postherpetic neuralgia: an evidence-based report of the Quality Standards
20 Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004 Sep 28;63(6):959-65. PMID: 15452284
- Di Cesare Mannelli L, Maresca M, Farina C, Scherz MW, Ghelardini C. A model of neuropathic pain induced by sorafenib in the rat: Effect of dimiracetam. *Neurotoxicology*. 2015a Sep;50:101-7. PMID: 26254739
- 25 Di Cesare Mannelli L, Micheli L, Farina C, Scherz M, and Ghelardini C. Effects of dimiracetam on oxaliplatin-induced hyperalgesia and allodynia in the rat. *Journal of Clinical Oncology* 2015b 33:15_suppl, e20650-e20650.
- Eliel EL, Wilen SH. Stereochemistry of Organic Compounds, Wiley-Interscience, New York (1994). ISBN: 978-0-471-01670-0
- 30 Fariello RG, Ghelardini C, Di Cesare Mannelli L, Bonanno G, Pittaluga A, Milanese M, Misiano P, Farina C. Broad spectrum and prolonged efficacy of dimiracetam in models of neuropathic pain. *Neuropharmacology*. 2014 Jun;81:85-94. PMID: 24486381

Fariello RG, Ghelardini C, Di Cesare Mannelli L, Zanardelli M, Farina C.

Antidepressant-like activity of dimiracetam (NT-11624) in the rat forced swimming test. Program No. 789.08/EE25. 2011 *Neuroscience Meeting Planner*. Washington, DC: Society for Neuroscience, 2011. Online.

- 5 Fernihough J, Gentry C, Malcangio M, Fox A, Rediske J, Pellas T, Kidd B, Bevan S, Winter J. Pain related behaviour in two models of osteoarthritis in the rat knee. *Pain*. 2004; Nov;112(1-2):83-93. PMID: 15494188

- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice
10 AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):162-73. PMID: 25575710

- Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, Nurmikko T, Zakrzewska JM. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of
15 trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology*. 2008 Oct 7;71(15):1183-90. PMID: 18716236
- Guingamp C, Gegout-Pottie P, Philippe L, Terlain B, Netter P, Gillet P. Mono-iodoacetate-induced experimental osteoarthritis: a dose-response study of loss of
20 mobility, morphology, and biochemistry. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1670-9. PMID: 9324022

- Guzman RE, Evans MG, Bove S, Morenko B, Kilgore K. Mono-iodoacetate-induced histologic changes in subchondral bone and articular cartilage of rat femorotibial joints: an animal model of osteoarthritis. *Toxicol Pathol*. 2003;31(6):619-24. PMID:
25 14585729

Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009 Sep;10(9):895-926. PMID: 19712899.

Marieb EN, Wilhelm PB & Mallat JB, eds. Human Anatomy, 8th edition. Pearson, London (2017).

- 30 Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, Furlan A, Gilron I, Gordon A, Morley-Forster PK, Sessle BJ, Squire P, Stinson J, Taenzer P, Velly A, Ware MA, Weinberg EL, Williamson OD; Canadian Pain Society. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the

- Canadian Pain Society. *Pain Res Manag.* 2014 Nov-Dec;19(6):328-35. PMID: 25479151
- Nakamura Y, Iga K, Shibata T, Shudo M, Kataoka K. Glial plasmalemmal vesicles: a subcellular fraction from rat hippocampal homogenate distinct from synaptosomes. *Glia.* 1993 Sep;9(1):48-56. PMID: 7902337
- 5 Paluzzi S, Alloisio S, Zappettini S, Milanese M, Raiteri L, Nobile M, Bonanno G. Adult astroglia is competent for Na⁺/Ca²⁺ exchanger-operated exocytotic glutamate release triggered by mild depolarization. *J Neurochem.* 2007 Nov;103(3):1196-207. PMID: 17935604
- 10 Pinza M, Farina C, Cerri A, Pfeiffer U, Riccaboni MT, Banfi S, Biagetti R, Pozzi O, Magnani M, Dorigotti L. Synthesis and pharmacological activity of a series of dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5(3H,6H)-diones, a novel class of potent cognition enhancers. *J Med Chem.* 1993 Dec 24;36(26):4214-20. PMID: 8277504
- Randall LO, Selito JJ. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1957 Sep 1;111(4):409-19. PMID: 13471093
- 15 Smith BH, Torrance N, Bennett MI, Lee AJ. Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. *Clin J Pain.* 2007 Feb;23(2):143-9. PMID: 17237663
- Springuel GR, Leyssens T. Innovative chiral resolution using enantiospecific co-crystallization in solution. *Cryst Growth Des.* 2012; 12 (7): 3374–3378. DOI: 10.1021/ cg300307z.
- 20 Torchio L, Lombardi F, Visconti M, Doyle E. Determination of the polar drug dimiracetam in human plasma and serum by column-switching high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Appl.* 1995 Apr 7;666(1):169-77. PMID: 7655615
- 25 van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain.* 2014 Apr;155(4):654-62. Erratum in: *Pain.* 2014 Sep;155(9):1907. PMID: 24291734
- Wang Y, Chen A. Crystallization-based separation of enantiomers, in *Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products*, 2nd volume; Andrushko V, Andrushko N, Eds. Wiley-Interscience, New York (2013). ISBN: 978-1-118-03217-6
- 30 Zilliox LA. Neuropathic Pain. *Continuum (Minneap Minn).* 2017 Apr;23(2, Selected Topics in Outpatient Neurology):512-532. PMID: 28375916.

ПРИМЕРЫ

Предлагаемые в настоящем изобретении примеры приведены лишь с целью иллюстрации, а не ограничения. Образцы рацемического димирацетама, (R)-димирацетама и (S)-димирацетама можно синтезировать с использованием

5 имеющих в продаже исходных веществ, а именно:

Получение R,S-димирацетама, описанное в US 5200406:

	Поставщик	Чистота
2-Хлорацетамид	Sigma Aldrich	98%
Бензиламин	Sigma Aldrich	99%
Этил-транс-4-оксо-2-бутеноат	Clariant	98,5%
Этилацетат	Sigma Aldrich	99,8%
Гидроксид натрия	Sigma Aldrich	98%
Толуол	Sigma Aldrich	98%
Палладий на древесном угле	Sigma Aldrich	5%
Метанол	Sigma Aldrich	98%
Гидроксид аммония	Sigma Aldrich	30%
н-Бутанол	Sigma Aldrich	99%

Получение R,S-димирацетама, описанное в WO 2012/013640:

Глицинамидгидрохлорид	Sigma Aldrich	98%
Этил транс-4-оксо-2-бутеноат	Clariant	98,5%
Палладий на древесном угле	Sigma Aldrich	5%
Этилацетат	Sigma Aldrich	99,8%
Карбонат натрия	Sigma Aldrich	99,5%
Изопропанол	Sigma Aldrich	99,7%

10 Получение R-димирацетама, описанное в WO 93/09120:

R-Пироглутаминовая кислота	Sichuan Tongsheng Amino Acid Co.	98%
Метанол	Sigma Aldrich	98%
Метансульфоновая кислота	Sigma Aldrich	99%
Триэтиламин	Sigma Aldrich	99%

Этилацетат	Sigma Aldrich	99,8%
Толуол	Sigma Aldrich	98%
Гидрид натрия в масле	Sigma Aldrich	60%
трет-Бутилбромацетат	Yancheng Longshen Chemical Co	98,5%
Уксусная кислота	Sigma Aldrich	99%
Гидроксид аммония	Sigma Aldrich	30%
Уксусный ангидрид	Sigma Aldrich	98%
Ацетат натрия	Sigma Aldrich	99%
Дихлорметан	Sigma Aldrich	98%
Гидрокарбонат натрия	Sigma Aldrich	99%
Изопропанол	Sigma Aldrich	99%
Хлористоводородная кислота	Sigma Aldrich	32%

Получение S-димирацетама, описанное в WO 93/09120:

S-Пироглутаминовая кислота	Sigma Aldrich	98%
Метанол	Sigma Aldrich	98%
Метансульфоновая кислота	Sigma Aldrich	99%
Триэтиламин	Sigma Aldrich	99%
Этилацетат	Sigma Aldrich	99,8%
Толуол	Sigma Aldrich	98%
Гидрид натрия в масле	Sigma Aldrich	60%
трет-Бутилбромацетат	Yancheng Longshen Chemical Co	98,5%
Уксусная кислота	Sigma Aldrich	99%
Гидроксид аммония	Sigma Aldrich	30%
Уксусный ангидрид	Sigma Aldrich	98%
Ацетат натрия	Sigma Aldrich	99%
Дихлорметан	Sigma Aldrich	98%
Гидрокарбонат натрия	Sigma Aldrich	99,7%
Изопропанол	Sigma Aldrich	99,7%
Хлористоводородная кислота	Sigma Aldrich	32%

Эти имеющиеся в продаже вещества можно использовать в том виде, в котором они получены от поставщика, без дополнительной очистки, с использованием методик и методологий препаративного синтеза, хорошо известных специалистам в данной области техники.

ПРИМЕР 1: Синтез композиции, содержащей димирацетам

(R)- и (S)-Димирацетам, а также рацемическую смесь димирацетама получали по методикам, описанным в следующих публикациях: WO 93/09120; Pinza *et al.*, 1993; и WO 2012/013640, а также Camilleri *et al.*, 1993.

Энантиомерный избыток синтезированного (R)- и (S)-димирацетама определяли так, как описано в публикации Camilleri *et al.*, 1993. Энантиомерный избыток (R)- и (S)-димирацетама при их использовании по отдельности для получения композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, для каждого энантиомера был больше или равен 96%.

Для обеспечения необходимого энантиомерного избытка, большего или равного 30% ЭИ (избыток (R)) и меньшего или равного 60% ЭИ (избыток (R)), а также для получения других конкретных необходимых композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, можно использовать несколько методик, известных специалисту в данной области техники. Так, например, указанные композиции получали путем смешивания отдельных энантиомеров или путем смешивания рацемата димирацетама с соответствующими количествами (R)-димирацетама. Кроме того, при использовании в качестве исходного вещества рацемического димирацетама часть (S)-энантиомера или его весь можно удалить с помощью препаративной хиральной колоночной хроматографии.

ПРИМЕР 2: Ингибирование вызванного посредством NMDA и глицина высвобождение глутамата из синапсом спинного мозга крыс

Эксперименты по высвобождению нейромедиатора

Синапсомы спинного мозга крыс, не содержащие глиальных примесей, получали по методике, описанной в публикации Paluzzi S. *et al.*, 2007, измененной по сравнению с методикой, описанной в публикации Nakamura *et al.*, 1993, следующим образом.

Использовали крыс линии Sprague-Dawley в возрасте от 90 до 130 дней. Животных помещали в условия постоянной температуры ($22 \pm 1^\circ\text{C}$) и относительной влажности (50%) при использовании постоянного цикла освещение-затемнение (освещение от 7,00 утра до 7,00 вечера). Обеспечивали неограниченный доступ к пище и воде.

Крыс умерщвляли путем обезглавливания и весь спинной мозг быстро удаляли и выдерживали при 4°C . Спинной мозг крыс гомогенизировали (90 об/мин; 24 движений вверх/вниз за 2 мин) в 10 объемах (1 г ткани в 10 мл) охлажденного льдом 0,32 М раствора сахарозы, забуференного до pH 7,4, с использованием изготовленного из стекла и тефлона гомогенизатора ткани (промежуток 0,25 мм). Гомогенат центрифугировали (5 мин, 1000 g, при 4°C) для удаления ядер и остатков и надосадочную жидкость осторожно расслаивали при $0-4^\circ\text{C}$ с использованием Percoll® (Sigma Aldrich, St Louis, MO, USA) при ступенчатом градиенте (2, 6, 10 и 20% об./об. в забуференной с помощью Tris (трис(гидроксиметиламинометан)) сахарозе) и центрифугировали при 33500 g в течение 5 мин. Слои, расположенные между 10 и 20% Percoll (т. е. фракцию синапсом), собирали и промывали центрифугированием в физиологической среде, обладающей следующим составом (в Мм): 140 NaCl; 3 KCl; 1,2 MgSO_4 ; 1,2 NaH_2PO_4 ; 5 NaHCO_3 ; 1,2 CaCl_2 ; 10 HEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновая кислота); 10 глюкозы; pH 7,4. Содержание белка определяли в соответствии с Bradford MM, 1976, с использованием бычьего сывороточного альбумина в качестве стандарта.

Синапсомы (примерно 70 мкг белка) инкубировали при 37°C в течение 15 мин в 2,5 мл 0,05 мкМ раствора [^3H]-D-аспартата ([^3H]-D-Asp; Perkin Elmer Italia, Monza, Milano, Italy). Затем суспензию разбавляли до 122,5 мл физиологической средой, выдерживали при 37°C и аликвоты суспензии синапсом объемом 5 мл наносили слоями на микропористые фильтры, расположенные в нижней части набора 24 параллельно установленных камер для орошения объемом 25 мл, выдерживаемого при 37°C (Superfusion system, Ugo Basile, Comerio, Varese, Italy). Затем начинали орошение физиологической средой при скорости, равной 0,5 мл/мин, и продолжали в течение 46 мин. При $t = 37$ мин, с интервалом в 1 мин последовательно отбирали 9 образцов фильтрата.

В момент завершения отбора первого образца добавляли NMDA (10 мкМ) и глицин (1 мкМ) и выдерживали до завершения эксперимента.

Радиоактивность каждого образца фильтрата определяли с помощью сцинтиллографических методик с использованием сцинтилляционной жидкости Ultima Gold (Perkin-Elmer Milan, Italy). Радиоактивность каждого образца объемом 0,5 мл определяли путем добавления 3 мл сцинтилляционной жидкости.

Содержание трития в каждом образце выражали в виде выраженной в процентах доли (т. е. выраженное в процентах содержание в каждом образце в пересчете на полное содержание [^3H] в начальный момент соответствующего времени отбора). Воздействие лекарственного средства рассчитывали, как отношение значения высвобождения в седьмой отобранной фракции (в которой обеспечено максимальное воздействие NMDA) к значению в первой фракции (исходное высвобождение, до добавления NMDA и глицина). Это отношение значений сравнивали с таким же отношением для седьмой и первой фракции, полученным при контрольных условиях.

Воздействие на вызванное посредством NMDA высвобождение глутамата во фракции синапсом

Исследовали возможное воздействие рацемических и нерацемических смесей димирацетама на вызванное посредством NMDA и глицина высвобождение нейромедиатора из синапсом спинного мозга крыс.

Композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, обладающая энантиомерным избытком (R)-димирацетама, равным 33,3%, соответствующим соотношению энантиомеров димирацетама (R):(S), равному 2:1, ингибирует вызванное посредством NMDA и глицина высвобождение [^3H]-D-аспарагиновой кислоты из синапсом спинного мозга крыс при рассчитанном значении IC_{50} , равном 10 нМ (фиг. 1А), тогда как композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, обладающая энантиомерным избытком (R)-димирацетама, равным 50%, соответствующим соотношению энантиомеров димирацетама (R):(S), равному 3:1, ингибирует вызванное посредством NMDA и глицина высвобождение [^3H]-D-аспарагиновой кислоты из синапсом спинного мозга крыс при рассчитанном значении IC_{50} , равном менее 1 нМ (фиг. 1Б). Для сравнения, следует отметить, что рацемический димирацетам, т. е. отношение

(R):(S) равно 1:1, ингибирует вызванное посредством NMDA и глицина высвобождение [³H]-D-аспарагиновой кислоты из синапсом спинного мозга крыс при рассчитанном значении IC₅₀, равном 14,6 нМ (фиг. 1В; таблица 1), тогда как в случае (R)-димирацетама рассчитанное значение IC₅₀ равно 123 нМ (фиг. 1Г) и в случае (S)-димирацетама рассчитанное значение IC₅₀ равно 418 нМ (фиг. 1Д).

Дополнительные подтверждающие результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1: Ингибирование рацемическим димирацетамом и предпочтительными нерацемическими смесями димирацетама, предлагаемыми в настоящем изобретении, вызванное посредством 10 мкМ NMDA и 1 мкМ глицина высвобождение [³H]-D-Asp из синапсом, полученных из спинного мозга крыс. Результаты представлены, как выраженное в % ингибирование вызванного посредством NMDA и глицина высвобождение. Результаты являются средними значениями, полученными в проводимых 3 раза 3-6 экспериментах ± СПС.

Энантиомерные смеси димирацетама		Выраженное в % ингибирование вызванного посредством NMDA и глицина высвобождение глутамата из синапсом спинного мозга крыс		
Соотношение (R):(S)	Энантиомерный избыток (R)-димирацетама	0,1 нМ	1 нМ	10 нМ
1:1	0%	9 ± 13%	29 ± 3%	35 ± 4%
2:1	33%	2 ± 17%	-3 ± 11%	49 ± 7%
3:1	50%	21 ± 17%	49 ± 10%	54 ± 5%

ПРИМЕР 3: Модель индуцированной периферической невропатической боли у крыс

Оценка болевых ответов

При максимальном болевом ответе в соответствии с моделью исследования изучали воздействие разовой дозы исследуемых соединений, растворителей и сравнительных соединений. Затем для изучения возможного развития толерантности исследовали влияние повторяющегося введения рацемических и нерацемических смесей димирацетама. Исследовали гипералгезию и аллодинию. Все результаты эффективности анализировал исследователь, не информированный о месте проведения лечения крыс.

Тест давления на лапу (гипералгезия)

Чувствительность лапы к механическому воздействию определяли с помощью прибора Рандала и Селито (Randall and Selitto, 1957), с помощью которого прикладывали усилие, которое увеличивалось с постоянной скоростью (32 г/с). Величину стимула, вызывающего отдергивание лапы, определяли до 5 лечения и через разные промежутки времени после лечения. Результаты представлены, как выраженное в граммах среднее пороговое значение механического воздействия, вызывающее отдергивание лапы. Во избежание 10 возможного повреждения лапы крысы максимальную прикладываемую силу устанавливали равной 240 г. При использовании протокола с введением одной дозы тесты давления на лапу проводили до лечения (до введения дозы) и через равные промежутки времени после лечения.

Модель остеоартрита коленного сустава

Проводили одну инъекцию монойодацетата натрия (МИА) в коленные 15 суставы крыс по методике, описанной в публикации Fernihough J *et al.*, 2004. Монойодацетат натрия (МИА) ингибирует метаболизм хондроцитов, что приводит к разрушению хряща, выражающегося в виде подобных остеоартриту 20 фокальных поражениях в хряще, связанных с утолщением субхондральной кости через 14 дней после введения (Guinamp *et al.*, 1997). Поэтому с помощью этой модели можно легко и быстро воспроизвести подобные остеоартриту поражения 25 и функциональные нарушения у крыс, подобные тем, которые наблюдаются при заболевании человека (Guzman *et al.*, 2003). Через 7 после инъекции воспаление ослабевает и остаточная боль считается невропатической по своей природе. Вкратце, методика заключалась в следующем: крыс подвергали глубокой 30 анестезии диэтиловым эфиром. После исчезновения рефлекса отдергивания лапы при ущемлении в полость сустава между верхней суставной поверхностью большеберцовой кости и бедренным сочленением вводили иглу № 27. После введения иглы 2 мг МИА разводили в 25 мл 1% раствора КМЦ (карбоксиметилцеллюлоза в воде, Sigma-Aldrich, Italy) и путем инъекции вводили в один коленный сустав и крысам в течение 14 дней давали 30 восстановиться и затем проводили исследование боли.

В день 16 после инъекции МИА животным один раз вводили рацемический димирацетам (150 и 300 мг/кг, перорально) или композиции (R)- и (S)-

энантиомеров димирацетама при дозе, равной 150 и 300 мг/кг, и при соотношении (R):(S), равном 3:1, и (R):(S), равном 1:3. Контрольных крыс лечили физиологическим раствором такого же объема.

Вызванная химиотерапией периферическая сенсорная невропатия - модель с использованием оксалиплатина

Периферическую сенсорную невропатию индуцировали у взрослых крыс путем внутривентрального введения оксалиплатина (Tocris) при дозе, равной 2,4 мг/кг, в физиологическом растворе, один раз в сутки в течение 5 последовательных дней каждую неделю в течение 3 недель (суммарная доза: 36 мг/кг) в соответствии с публикацией Cavaletti *et al.*, 2001. Начиная с дня 21 после первого введения оксалиплатина исследовали влияние повторяющегося введения рацемического димирацетама или предпочтительной композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, обладающей энантиомерным избытком (R)-димирацетама, равным 50%, соответствующим соотношению энантиомеров (R):(S), равному 3:1, на вызванную оксалиплатином механическую гипералгезию.

ПРИМЕР 4: Результаты экспериментов с использованием моделей периферической невропатической боли у крыс

1. Модель остеоартрита коленного сустава

Исследовали влияние рацемического димирацетама и разных композиций, содержащих нерацемические смеси энантиомеров димирацетама, на периферическую невропатическую боль с помощью теста давления на лапу после одной внутрисуставной инъекции моноиодацетата натрия (МИА) в коленный сустав крысы (модель остеоартрита коленного сустава), как это описано выше.

На фиг. 2 представлены результаты, полученные в тесте давления на лапу после перорального введения одной дозы рацемического димирацетама и разных нерацемических смесей (R)-димирацетама и (S)-димирацетама, а именно, предпочтительной композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, обладающей энантиомерным избытком (R)-димирацетама, равным 50%, соответствующим соотношению энантиомеров (R):(S), равному 3:1, и композиции, обладающей соотношением (R):(S), равным 1:3. По данным теста давления на лапу предпочтительная композиция, предлагаемая в настоящем

изобретении, обладающая энантиомерным избытком (R)-димирацетама, равным 50%, является более эффективной для уменьшения периферической невропатической боли, возникающей после инъекции монойодацетата натрия (МИА), чем рацемическая смесь димирацетама или смесь, обладающая избытком (S)-энантиомера димирацетама [(R):(S)=1:3].

2. Модель с использованием оксалиплатина

После повторяющегося перорального введения рацемического димирацетама или предпочтительной композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, обладающей энантиомерным избытком (R)-димирацетама, равным 50%, исследовали вызванную оксалиплатином механическую гипералгезию. Болевой порог определяли с помощью альгезиметра Рандала и Селито до утреннего введения. Предпочтительная композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, обладающая энантиомерным избытком (R)-димирацетама, равным 50%, является более эффективной, чем рацемический димирацетам для уменьшения вызванной оксалиплатином гипералгезии (фиг. 3А), аллодинии (фиг. 3Б) и чувствительности к холоду (фиг. 3В). Таким образом, в этой модели вызванной химиотерапией периферической сенсорной невропатии композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, обладающая избытком (R)-димирацетама, также является более эффективной для уменьшения периферической невропатической боли, чем использующаяся в таком же количестве рацемическая смесь димирацетама. Развитие толерантности не обнаружено.

ПРИМЕР 5: Ингибирование *in vitro* вызванного путем добавления NMDA и глицина высвобождения предварительно загруженного [³H]-D-аспартата из синапсом спинного мозга крыс

Для определения диапазона соотношений (R):(S) в энантиомерных смесях энантиомеров димирацетама, обладающих ингибирующей способностью, превосходящей ингибирующую способность рацемического димирацетама, исследовали ряд смесей, обладающих концентрацией, равной 10 нМ, и соотношениями (R):(S), равными от 2:1 до 4:1. Эти эксперименты проводили с использованием ранее опубликованной методологии (Fariello et al. *Neuropharmacology*. 2014, (81), 85-94) и результаты приведены на фиг. 5.

Кроме того, результаты можно обобщить так, как это представлено в приведенной ниже таблице 2:

Таблица 2

Соотношение R:S	Ингибирование, % (среднее значение)	Количество измерений	СО	СП
1:1	35,4	8	12,3	4,4
2:1	48,0	9	22,3	7,4
2,5:1	49,1	8	15,8	5,6
3:1	50,7	9	15,3	5,1
3,3:1	45,5	8	10,1	3,6
3,5:1	26,5	10	25,3	8,0
4:1	15,7	10	18,9	6,0

- 5 в которой СО обозначает стандартное отклонение и СП обозначает стандартную погрешность среднего.

Как можно видеть из этих результатов, композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, в частности, обладающие соотношением (R):(S), равным от 2:1 до 3,3:1, или находящимися в промежутке между этими значениями, обладают существенно улучшенной ингибирующей способностью, которая явно превышает ингибирующую способность рацемического димирацетама.

ПРИМЕР 6: Антиамнестическая активность *in vivo* в модели пассивного избегания на мышах

- 15 Рацемический димирацетам и две разные смеси его R- и S-энантиомеров ((R):(S)= 2:1 и (R):(S)=3:1 соответственно) при дозах, равных 3, 10 и 30 мг/кг, исследовали с помощью теста пассивного избегания на мышах через 30 мин после перорального введения.

- 20 Методики. Тест проводили по методике перехода описанной в публикации Jarvik ME ad Kopp R, *Psychol Rep*, 21:221-224, 1967. Аппарат состоял из изготовленной из акрилового полимера коробки, содержащей два отсека, причем освещенный отсек был отделен от затемненного отсека с помощью подъемной двери. Как только мыши попадали в затемненный отсек, им наносили удары электрическим током (0,3 мА, 1 с). Тестирование проводили в течение 2 последовательных дней. Мышей помещали в освещенный отсек содержащей два отсека коробки: латентный период перехода в затемненный отсек определяли в день 1 во время выработки рефлекса и через 24 ч в день 2 во время тестирования запоминания. Мыши, которым наносили удары электрическим током при

попадании в затемненный отсек во время выработки рефлекса, помнили это во время тестирования на следующий день, если их память не была нарушена лекарственным средством, обладающим амнестическим воздействием. Во время выработки рефлекса мышей, которые не переходили в затемненный отсек после латентного периода, составляющего 60 с, не использовали в дальнейшем эксперименте; примерно 20-30% мышей исключали из каждой группы. Все исследуемые лекарственные средства вводили перорально за 30 мин до выработки рефлекса; для нарушения памяти мышам путем инъекции вводили лекарственное средство, обладающее амнестическим воздействием, скополамин (1,5 мг/кг, внутривбрюшинно), сразу после завершения выработки рефлекса.

Мышам, которые получали растворитель, сразу после выработки рефлекса путем внутривбрюшинной инъекции вводили физиологический раствор, который использовали в качестве контроля для инъекций скополамина. Через 24 ч тестирование повторяли (тестирование запоминания); в день 2 лекарственное средство не вводили. Максимальный латентный период перехода, допустимый при тестировании запоминания, составлял 180 с. Результаты приведены на фиг. 6.

Соответственно, можно видеть, что латентные периоды, полученные в случае использования соотношения энантиомеров R:S, равного 3:1 или 2:1, являются намного большими, чем в случае использования рацемата димирацетама.

ПРИМЕР 7: Антидепрессивная активность в тесте принудительного погружения (Порсолта) на мышах

Рацемический димирацетам и две смеси его R- и S-энантиомеров (2:1 и 3:1 соответственно) при дозах, равных 10, 30 и 100 мг/кг, исследовали с помощью теста принудительного погружения на мышах через 25 мин после перорального введения.

Методики. Используемый тест принудительного погружения являлся таким же, как описанный в публикации Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M, *Arch. Int Pharmacodyn. Ther.* 1977, 229:327– 336. Вкратце, методика заключалась в следующем: мышей по отдельности помещали в стеклянные цилиндры (высота: 25 см, диаметр: 10 см), содержащие воду до высоты, равной 12 см, температуру которой поддерживали равной 22–23°C, и оставляли в них на 6 мин. Мышь

считали неподвижной, если она плавала в воде в вертикальном положении и лишь незначительно двигалась для поддержания головы над водой.

Продолжительность движения определяли в течение последних 4 мин проводимого в течение 6 мин теста. Увеличение продолжительности движения считали указанием на подобное антидепрессанту воздействие. Результаты приведены на фиг. 7.

Соответственно, можно видеть, что продолжительность движения мыши, обеспечиваемая при использовании энантиомеров димирацетама при соотношении R:S, равном 3:1 или 2:1, является значительно большей, чем в случае использования рацемата димирацетама.

С учетом приведенных выше результатов, можно видеть, что использование энантиомеров димирацетама при заявленных соотношениях R:S приводит к уменьшению высвобождения глутамата из синапсом спинного мозга крыс, уменьшению периферической невропатической боли, оказывает антиамнестическое воздействие и антидепрессивное воздействие, которые являются более существенными, чем в случае использования рацемата димирацетама.

ПРИМЕР 8: Тест давления на лапу, тест фон Фрея и тест "холодная пластина" в модели с использованием оксалиплатина на крысах

После повторяющегося перорального введения рацемического димирацетама или предпочтительной композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, обладающей энантиомерным избытком (R)-димирацетама, равным 50%, исследовали вызванную оксалиплатином механическую гипералгезию. Болевой порог определяли с помощью альгезиметра Рандала и Селито (Leighton et al. *Br. J. Pharmacol.* 93:553-560, 1988) до утреннего введения. Утром в день 28 также исследовали механическую аллодинию (Sakurai et al. *Pain* 147 :165-74, 2009) и чувствительность к холоду с использованием тестов фон Фрея и "холодная пластина" (Di Cesare Mannelli et al. *Exp Neurol* 261 :22-33, 2014) соответственно. Как показано на фиг. 3 и в таблице 3, предпочтительная композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, обладающая энантиомерным избытком (R)-димирацетама, равным 50%. является более эффективной для уменьшения вызванной оксалиплатином гипералгезии, аллодинии и чувствительности к холоду. Таким образом, в этой модели

вызванной химиотерапией периферической сенсорной невропатии композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, обладающая избытком (R)-димирацетама, также является более эффективной для уменьшения периферической невропатической боли, чем рацемическая смесь димирацетама.

5 Развитие толерантности не обнаружено.

Таблица 3. Воздействие рацемического димирацетама и смеси, предлагаемой в настоящем изобретении (R:S=3:1)

Доза при лечении, мг/кг, два раза в сутки	Давление на лапу, Рандал и Селито, г			Отдергивание лапы, фон Фрей, г			"Холодная пластина", латентный период облизывания, с		
	До исследования	В день 28		До исследования	В день 28		До исследования	В день 28	
Физиологический раствор	65,8 ± 1,8	65,2 ± 0,9		23,0 ± 0,8	26,3 ± 0,8		22,5 ± 0,9	20,5 ± 0,7	
Оксалиплатин	68,5 ± 1,1	51,7 ± 1,9	^^	20,6 ± 0,9	15,9 ± 1,0	^^	23,5 ± 0,6	14,2 ± 0,6	^^
R:S=1:1, 15	68,1 ± 1,2	48,7 ± 2,5		21,4 ± 1,0	16,0 ± 1,5		1,5 ± 1,0	14,8 ± 1,5	
R:S=3:1, 15	65,2 ± 1,7	62,5 ± 1,8	** °°	25,1 ± 0,5	24,7 ± 1,5	** °°	20,8 ± 1,3	18,7 ± 0,7	** °°
R:S=1:1, 50	67,1 ± 0,8	55,2 ± 1,0		21,4 ± 0,5	18,5 ± 2,3		22,0 ± 0,8	15,4 ± 1,0	
R:S=3:1, 50	65,4 ± 1,2	65,6 ± 1,2	** ##	21,2 ± 1,1	22,1 ± 0,8	** °	21,9 ± 2,1	19,6 ± 0,7	** ##

Оксалиплатин (2,4 мг/кг, внутривенно) вводили один раз в сутки по будним дням от дня 1 до дня 15 (всего 11 инъекций). Две смеси энантиомеров димирацетама (R:S=1:1 и R:S=3:1) вводили один раз в сутки от дня 1 до дня 27.

Исследование поведения проводили утром в день 28 и результаты являются средними значениями, полученными для 6 крыс, ± СПС. ^^P<0,01 по сравнению с физиологическим раствором; **P<0,01 по сравнению с оксалиплатином; °P<0,05 и °°P<0,01 по сравнению с 15 мг/кг рацемата; #P<0,05 и ##P<0,01 по сравнению с 50 мг/кг рацемата.

Тест давления на лапу, тест фон Фрея и тест "холодная пластина" проводили следующим образом:

Тест давления на лапу

Чувствительность лапы к механическому воздействию определяли с помощью прибора Рандала и Селито (Randall and Selitto, 1957), с помощью которого прикладывали усилие, которое увеличивалось с постоянной скоростью (32 г/с). Величину стимула, вызывающего отдергивание лапы, определяли до лечения и через разные промежутки времени после лечения. Результаты представлены, как выраженное в граммах среднее пороговое значение механического воздействия. Во избежание возможного повреждения лапы животного максимальную прикладываемую силу устанавливали равной 240 г (Leighton et al. *Br. J. Pharmacol.* 93:553-560, 1988).

Тест фон Фрея

Животных помещали в изготовленные из органического стекла коробки размером 20 см×20 см, снабженные полом из металлической сетки, расположенном на высоте 20 см над дном коробки. До начала теста животным давали привыкать к окружающей их среде в течение 15 мин. Использовали электронный прибор с нитями фон Фрея (Ugo Basile, Varese, Italy): пороговое значение, соответствующее отдергиванию, определяли при приложении силы, находящейся в диапазоне от 0 до 50 г, с точностью до 0,2 г. Точечное воздействие обеспечивали на срединной плоской части каждой передней лапы снизу через сетчатый пол с помощью пластмассового наконечника и пороговое значение, соответствующее отдергиванию, автоматически отображалось на экране. Порог чувствительности лапы определяли, как минимальную силу, необходимую для обеспечения устойчивого и немедленного рефлекса отдергивания лапы. Произвольные движения, связанные с перемещением, не считали рефлексом отдергивания. Прикладывали воздействие на каждую заднюю лапу с интервалами в 5 с. Эксперименты повторяли 5 раз и конечное значение получали путем усреднения значений, полученных в 5 экспериментах (Sakurai et al. *Pain* 147 :165-74, 2009).

Тест "холодная пластина"

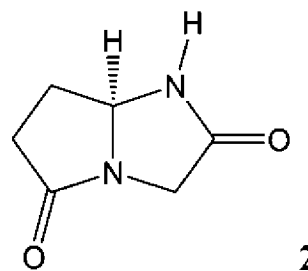
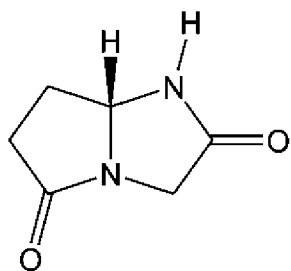
Животных помещали в изготовленную из нержавеющей стали коробку (12 см×20 см×10 см) с холодной пластиной на полу. Температуру холодной пластины поддерживали постоянной и равной 4°C ± 1°C. Наблюдали связанное с болью поведение (т. е. поднятие и облизывание задней лапы) и регистрировали

время (с) первого признака. Предельную продолжительность латентного периода поднятия или облизывания лапы устанавливали равной 60 с (Di Cesare Mannelli et al. *Exp Neurol* 261 :22-33, 2014).

5 Все патенты, публикации и рефераты, процитированные выше, во всей их полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылки. Разные варианты осуществления настоящего изобретения описаны для реализации разных задач настоящего изобретения. Следует понимать, что эти варианты осуществления предназначены только для иллюстрации принципов настоящего изобретения. Специалистам в данной области техники совершенно очевидны многочисленные
10 модификации и изменения, которые можно осуществить без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения, определенных в приведенной ниже формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая (R)-3,6,7,7a-тетрагидро-1H-пирроло[1,5-
а]имидазол-2,5-дион ((R)-димирацетам (1)) и (S)-3,6,7,7a-тетрагидро-1H-
5 пирроло[1,5-а]имидазол-2,5-дион ((S)-димирацетам (2)),



и/или их фармацевтически приемлемые сольваты или совместные кристаллы,
в которой энантиомерный избыток (ЭИ) (R)-димирацетама (1) больше или равен
33% и меньше или равен 54%.

10

2. Композиция по п. 1, в которой отношение количества (R)-димирацетама
(1) к количеству (S)-димирацетама (2) составляет от 2:1 до 3,3:1.

3. Композиция по п. 1 или 2, в которой
15 (R)-димирацетам (1) и/или его фармацевтически приемлемые сольваты или
совместные кристаллы и
(S)-димирацетам (2) и/или его фармацевтически приемлемые сольваты или
совместные кристаллы
упакованы отдельно.

20

4. Композиция по п. 1, где композиция представляет собой нерацемическую
смесь 3,6,7,7a-тетрагидро-1H-пирроло[1,5-а]имидазол-2,5-диона (димирацетама)
и его фармацевтически приемлемых сольватов или совместных кристаллов, где
нерацемическая смесь содержит (R)-димирацетам (1) к (S)-димирацетаму (2) в
25 энантиомерном избытке (ЭИ) (R)-димирацетама (1), большем или равном 33% и
меньшем или равном 54%.

5. Фармацевтическая композиция, содержащая композицию по любому из предыдущих пунктов и фармацевтически приемлемый носитель.

5 6. Набор компонентов, включающий (R)-димирацетам (1) и (S)-
димирацетам (2) и инструкции по объединению (R)-димирацетама (1) и (S)-
димирацетама (2) с получением энантиомерного избытка (ЭИ) (R)-димирацетама
(1), большего или равного 33% и меньшего или равного 54%.

10 7. Композиция по любому из п.п. 1-4 или фармацевтическая композиция по
п. 5, или набор компонентов по п. 6 для применения в качестве лекарственного
средства.

15 8. Композиция или фармацевтическая композиция, или набор по п. 7 для
применения для лечения и/или предупреждения заболевания или нарушения, где
заболевание, травма или нарушение выбрано из числа следующих:
периферическая сенсорная невропатия, припадок, депрессия или нарушения
познавательной способности.

20 9. Композиция или фармацевтическая композиция, или набор по п. 7 для
применения для лечения и/или предупреждения заболевания, травмы или
нарушения, где заболевание, травма или нарушение выбрано из числа
следующих: периферическая сенсорная невропатия, психоневрологическое
нарушение, моторнейронное нарушение или нарушение движений.

25 10. Композиция или фармацевтическая композиция, или набор для
применения по п. 8 или 9, где заболеванием, травмой или нарушением является
периферическая сенсорная невропатия, где предпочтительно, если
периферической сенсорной невропатией является периферическая
невропатическая боль.

30 11. Композиция или фармацевтическая композиция, или набор для
применения по любому из п.п. 8 или 10, где периферической сенсорной
невропатией является диабетическая невропатия, постгерпетическая невропатия,

люмбаго, пояснично-крестцовая боль, операционная боль, повреждение с
размозжением тканей, повреждение спинного мозга, комплексный региональный
болевой синдром, ощущения наличия ампутированных конечностей,
периферическая сенсорная невропатия, связанная с остеоартритом,
5 периферическая сенсорная невропатия, связанная с ревматоидным артритом,
периферическая сенсорная невропатия, связанная с аутоиммунным
остеоартрозом, сильная головная боль, фибромиалгия, периферическая
сенсорная невропатия, вызванная средствами, препятствующими росту
опухолей, периферическая сенсорная невропатия, вызванная
10 химиотерапевтическим средством, периферическая сенсорная невропатия,
связанная с повреждением внутреннего органа, периферическая сенсорная
невропатия, связанная с остеонекрозом, периферическая сенсорная невропатия,
связанная с инфицированием вирусом иммунодефицита человека,
периферическая невропатическая боль или периферическая сенсорная
15 невропатия, вызванная противовирусным средством.

12. Композиция или фармацевтическая композиция, или набор для
применения по любому из п.п. 8-11, где периферическая сенсорная невропатия
выбрана из числа следующих: периферическая сенсорная невропатия, вызванная
20 химиотерапевтическим средством, или периферическая сенсорная невропатия,
вызванная противовирусным средством.

13. Композиция или фармацевтическая композиция, или набор для
применения по любому из п.п. 8-12, где периферической сенсорной невропатией
25 является периферическая сенсорная невропатия, вызванная
химиотерапевтическим средством, где химиотерапевтическое средство выбрано
из группы, состоящей из следующих: ингибитор киназы, ингибитор протеасомы,
таксан, алкалоид барвинка и соль платины, и где предпочтительно, если
химиотерапевтическое средство выбрано из числа следующих: сорафениб,
30 сунитиниб, афатиниб, акситиниб, вандетаниб, вемурафениб, иксазомиб,
бортезомиб, паклитаксел, доцетаксел, кабазитаксел, винкристин, винбластин,
виндезин, винорелбин, недаплатин, лобоплатин, пикоплатин, сатраплатин,
цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин.

14. Композиция или фармацевтическая композиция, или набор для применения по любому из п.п. 8-13, где периферической сенсорной невропатией является периферическая сенсорная невропатия, вызванная противовирусным средством, где противовирусным средством является нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы и где предпочтительно, если противовирусное средство выбрано из числа следующих: залцитабин, диданозин, ставудин и зидовудин.

15. Композиция или фармацевтическая композиция, или набор для применения по любому из п.п. 8-14, где композицию или фармацевтическую композицию применяют вместе по меньшей мере с одним противоопухолевым лекарственным средством, где предпочтительно, если противоопухолевое лекарственное средство выбрано из группы, состоящей из следующих: ингибитор киназы, ингибитор протеасомы, таксан, алкалоид барвинка и соль платины; и где более предпочтительно, если противоопухолевое лекарственное средство выбрано из числа следующих: сорафениб, сунитиниб, афатиниб, акситиниб, вандетаниб, вемурафениб, иксазомиб, бортезомиб, паклитаксел, доцетаксел, кабазитаксел, винкристин, винбластин, виндезин, винорелбин, недаплатин, лобоплатин, пикоплатин, сатраплатин, цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин.

16. Композиция или фармацевтическая композиция, или набор для применения по любому из п.п. 8-15, где композицию или фармацевтическую композицию применяют вместе по меньшей мере с одним противовирусным лекарственным средством, где предпочтительно, если противовирусное лекарственное средство выбрано из числа следующих: нуклеозид или нуклеотид, и где более предпочтительно, если противовирусное лекарственное средство выбрано из числа следующих: залцитабин, диданозин, ставудин и зидовудин.

17. Композиция или фармацевтическая композиция, или набор для применения по любому из п.п. 8-16, где композиция или фармацевтическую композицию следует вводить перорально два раза в сутки при дозе, составляющей от 10 до 3000 мг при каждом введении, более предпочтительно от

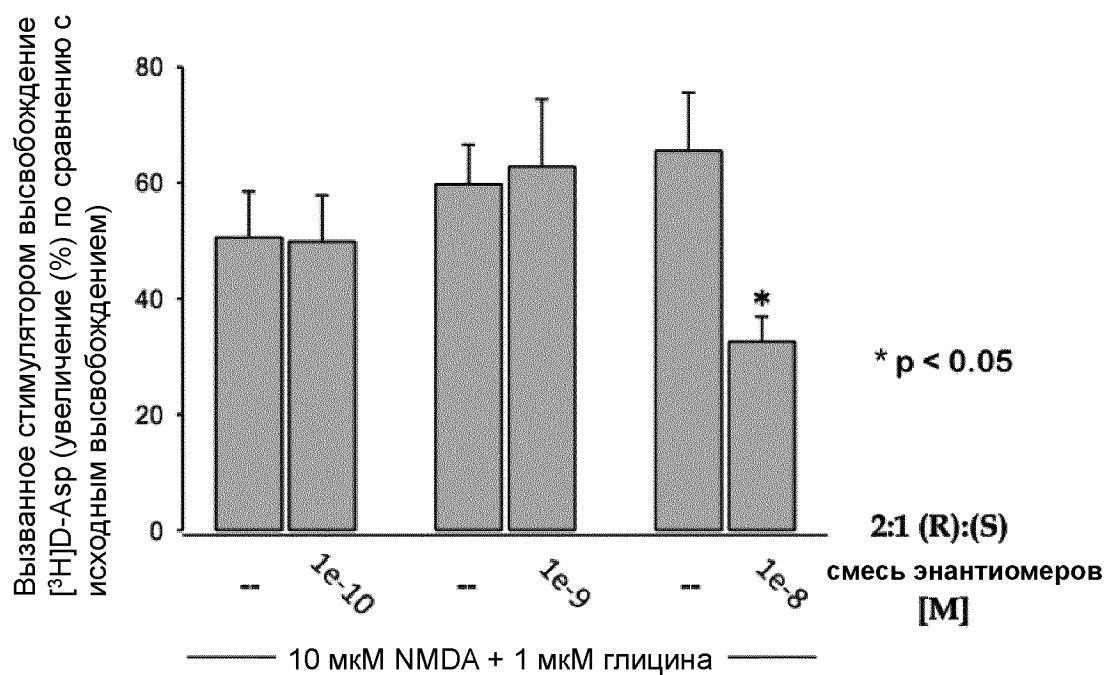
20 до 2000 мг при каждом введении, еще более предпочтительно от 50 до 1000 мг при каждом введении.

5 18. Композиция по любому из п.п. 1-4 или фармацевтическая композиция по п. 5 или набор компонентов по п. 6 для применения в способе улучшения способности к обучению и памяти.

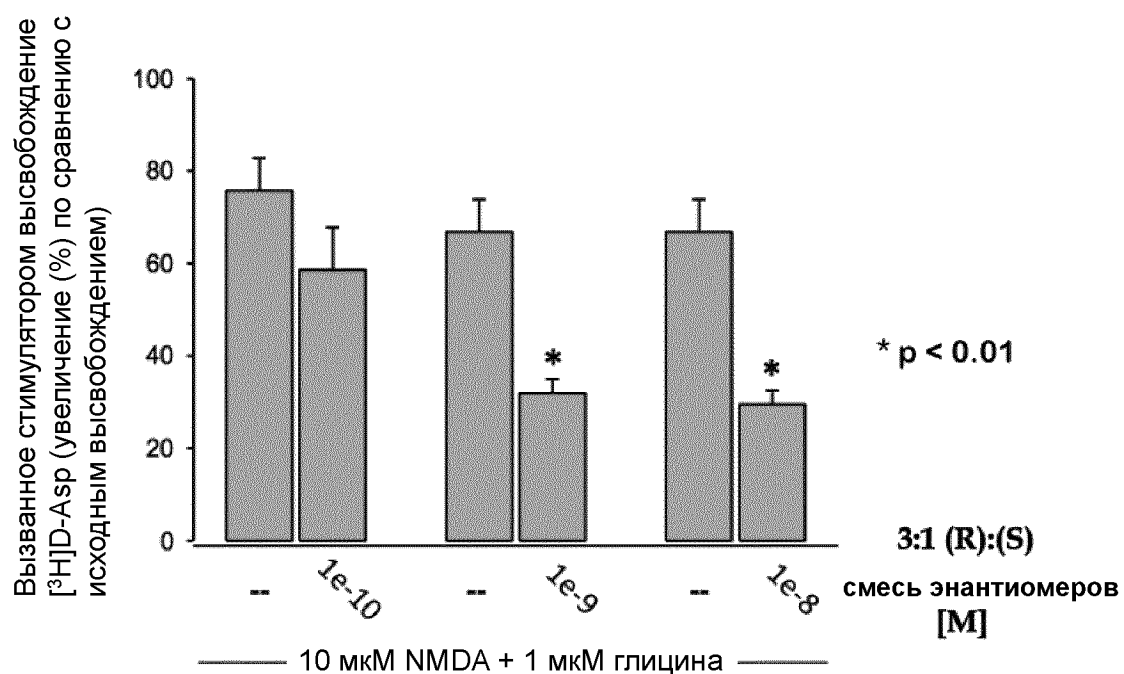
10 19. Способ получения композиции по любому из п.п. 1-4 или фармацевтической композиции по п. 5, включающий объединение (R)-димирацетама (1) и (S)-димирацетама (2), или (R)-димирацетама (1) и рацемата димирацетама.

15 20. Применение (R)-димирацетама (1) и/или (S)-димирацетама (2), и/или рацемата димирацетама для получения композиции по любому из п.п. 1-4 или фармацевтической композиции по п. 5, или набора по п. 6.

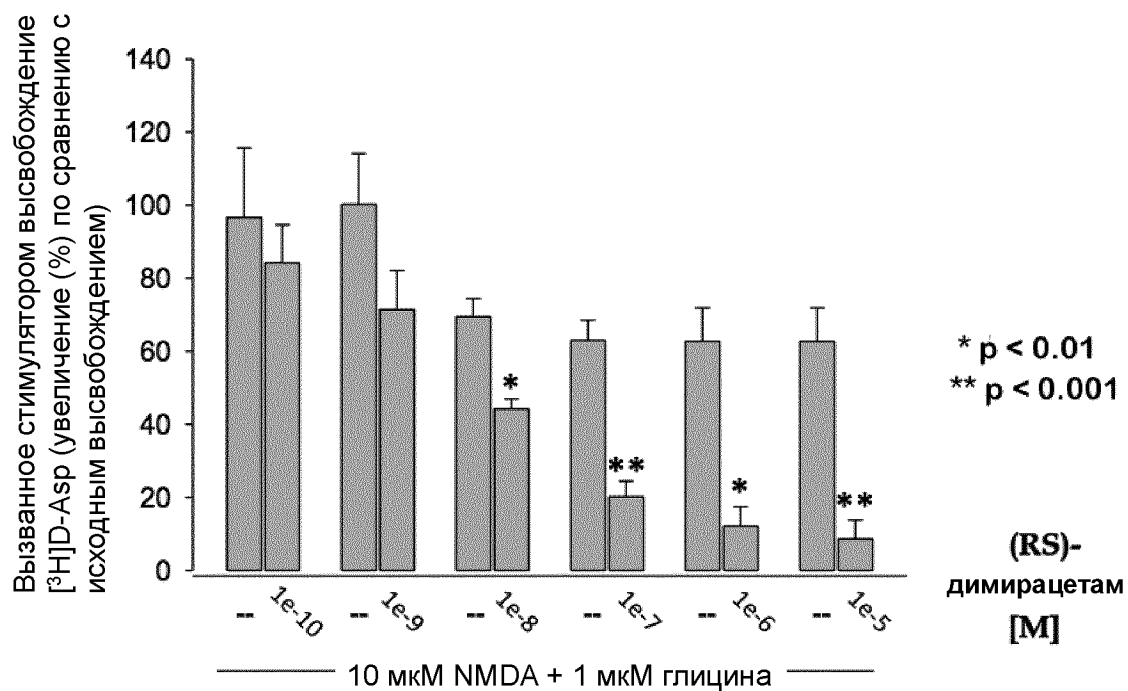
21. Нетерапевтическое применение композиции по любому из п.п. 1-4 для улучшения способности к обучению и памяти у здоровых субъектов.



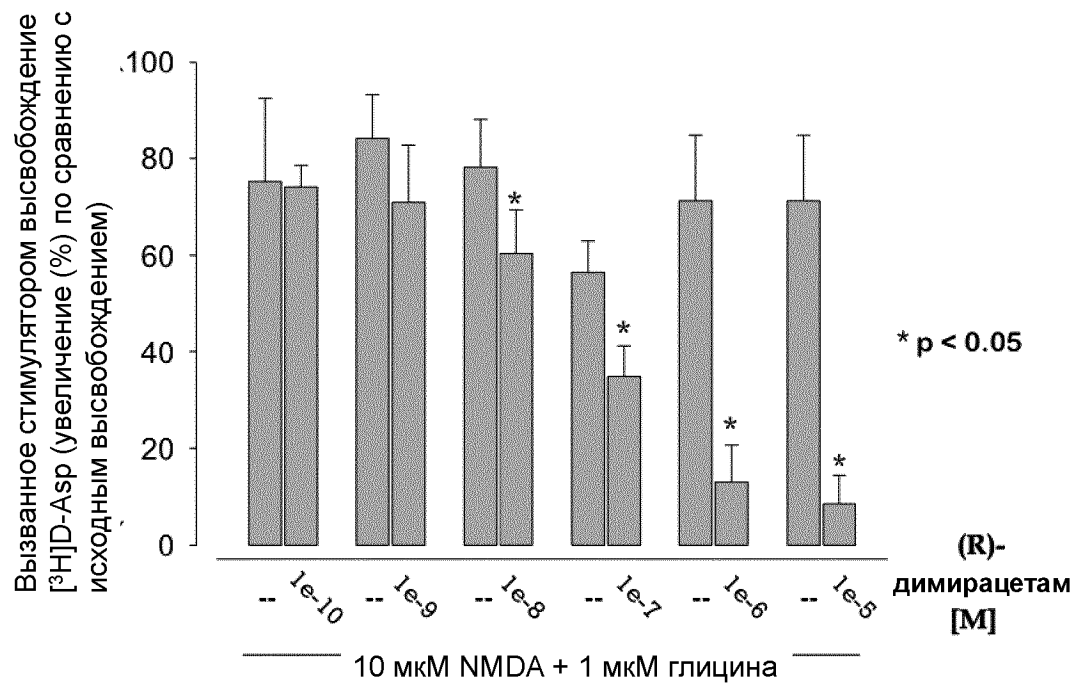
Фиг. 1А



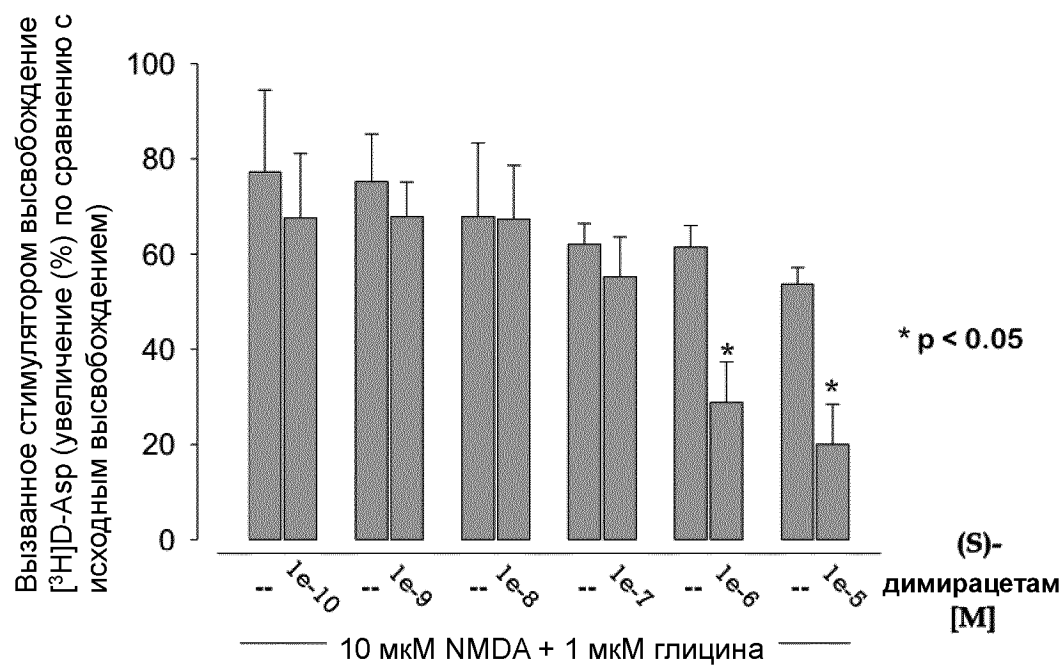
Фиг. 1Б



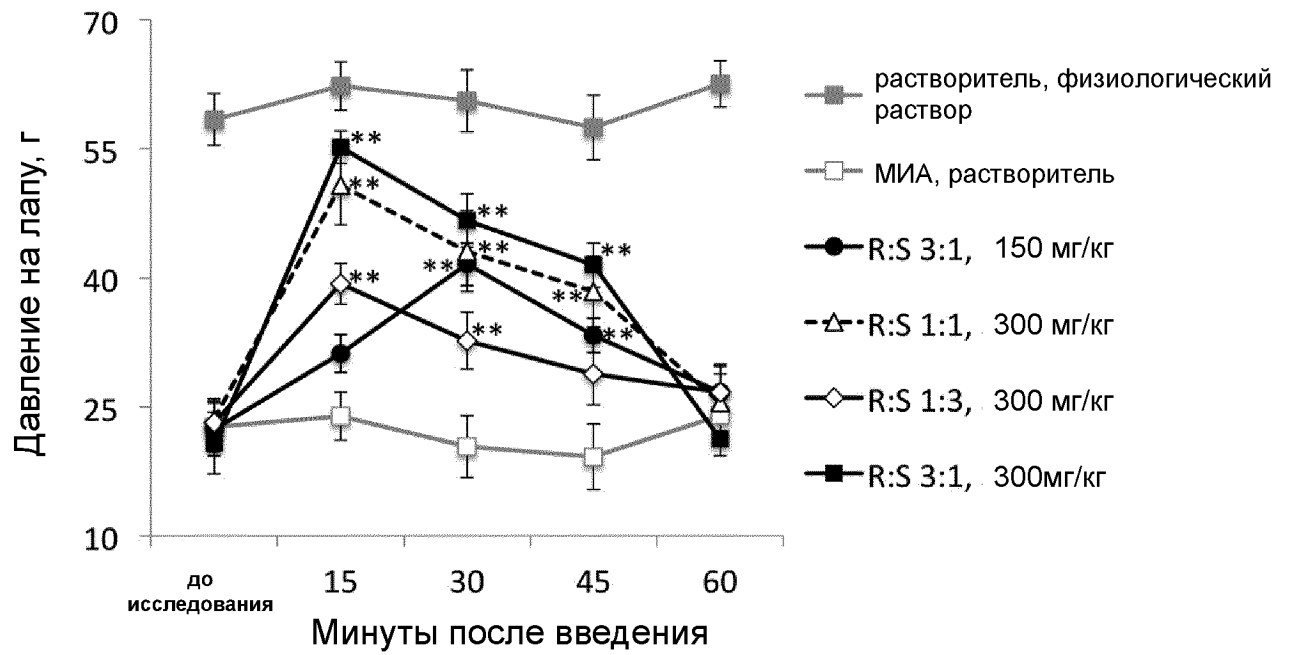
Фиг. 1B



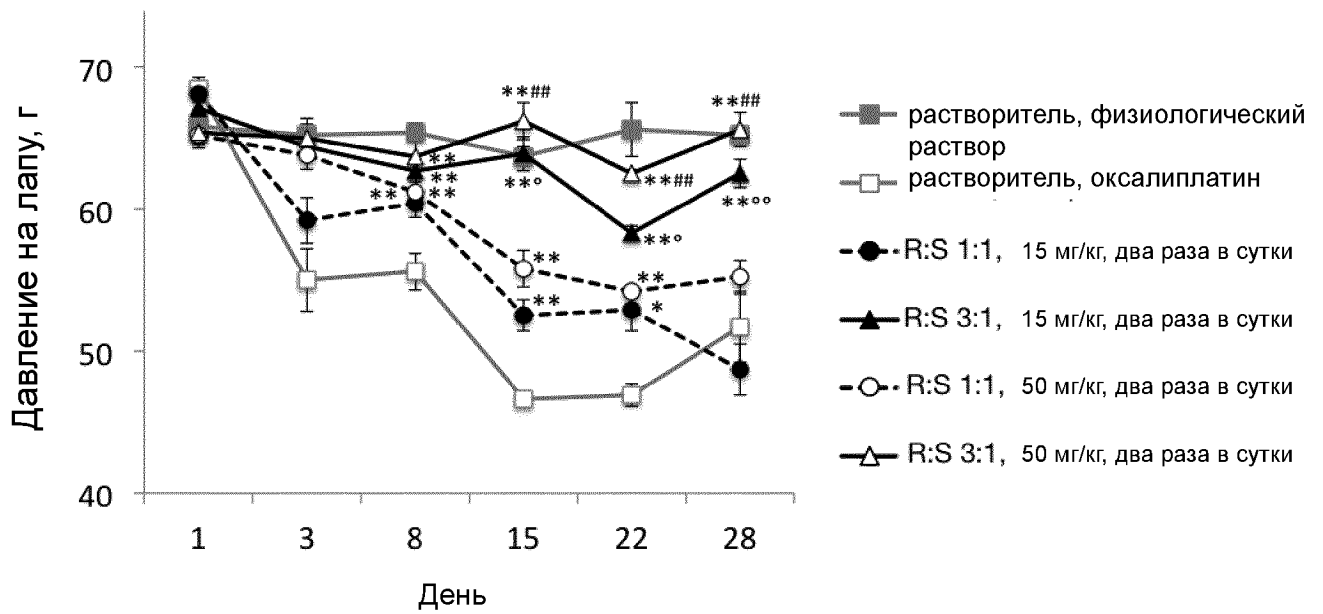
Фиг. 1Г



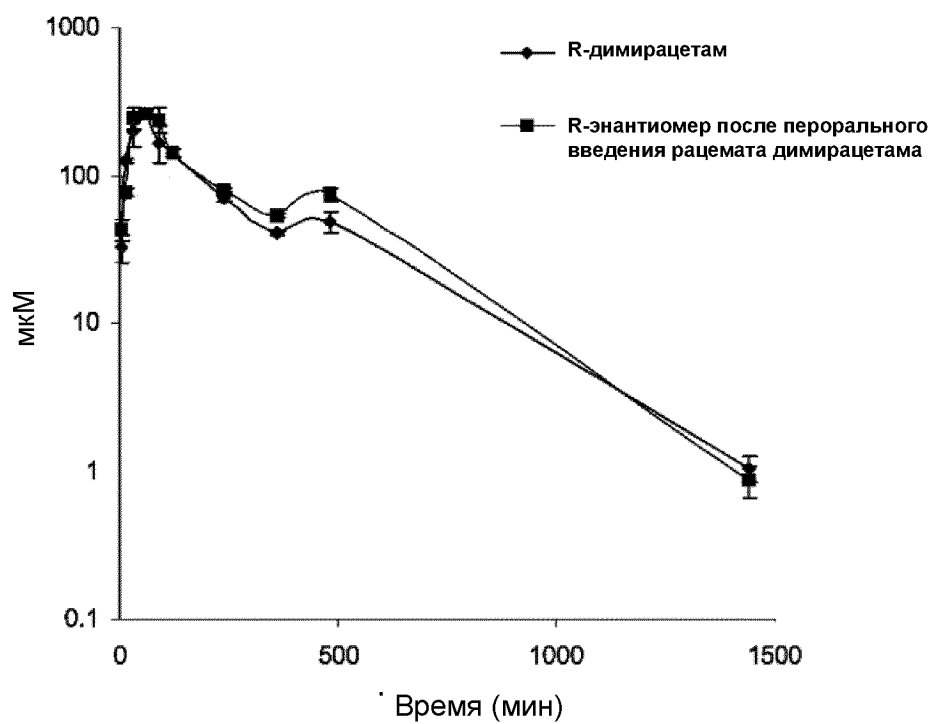
Фиг. 1Д



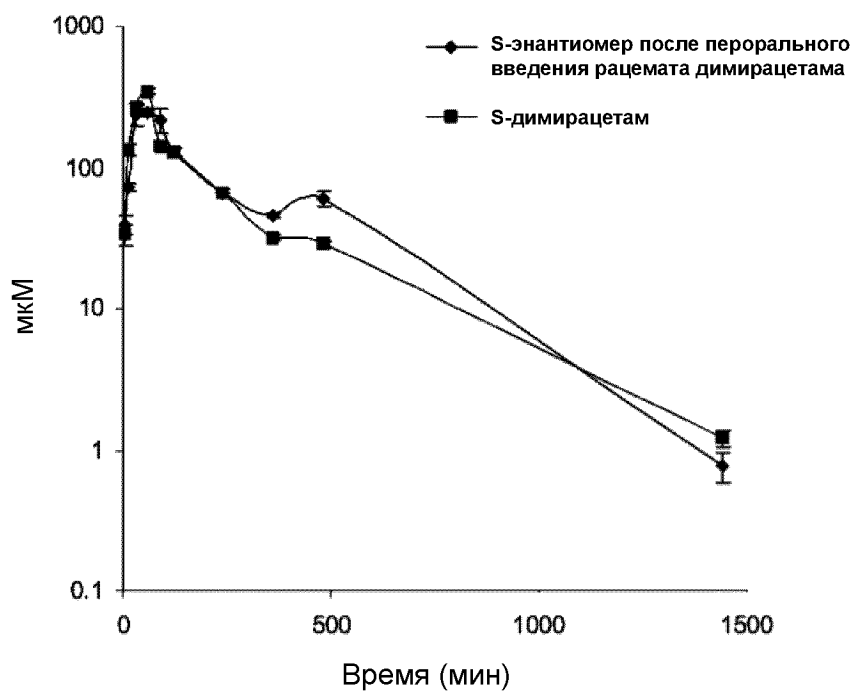
Фиг. 2



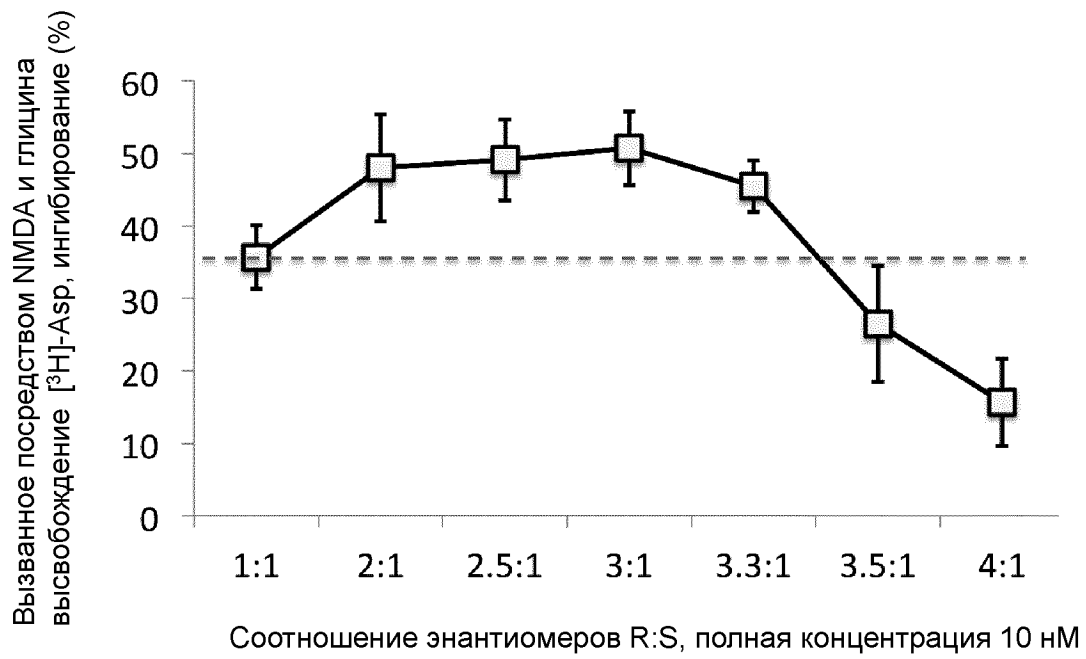
Фиг. 3



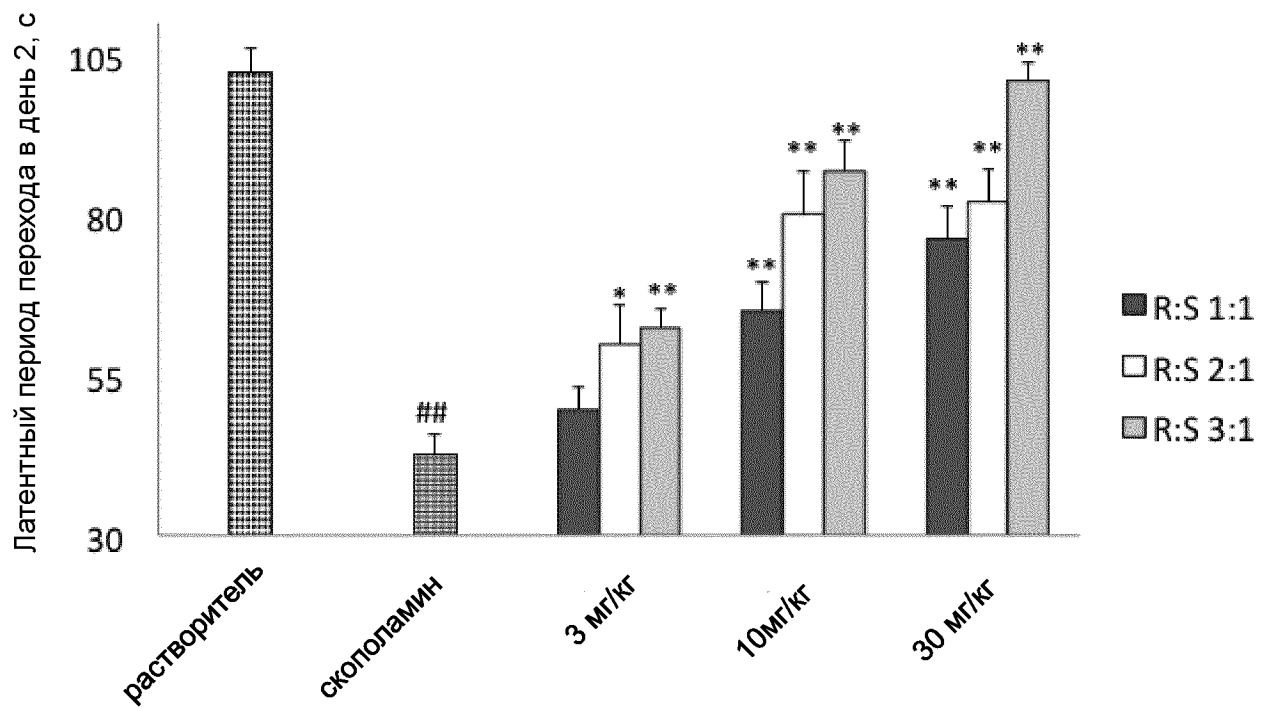
Фиг. 4А



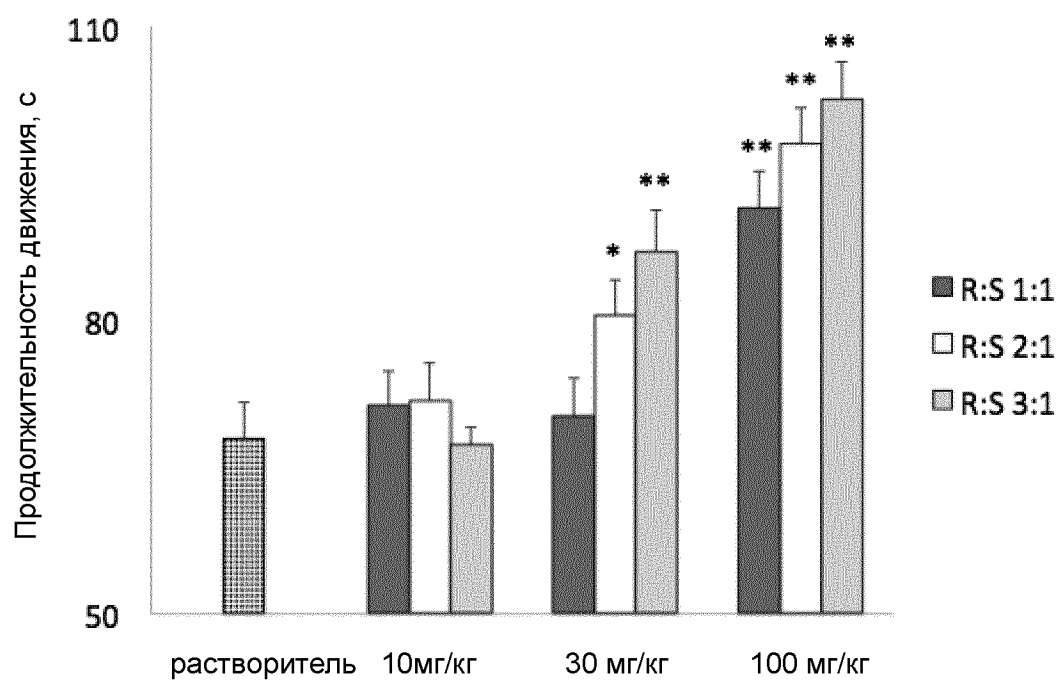
Фиг. 4Б



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7