



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **82645** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**
A61K 31/165
A61P 25/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

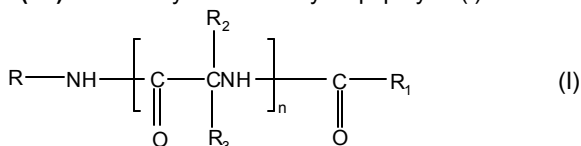
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) НОВЕ ЗАСТОСУВАННЯ СПОЛУКИ З КЛАСУ ПЕПТИДІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БОЛЮ, НЕ ПОВ'ЯЗАНОГО З НЕВРОПАТИЧНИМ ЗАПАЛЕННЯМ

1

- (21) 2003109401
(22) 19.03.2002
(24) 12.05.2008
(86) РСТ/ЕР02/03034, 19.03.2002
(31) 01106891.3
(32) 20.03.2001
(33) ЕР
(46) 12.05.2008, Бюл.№ 9, 2008 р.
(72) ЗЕЛЬВЕ НОРМА
(73) ШВАРЦ ФАРМА АГ
(56) WO A 99/43309 02.09.1999
US A 5,378,729 03.01.1995
(57) 1. Застосування сполуки формули (I)



де

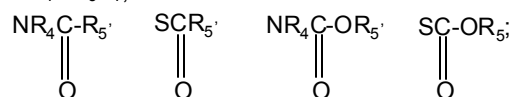
R означає водень, (нижч.)алкіл, (нижч.)алкеніл, (нижч.)алкініл, арил, арил(нижч.)алкіл, гетероцикл, гетероцикл(нижч.)алкіл, (нижч.)алкілгетероцикл, (нижч.)циклоалкіл, (нижч.)циклоалкіл(нижч.)алкіл, і R може бути незаміщений або заміщений принаймні однією групою, яка є акцептором електронів, або групою, яка є донором електронів;
R₁ означає водень або (нижч.)алкіл, (нижч.)алкеніл, (нижч.)алкініл, арил(нижч.)алкіл, арил, гетероцикл(нижч.)алкіл, гетероцикл, (нижч.)циклоалкіл, (нижч.)циклоалкіл(нижч.)алкіл, кожний з яких може бути незаміщений або заміщений групою, яка є донором електронів або акцептором електронів; R₂ і R₃ незалежно один від одного означають водень, (нижч.)алкіл, (нижч.)алкеніл, (нижч.)алкініл, арил(нижч.)алкіл, галоген, гетероцикл, гетероцикл(нижч.)алкіл, (нижч.)алкілгетероцикл, (нижч.)циклоалкіл, (нижч.)циклоалкіл(нижч.)алкіл або Z-Y, де R₂ і R₃ можуть бути незаміщені або заміщені принаймні однією групою, яка є або групою, яка є акцептором електронів, або групою, яка є донором електронів; і де гетероцикл у R₂ і R₃ являє собою фурил, тієніл, піразоліл, піроліл, імідазоліл, індоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, піперидил, піролініл, піперазиніл, хіноліл, триазоліл, тетразоліл,

2

ізохіноліл, бензофурил, бензотієніл, морфолініл, бензоксазоліл, тетрагідрофурил, піраніл, індазоліл, пурініл, індолініл, піразоліндиніл, імідазолініл, імідазоліндиніл, піролідініл, фуразаніл, N-метиліндоліл, метилфурил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, епокси, азиридино, оксетаніл або азетидиніл;

Z означає O, S, S(O)₂, NR₆' або PR₄;

Y означає водень, (нижч.)алкіл, арил, арил(нижч.)алкіл, (нижч.)алкеніл, (нижч.)алкініл, гетероцикл, гетероцикл(нижч.)алкіл, і Y може бути незаміщений або заміщений групою, яка є донором електронів, або групою, яка є акцептором електронів, або ZY разом означають NR₄NR₅R₇, NR₄OR₅, ONR₄R₇, OPR₄R₅, PR₄OR₅, SNR₄R₇, NR₄SR₇, SPR₄R₅, PR₄SR₇, NR₄PR₅R₆ або PR₄NR₅R₇,



R₆' означає водень, (нижч.)алкіл, (нижч.)алкеніл або (нижч.)алкініл, і R₄ може бути незаміщений або заміщений групою, яка є акцептором електронів, або групою, яка є донором електронів;

R₄, R₅ і R₆ незалежно один від одного означають водень, (нижч.)алкіл, арил, арил(нижч.)алкіл, (нижч.)алкеніл або (нижч.)алкініл, де R₄, R₅ і R₆ можуть бути незаміщені або заміщені групою, яка є акцептором електронів, або групою, яка є донором електронів; і

R₇ означає COOR₈, COR₈, водень, (нижч.)алкіл, арил, арил(нижч.)алкіл, (нижч.)алкеніл або (нижч.)алкініл, де R₇ може бути незаміщений або заміщений групою, яка є акцептором електронів, або групою, яка є донором електронів;

R₈ означає водень або (нижч.)алкіл або арил(нижч.)алкіл, і арильна або алкільна група може бути незаміщена або заміщена групою, яка є акцептором електронів, або групою, яка є донором електронів;

i n означає 1-4; і a означає 1-3,

за умови, що зазначена сполука формули (I) не являє собою N-ацетил,N'-бензилглїцинамід, або її фармацевтично прийнятної солі,

C2
(13)

82645
(11)

UA
(19)

для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для лікування різних типів і симптомів гострого і хронічного болю, насамперед болю, не пов'язаного з невропатичним запаленням, у ссавців.

2. Застосування сполуки за п. 1, де один з R_2 і R_3 означає водень.

3. Застосування сполуки за п. 1, де n означає 1.

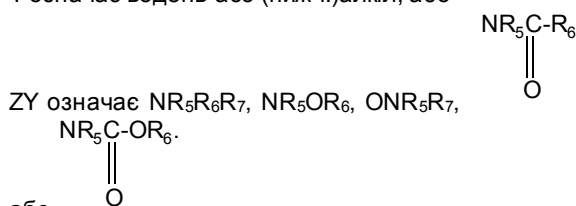
4. Застосування сполуки за п. 1, де один з R_2 і R_3 означає водень і n означає 1.

5. Застосування сполуки за п. 1, де R означає арил(нижч.)алкіл і R_1 означає (нижч.)алкіл.

6. Застосування сполуки за п. 1, де R_2 і R_3 незалежно один від одного означають водень, (нижч.)алкіл або ZY ;

Z означає O , NR_4 або PR_4 ;

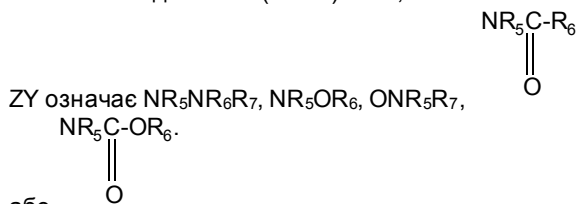
Y означає водень або (нижч.)алкіл, або



7. Застосування сполуки за п. 4, де R_2 і R_3 незалежно один від одного означають водень, (нижч.)алкіл або ZY ;

Z означає O , NR_4 або PR_4 ;

Y означає водень або (нижч.)алкіл;



8. Застосування сполуки за п. 4, де R_2 означає водень і R_3 означає (нижч.)алкіл, який може бути незаміщений групою, яка є донором електронів, або групою, яка є акцептором електронів, NR_4OR_5 або ONR_4R_7 .

9. Застосування сполуки за п. 4, де R_3 означає (нижч.)алкіл, який може бути незаміщений або заміщений гідрокси- або (нижч.)алкоксигрупою, NR_4OR_6 або ONR_4R_7 , де R_5 і R_7 незалежно один від одного означають водень або (нижч.)алкіл, R означає арил(нижч.)алкіл, причому, арильна група може бути незаміщена або заміщена групою, яка є акцептором електронів, і R_1 означає (нижч.)алкіл.

10. Застосування сполуки за п. 9, де арил являє собою феніл.

11. Застосування сполуки за п. 9, де арил являє собою феніл і може бути незаміщений або заміщений галогеном.

12. Застосування сполуки за п. 1, де сполука являє собою

(R)-2-ацетамід- N -бензил-3-метоксипропіонамід;
О-метил- N -ацетил- D -серин-мета-фторбензиламід;
О-метил- N -ацетил- D -серин-пара-фторбензиламід;
 N -ацетил- D -фенілгліцинбензиламід;
бензиламід D -1,2-(N , O -диметилгідроксиламіно)-2-ацетамідоцтової кислоти;

бензиламід D -1,2-(O -метилгідроксиламіно)-2-ацетамідоцтової кислоти.

13. Застосування сполуки за п. 1, де біль являє собою біль, не пов'язаний з невропатичним запаленням.

14. Застосування сполуки за п. 9, де біль являє собою біль, не пов'язаний з невропатичним запаленням.

15. Застосування сполуки за п. 1, де біль являє собою гострий біль.

16. Застосування сполуки за п. 1, де біль являє собою хронічний біль.

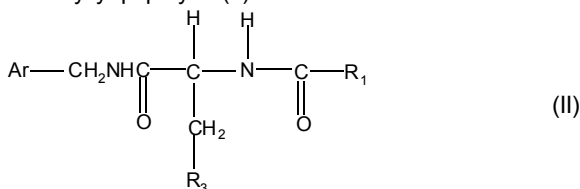
17. Застосування сполуки за п. 1, де біль являє собою хронічний запальний біль.

18. Застосування сполуки за п. 1, де біль являє собою біль, пов'язаний з ревматоїдним артритом.

19. Застосування сполуки за п. 1, де біль являє собою біль, пов'язаний із вторинним запальним остеоартритом.

20. Застосування сполуки за п. 1, де біль являє собою неноцицептивний біль.

21. Застосування сполуки за п. 1, яка являє собою сполуку формули (II)



де

Ar означає феніл, який може бути незаміщений або заміщений принаймні однією галогрупою;

R_3 означає (нижч.)алкоксигрупу, яка містить 1-3 атоми вуглецю, і R_1 означає (нижч.)алкіл, який містить 1-3 атоми вуглецю,

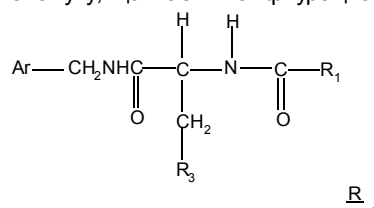
або її фармацевтично прийнятної солі для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для лікування гострого і хронічного болю, насамперед болю, не пов'язаного з невропатичним запаленням.

22. Застосування сполуки за п. 21, де Ar означає незаміщений феніл, для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для лікування болю, не пов'язаного з невропатичним запаленням.

23. Застосування сполуки за п. 21, де галоген означає фтор, для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для лікування болю, не пов'язаного з невропатичним запаленням.

24. Застосування сполуки будь-яким з п. 21 або 22, де R_3 означає алкоксигрупу, яка містить 1-3 атоми вуглецю, і Ar означає незаміщений феніл, для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для лікування болю, не пов'язаного з невропатичним запаленням.

25. Застосування сполуки за п. 1, яка являє собою сполуку, що має R -конфігурацію, формули



де

Ag означає феніл, який може бути незаміщений або заміщений принаймні однією галогурпою;

R₃ означає (нижч.)алкоксигрупу, яка містить 1-3 атоми вуглецю, і R₁ означає метил, або її фармацевтично прийнятної солі для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для лікування болю, не пов'язаного з невропатичним запаленням.

26. Застосування сполуки за п. 25, яка являє собою практично чистий енантіомер, для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для лікування болю, не пов'язаного з невропатичним запаленням.

27. Застосування сполуки за п. 25 або 26, де Ag означає незаміщений феніл, для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для лікування болю, не пов'язаного з невропатичним запаленням.

28. Застосування сполуки за будь-яким з п. 25 або 26, де галоген означає фтор, для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для лікування болю, не пов'язаного з невропатичним запаленням.

29. Застосування сполуки за пп. 25-27, де R₃ означає алкоксигрупу, яка містить 1-3 атоми вуглецю, і Ag означає незаміщений феніл, для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для лікування болю, не пов'язаного з невропатичним запаленням.

30. Застосування сполуки за п. 1, яка являє собою (R)-2-ацетамідо-N-бензил-3-метоксипропіонамід або його фармацевтично прийнятної солі для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для лікування болю, не пов'язаного з невропатичним запаленням, у ссавців.

31. Застосування сполуки за п. 1, яка являє собою (R)-2-ацетамідо-N-бензил-3-метоксипропіонамід або його фармацевтично прийнятної солі для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для лікування хронічного запального болю у ссавців.

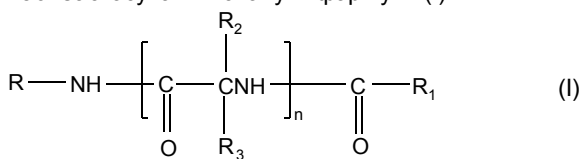
32. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за п. 31 для лікування болю, пов'язаного з ревматоїдним артритом.

33. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за п. 31 для лікування болю, пов'язаного з вторинним запальним остеоартритом.

34. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 30-33, яка являє собою практично чистий енантіомер, для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для лікування болю, не пов'язаного з невропатичним запаленням, у ссавців.

35. Застосування сполуки за будь-яким попереднім пунктом для приготування фармацевтичної композиції, яка забезпечує введення аж до 100 мг сполуки на кілограм ваги тіла на добу.

36. Застосування сполуки формули (I)



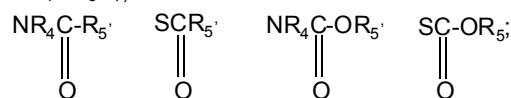
де

R означає водень, (нижч.)алкіл, (нижч.)алкеніл, (нижч.)алкініл, арил, арил(нижч.)алкіл, гетероцикл, гетероцикл(нижч.)алкіл, (нижч.)алкілгетероцикл, (нижч.)циклоалкіл, (нижч.)циклоалкіл(нижч.)алкіл, і R може бути незаміщений або заміщений принаймні однією групою, яка є акцептором електронів, або групою, яка є донором електронів;

R₁ означає водень або (нижч.)алкіл, (нижч.)алкеніл, (нижч.)алкініл, арил(нижч.)алкіл, арил, гетероцикл(нижч.)алкіл, гетероцикл, (нижч.)циклоалкіл, (нижч.)циклоалкіл(нижч.)алкіл, кожний з яких може бути незаміщений або заміщений групою, яка є донором електронів або акцептором електронів; R₂ і R₃ незалежно один від одного означають водень, (нижч.)алкіл, (нижч.)алкеніл, (нижч.)алкініл, арил(нижч.)алкіл, алкоген, гетероцикл, гетероцикл(нижч.)алкіл, (нижч.)алкілгетероцикл, (нижч.)циклоалкіл, (нижч.)циклоалкіл(нижч.)алкіл або Z-Y, де R₂ і R₃ можуть бути незаміщені або заміщені принаймні однією групою, яка є або групою, яка є акцептором електронів, або групою, яка є донором електронів; і де гетероцикл у R₂ і R₃ представляє собою фурил, тієніл, піразоліл, піроліл, імідазоліл, індоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, піперидил, піролініл, піперазиніл, хіноліл, триазоліл, тетразоліл, ізохіноліл, бензофурил, бензотієніл, морфолініл, бензоксазоліл, тетрагідрофурил, піраніл, індазоліл, пуриніл, індолініл, піразоліндиніл, імідазолініл, імідазоліндиніл, піролідініл, фуразаніл, N-метиліндоліл, метилфурил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, епокси, азиридино, оксетаніл або азетидиніл;

Z означає O, S, S(O)₂, NR₆' або PR₄;

Y означає водень, (нижч.)алкіл, арил, арил(нижч.)алкіл, (нижч.)алкеніл, (нижч.)алкініл, гетероцикл, гетероцикл(нижч.)алкіл, і Y може бути незаміщений або заміщений групою, яка є донором електронів, або групою, яка є акцептором електронів, або ZY разом означають NR₄NR₅R₇, NR₄OR₅, ONR₄R₇, OPR₄R₅, PR₄OR₅, SNR₄R₇, NR₄SR₇, SPR₄R₅, PR₄SR₇, NR₄PR₅R₆ або PR₄NR₅R₇,



R₆' означає водень, (нижч.)алкіл, (нижч.)алкеніл або (нижч.)алкініл, і R₄ може бути незаміщений або заміщений групою, яка є акцептором електронів, або групою, яка є донором електронів;

R₄, R₅ і R₆ незалежно один від одного означають водень, (нижч.)алкіл, арил, арил(нижч.)алкіл, (нижч.)алкеніл або (нижч.)алкініл, де R₄, R₅ і R₆ можуть бути незаміщені або заміщені групою, яка є акцептором електронів, або групою, яка є донором електронів; і

R₇ означає COOR₈, COR₈, водень, (нижч.)алкіл, арил, арил(нижч.)алкіл, (нижч.)алкеніл або (нижч.)алкініл, де R₇ може бути незаміщений або заміщений групою, яка є акцептором електронів, або групою, яка є донором електронів;

R₈ означає водень або (нижч.)алкіл або арил(нижч.)алкіл, і арильна або алкільна група може бути незаміщена або заміщена групою, яка є

акцептором електронів, або групою, яка є донором електронів;

i n означає 1-4; i a означає 1-3,

або її фармацевтично прийнятної солі, для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для лікування різних типів і симптомів гострого болю, насамперед болю, не пов'язаного з невропатичним запаленням, у ссавців.

37. Застосування сполуки за п. 36, де один з R₂ і R₃ означає водень.

38. Застосування сполуки за п. 36, де n означає 1.

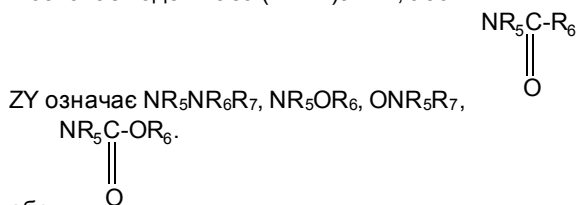
39. Застосування сполуки за п. 36, де один з R₂ і R₃ означає водень і n означає 1.

40. Застосування сполуки за п. 36, де R означає арил(нижч.)алкіл і R₁ означає (нижч.)алкіл.

41. Застосування сполуки за п. 36, де R₂ і R₃ незалежно один від одного означають водень, (нижч.)алкіл або ZY;

Z означає O, NR₄ або PR₄;

Y означає водень або (нижч.)алкіл, або

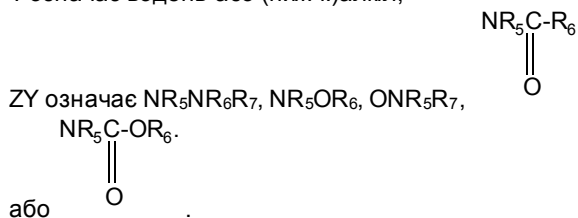


або

42. Застосування сполуки за п. 39, де R₂ і R₃ незалежно один від одного означають водень, (нижч.)алкіл або ZY;

Z означає O, NR₄ або PR₄;

Y означає водень або (нижч.)алкіл;



або

43. Застосування сполуки за п. 39, де R₂ означає водень і R₃ означає (нижч.)алкіл, який може бути незаміщений групою, яка є донором електронів, або групою, яка є акцептором електронів, NR₄OR₅ або ONR₄R₇.

44. Застосування сполуки за п. 39, де R₃ означає (нижч.)алкіл, який може бути незаміщений або заміщений гідрокси- або (нижч.)алкоксигрупою, NR₄OR₆ або ONR₄R₇, де R₅ і R₇ незалежно один від одного означають водень або (нижч.)алкіл, R означає арил(нижч.)алкіл, причому арильна група може бути незаміщена або заміщена групою, яка є акцептором електронів, і R₁ означає (нижч.)алкіл.

45. Застосування сполуки за п. 44, де арил являє собою феніл.

46. Застосування сполуки за п. 44, де арил являє собою феніл і може бути незаміщений або заміщений галогеном.

47. Застосування сполуки за п. 36, де сполука являє собою

(R)-2-ацетамід-N-бензил-3-метоксипропіонамід;
O-метил-N-ацетил-D-серин-мета-фторбензиламід;
O-метил-N-ацетил-D-серин-пара-фторбензиламід;
N-ацетил-D-фенілгліцинбензиламід;
бензиламід D-1,2-(N,O-диметилгідроксиламіно)-2-ацетамідоцтової кислоти;
бензиламід D-1,2-(O-метилгідроксиламіно)-2-ацетамідооцтової кислоти.

48. Застосування сполуки за п. 36, де біль являє собою біль, не пов'язаний з невропатичним запаленням.

49. Застосування сполуки за п. 44, де біль являє собою біль, не пов'язаний з невропатичним запаленням.

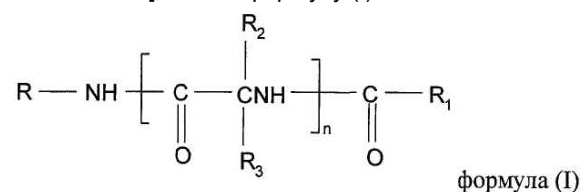
50. Застосування сполуки за п. 36, де біль, пов'язаний з ревматоїдним артритом.

51. Застосування сполуки за п. 36, де біль являє собою біль, пов'язаний із вторинним запальним остеоартритом.

52. Застосування сполуки за п. 36, де біль являє собою неноцицептивний біль.

Даний винахід стосується нового застосування сполуки з класу пептидів для лікування різних типів і симптомів гострого і хронічного болю, насамперед, болю, не пов'язаного з невропатичним запаленням.

Відомо, що деякі пептиди мають активність у відношенні центральної нервової системи (ЦНС) і їх застосовують для лікування епілепсії й інших порушень ЦНС. Ці пептиди, описані в [патенті US No. 5378729], мають формулу (I):



формула (I)

де

R означає водень, (нижч.)алкіл, (нижч.)алкеніл, (нижч.)алкініл, арил, арил(нижч.)алкіл, гетероцикл, гетероцикл(нижч.)алкіл, (нижч.)алкілгетероцикл, (нижч.)циклоалкіл, (нижч.)циклоалкіл(нижч.)алкіл, і R може бути незаміщений або заміщений принаймні однією групою, яка є або групою, яка є акцептором електронів, або групою, яка є донором електронів;

R₁ означає водень або (нижч.)алкіл, (нижч.)алкеніл, (нижч.)алкініл, арил(нижч.)алкіл, арил, гетероцикл(нижч.)алкіл, гетероцикл, (нижч.)циклоалкіл, (нижч.)циклоалкіл(нижч.)алкіл, кожний з яких може бути незаміщений або заміщений принаймні однією групою, яка є донором електронів, або групою, яка є акцептором електронів; і

R₂ і R₃ кожен незалежно один від одного означає водень, (нижч.)алкіл, (нижч.)алкеніл, (нижч.)алкініл, арил(нижч.)алкіл, арил, гетероцикл,

гетероцикл(нижч.)алкіл, (нижч.)алкілгетероцикл, (нижч.)циклоалкіл, (нижч.)циклоалкіл(нижч.)алкіл, або Z-Y, де R₂ і R₃ можуть бути незаміщені або заміщені принаймні однією групою, яка є акцептором електронів, або групою, яка є донором електронів;

Z означає O, S, S(O)₂, NR₄, PR₄ або хімічний зв'язок;

Y означає водень, (нижч.)алкіл, арил, арил(нижч.)алкіл, (нижч.)алкеніл, (нижч.)алкініл, галоген, гетероцикл, гетероцикл(нижч.)алкіл, і Y може бути незаміщений або заміщений групою, яка є донором електронів, або групою, яка є акцептором електронів; за умови, що коли Y означає галоген, Z означає хімічний зв'язок, або

ZY разом означають NR₄NR₅R₇, NR₄OR₅, ONR₄R₇, OPR₄R₅, PR₄OR₅, SNR₄R₇, NR₄SR₇, SPR₄R₅ або PR₄SR₇, NR₄PR₅R₆ або PR₄NR₅R₇,



R₄, R₅ і R₆ незалежно один від одного означають водень, (нижч.)алкіл, арил, арил(нижч.)алкіл, (нижч.)алкеніл або (нижч.)алкініл, де R₄, R₅ і R₆ можуть бути незаміщені або заміщені групою, яка є акцептором електронів, або групою, яка є донором електронів; і

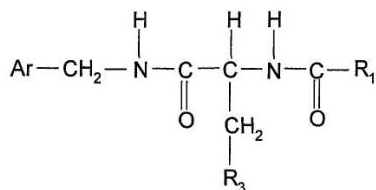
R₇ означає R₆ або COOR₈ або COR₈;

R₈ означає водень або (нижч.)алкіл або арил(нижч.)алкіл, причому, арильна або алкільна група може бути незаміщена або заміщена групою, яка є акцептором електронів, або групою, яка є донором електронів; і

n означає 1-4; і

a означає 1-3.

У [патенті US No. 5773475] описані також інші сполуки, які можна застосовувати для лікування порушень ЦНС. Ці сполуки являють собою N-бензил-2-аміно-3-метоксипропіонаміди формули (II):



формула (II)

де

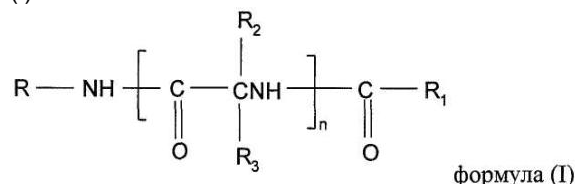
Ar означає арил, який може бути незаміщений або заміщений галогеном; R₃ означає (нижч.)алкокси; і R₁ означає (нижч.)алкіл, насамперед, метил.

Вказані патенти включені в даний опис як посилання. Однак у жодному з цих патентів не описане застосування вказаних сполук як специфічних анальгетиків для лікування гострого і хронічного болю, насамперед, ревматичного запального болю. Зокрема, не описані антиноцицептивний профіль і властивості сполук цього класу.

Таким чином, даний винахід стосується нового застосування сполуки формули (I) і/або формули (II), яка має антиноцицептивні властивості, для лікування різних типів і симптомів гострого і хронічного болю, насамперед, болю, не пов'язаного з невропатичним запаленням.

Зокрема, даний винахід стосується застосування сполук формул (I) і/або (II) для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для лікування різних типів і симптомів гострого і хронічного болю, насамперед, болю, не пов'язаного з невропатичним запаленням. Цей біль включає хронічний запальний біль, наприклад, біль, пов'язаний з ревматоїдним артритом, і/або біль, пов'язаний із вторинним запальним остеоартритом.

Сполука за винаходом має загальну формулу (I)



де

R означає водень, (нижч.)алкіл, (нижч.)алкеніл, (нижч.)алкініл, арил, арил(нижч.)алкіл, гетероцикл, гетероцикл(нижч.)алкіл, (нижч.)алкілгетероцикл, (нижч.)циклоалкіл, (нижч.)циклоалкіл(нижч.)алкіл, і R може бути незаміщений або заміщений принаймні однією групою, яка є акцептором електронів, або групою, яка є донором електронів;

R₁ означає водень або (нижч.)алкіл, (нижч.)алкеніл, (нижч.)алкініл, арил(нижч.)алкіл, арил, гетероцикл(нижч.)алкіл, гетероцикл, (нижч.)циклоалкіл, (нижч.)циклоалкіл(нижч.)алкіл, кожний з яких може бути незаміщений або заміщений групою, яка є донором електронів, або групою, яка є акцептором електронів;

i

R₂ і R₃ незалежно один від одного означають водень, (нижч.)алкіл, (нижч.)алкеніл, (нижч.)алкініл, арил(нижч.)алкіл, арил, гетероцикл, гетероцикл(нижч.)алкіл, (нижч.)алкілгетероцикл, (нижч.)циклоалкіл, (нижч.)циклоалкіл(нижч.)алкіл або Z-Y, де R₂ і R₃ можуть бути незаміщені або заміщені принаймні однією групою, яка є акцептором електронів, або групою, яка є донором електронів;

Z означає O, S, S(O)₂, NR₄, PR₄ або хімічний зв'язок;

Y означає водень, (нижч.)алкіл, арил, арил(нижч.)алкіл, (нижч.)алкеніл, (нижч.)алкініл, галоген, гетероцикл, гетероцикл(нижч.)алкіл, (нижч.)алкіл, і Y може бути незаміщений або заміщений групою, яка є донором електронів, або групою, яка є акцептором електронів, за умови, що коли Y означає галоген, Z означає хімічний зв'язок,

ZY разом означають NR₄NR₅R₇, NR₄OR₅, ONR₄R₇, OPR₄R₅, PR₄OR₅, SNR₄R₇, NR₄SR₇, SPR₄R₅ або PR₄SR₇, NR₄PR₅R₆ або PR₄NR₅R₇,



R₄, R₅ і R₆ незалежно один від одного означають водень, (нижч.)алкіл, арил, арил(нижч.)алкіл, (нижч.)алкеніл або (нижч.)алкініл, де R₄, R₅ і R₆ можуть бути незаміщені або заміщені групою, яка є акцептором електронів, або групою, яка є донором електронів;

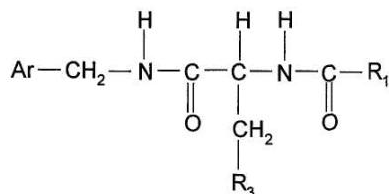
R_7 незалежно означає R_6 або COOR_8 або COR_8 ;

R_8 означає водень або (нижч.)алкіл або арил(нижч.)алкіл, і арильна або алкільна група може бути незаміщена або заміщена групою, яка є акцептором електронів, або групою, яка є донором електронів; і

n означає 1-4; і

a означає 1-3.

Крім того, сполуки за винаходом мають загальну формулу (II)



формула (II)

де

Ar означає арил, який може бути незаміщений або заміщений галогеном; R_3

означає (нижч.)алкокси; і R_1 означає (нижч.)алкіл, насамперед, метил.

Даний винахід стосується також приготування фармацевтичних композицій, які містять сполуку формули (I) і/або формули (II), які можна застосовувати для лікування ревматичного запального болю.

Як вказано вище, сполуки формули I можна застосовувати для лікування болю, зокрема болю, не пов'язаного з невропатичним запаленням. Цей тип болю включає хронічний запальний біль, наприклад, біль, пов'язаний з ревматоїдним артритом, і/або біль, пов'язаний із вторинним запальним остеоартритом. Сполуки мають антиноцицептивну ефективність.

Вказані сполуки описані в [патенті US No. 5378729], зміст якого включений в даний опис як посилання.

У контексті даного опису поняття «алкільні» групи при його використанні індивідуально або в сполученні з іншими групами означає (нижч.)алкіл, який містить від 1 до 6 атомів вуглецю, який може мати прямий або розгалужений ланцюг. Ці групи включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, трет-бутил, аміл, гексил і т.п.

«Арил(нижч.)алкільні» групи включають, наприклад, бензил, фенетил, фенпропіл, фенізопропіл, фенбутил, дифенілметил, 1,1-дифенілетил, 1,2-дифенілетил і т.п.

Поняття «арил» при його використанні індивідуально або в сполученні з іншими групами означає ароматичну групу, яка містить від 6 до 18 кільцевих атомів вуглецю й аж до 25 атомів вуглецю, і включає багатоядерні ароматичні сполуки. Ці арильні групи можуть бути моноциклічними, біциклічними, трициклічними або поліциклічними і являти собою сконденсовані кільця. Під багатоядерними ароматичними сполуками в контексті даного опису розуміють біциклічні і трициклічні сконденсовані ароматичні системи, які містять від 10-18 кільцевих атомів вуглецю аж до 25 атомів вуглецю. Арильна група включає феніл і багатоядерні аромати-

чні сполуки, наприклад, нафтил, антраценіл, фенанантренил, азуленіл і т.п. Арильна група включає також групи типу ферроцієнілу.

«(Нижч.)алкеніл» означає алкенільну групу, яка містить від 2 до 6 атомів вуглецю і принаймні один подвійний зв'язок.

Ці групи можуть мати прямий або розгалужений ланцюг і можуть знаходитися в Z- або E-формі. Такі групи включають вініл, пропеніл, 1-бутеніл, ізобутеніл, 2-бутеніл, 1-пентеніл, (Z)-2-пентеніл, (E)-2-пентеніл, (Z)-4-метил-2-пентеніл, (E)-4-метил-2-пентеніл, пентадієніл, наприклад, 1, 3- або 2,4-пентадієніл і т.п.

Поняття «(нижч.)алкініл» означає алкінільну групу, яка містить 2-6 атомів вуглецю, і може мати прямий або розгалужений ланцюг. Воно включає такі групи, як етиніл, пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 1-пентиніл, 2-пентиніл, 3-метил-1-пентиніл, 3-пентиніл, 1-гексиніл, 2-гексиніл, 3-гексиніл і т.п.

Поняття «(нижч.)циклоалкіл» при його використанні індивідуально або в сполученні з іншими групами означає циклоалкільну групу, яка містить від 3 до 18 кільцевих атомів вуглецю й аж до 25 атомів вуглецю. Циклоалкільні групи можуть бути моноциклічними, біциклічними, трициклічними або поліциклічними і являти собою сконденсовані кільця. Циклоалкільна група може бути повністю насиченою або частково насиченою. Приклади включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил, циклогексеніл, циклопентеніл, циклооктеніл, циклогептеніл, декалініл, гідроінданіл, інданіл, фенхіл, піненіл, адамантил і т.п. Циклоалкіл включає цис- або транс-форми. Крім того, у зв'язаних містках біциклічних системах замісники можуть знаходитися або в ендо-, або в екзо-положенні.

Поняття «електрон, який відтягає (акцептор), і електрон, який віддає (донор)» стосується відповідно здатності замісника відтягати або віддавати електрони водню, якщо атом водень знаходиться в такому ж положенні в молекулі. Ці поняття добре відомі фахівцю в даній галузі й описані в [Advanced Organic Chemistry, ред. J. March, вид. John Wiley & Sons, New York, NY, стор. 16-18 (1985)], і цей зміст включений у даний опис як посилання. Групи-акцептори електронів включають галогени, такі як бром, фтор, хлор, йод і т.п.; а також нітро, карбокси, (нижч.)алкеніл, (нижч.)алкініл, форміл, карбоксамідо, арил, четвертинний амоній, трифторметил, арил(нижч.)алканол, карбалкокси і т.п. Групи-донори електронів включають такі групи, як гідрокси, (нижч.)алкокси, у тому числі метокси, етокси і т.п.; (нижч.)алкіл, такий як метил, етил і т.п.; аміно, (нижч.)алкіламіно, ди((нижч.)алкіл)аміно, арилокси, наприклад, фенокси, меркапто, (нижч.)алкілтіо, (нижч.)алкілмеркапто, дисульфід((нижч.)алкілдитіо) і т.п. Фахівцю в даній галузі повинно бути очевидно, що деякі з перерахованих вище замісників у різних хімічних умовах можуть розглядати як донори електронів або як акцептори електронів. Крім того, даний винахід включає будь-які комбінації замісників, вибраних з вищевказаних груп.

Поняття «галоген» включає фтор, хлор, бром, йод і т.п.

Поняття «ацил» включає (нижч.)алканойл.

У контексті даного опису гетероциклічний замісник містить принаймні один кільцевий атом сірки, азоту або кисню, але може містити також у кільці один або декілька з вказаних атомів.

Гетероциклічні замісники згідно із даним винаходом включають гетероароматичні і насичені і частково насичені гетероциклічні сполуки. Ці гетероциклічні сполуки можуть бути моноциклічними, біциклічними, трициклічними або поліциклічними і являти собою сконденсовані кільця. Вони можуть містити аж до 18 атомів кільцевих атомів і всього аж до 17 кільцевих атомів вуглецю і всього аж до 25 атомів вуглецю. Мається на увазі, що гетероцикли включають також так звані бензогетероцикли. Репрезентативні гетероциклічні сполуки включають фурил, тієніл, піразоліл, піроліл, імідазоліл, індоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, піперидил, піролініл, піперазиніл, хіноліл, триазоліл, тетразоліл, ізохіноліл, бензофурил, бензотієніл, морфолініл, бензоксазоліл, тетрагідрофурил, піраніл, індазоліл, пуриніл, індолініл, піразоліндініл, імідазолініл, імідазоліндініл, піролідініл, фуразаніл, N-метиліндоліл, метилфурил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, піридил, епоксид, азиридино, оксетаніл, азетидиніл, N-оксиди азотвмісних гетероциклів, наприклад, N-оксиди піридилу, піразинілу і піримідинілу і т.п. Переважними гетероциклами є тієніл, фурил, піроліл, бензофурил, бензотієніл, індоліл, метилпіроліл, морфолініл, піридил, піразиніл, імідазоліл, піримідиніл або піридазиніл. Переважною гетероциклічною сполукою є 5- або 6-членна гетероциклічна сполука. Особливо переважними гетероциклами є фурил, піридил, піразиніл, імідазоліл, піримідиніл або піридазиніл. Найбільш переважними гетероциклами є фурил і піридил.

Переважаючими сполуками є сполуки, у яких n означає 1, але під обсяг формули винаходу підпадають також ди-, три- і тетрапептиди.

Переважно R означає арил(нижч.)алкіл, насамперед, бензил, особливо переважно випадки, коли його фенільне кільце незаміщене або заміщене групами, які є донорами електронів, або групами, які є акцепторами електронів, таким як галоген (наприклад, F).

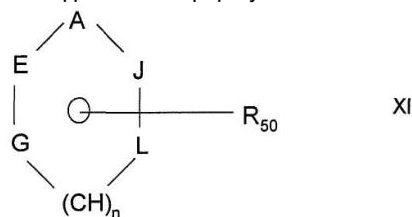
Переважно R₁ означає H або (нижч.)алкіл. Найбільш переважно R₁ означає метил.

Найбільш переважними замісниками-донорами електронів і замісниками-акцепторами електронів є галоген, нітро, алканойл, форміл, арилалканойл, арилоїл, карбоксил, карбалкоксид, карбоксамід, ціано, сульфоніл, сульфоксид, гетероцикл, гуанідин, четвертинний амоній, (нижч.)алкеніл, (нижч.)алкініл, солі сульфонію, гідрокси, (нижч.)алкокси, (нижч.)алкіл, аміно, (нижч.)алкіламіно, ди((нижч.)алкіл)аміно, аміно(нижч.)алкіл, меркапто, меркаптоалкіл, алкілтіо й алкілдитіо. Поняття «сульфід» включає меркапто, меркаптоалкіл і алкілтіо, а поняття дисульфід включає алкілдитіо. Ці переважні замісники можуть бути заміщені будь-яким замісником з R₁, R₂,

R₃, R₄, R₅ або R₆, R₇ або R₈, як вони визначені вище.

ZY-групи, характерні для R₂ і R₃, включають гідрокси, алкокси, наприклад метокси, етокси, арилокси, наприклад фенокси; тіоалкокси, наприклад тіометокси, тіоетокси; тіоарилокси, наприклад тіофенокси; аміно; алкіламіно, наприклад метиламіно, етиламіно; ариламіно, наприклад аніліно; (нижч.)діалкіламіно, наприклад диметиламіно; амонійну сіль триалкілу; гідразино; алкілгідразино й арилгідразино, наприклад N-метилгідразино, N-фенілгідразино, карбалкоксигідразино, аралкоксикарбонилгідразино, арилоксикарбонилгідразино, гідроксиламіно, наприклад N-гідроксиламіно (-NH-OH), (нижч.)алкоксіаміно [(NHOR)₁₈], де R₁₈ означає (нижч.)алкіл, N-(нижч.)алкілгідроксиламіно [(NR)₁₈]OH, де R₁₈ означає (нижч.)алкіл, N-(нижч.)алкіл-O-(нижч.)алкілгідроксиаміно, тобто, [N(R)₁₈]OR₁₉, де R₁₈ і R₁₉ незалежно один від одного означають (нижч.)алкіл, і орто-гідроксиламіно (-O-NH₂); алкіламід, наприклад ацетамід; трифторацетамід; (нижч.)алкоксіаміно, (наприклад, NH(OCH₃)); і гетероцикламіно, наприклад піразоліаміно.

Переважними гетероциклічними групами, характерними для R₂ і R₃, є моноциклічні гетероциклічні фрагменти формули:



або їх відповідні частково або повністю насичені форми, де n означає 0 або 1; і R₅₀ означає H або групу, яка є акцептором електронів, або групу, яка є донором електронів;

A, Z, L і J незалежно один від одного означають CH або гетероатом, вибраний з ряду, який включає N, O, S; і

G означає CH або гетероатом, вибраний з ряду, який включає N, O і S,

те у випадку, коли n означає 0, G означає CH або гетероатом, вибраний з ряду,

який включає NH, O і S, за умови, що максимум два радикали A, E, L, J і

G означають гетероатоми.

Коли n означає 0, вищевказаний гетероароматичний фрагмент являє собою 5-членне кільце, а коли n означає 1, гетероциклічний фрагмент являє собою 6-членний моноциклічний гетероциклічний фрагмент. Переважними гетероциклічними фрагментами є вищевказані гетероцикли, які являють собою моноциклічні гетероцикли.

Якщо вказане вище кільце містить атом азоту, то під обсяг винаходу підпадають також N-оксидні форми.

Коли R₂ або R₃ означає гетероцикл вищевказаної формули, то він може бути зв'язаний з основним ланцюгом за допомогою кільцевого атома вуглецю. Коли n означає 0, то R₂ або R₃ додатково можуть бути зв'язані з основним ланцюгом за допомогою кільцевого атома азоту.

Іншими переважними фрагментами R_2 і R_3 є водень, арил, наприклад феніл, арилалкіл, наприклад бензил, і алкіл.

Очевидно, що переважні групи R_2 і R_3 можуть бути незаміщені або заміщені групами, які є донорами електронів або групами, які є акцепторами електронів. Переважно R_2 і R_3 незалежно один від одного означають водень, (нижч.)алкіл, який може бути незаміщений, або заміщений групою, яка є акцептором електронів, або групою, яка є донором електронів, такою як (нижч.)алкокси (наприклад, метокси, етокси і т.п.), N-гідроксиламіно, N-(нижч.)алкілгідроксиламіно, N-(нижч.)алкіл-О-(нижч.)алкіл і алкілгідроксиламіно.

Ще більш переважно один з R_2 і R_3 означає водень.

Переважно n означає 1.

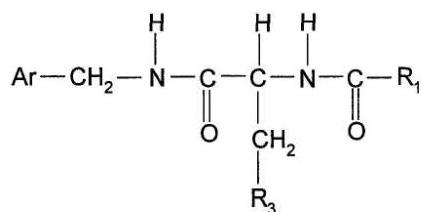
Переважно R_2 означає водень і R_3 означає водень, алкільну групу, яка може бути незаміщена або заміщена принаймні однією групою, яка є донором електронів, або групою, яка є акцептором електронів, або ZY. Відповідно до переважного варіанта здійснення винаходу більш переважно R_3 означає водень, алкільну групу, таку як метил, яка може бути незаміщена або заміщена групою, яка є донором електрона, або NR_4OR_5 або ONR_4R_7 , де R_4 , R_5 і R_7 незалежно один від одного означають водень або (нижч.)алкіл. Переважно група, яка є донором електрона, являє собою (нижч.)алкокси, і найбільш переважно метокси або етокси.

Переважно також R означає арил(нижч.)алкіл. Найбільш переважним для R арилом є феніл. Найбільш переважна R -група означає бензил. Відповідно до переважного варіанта здійснення винаходу арильна група може бути незаміщена або заміщена групою, яка є донором електронів, або групою, яка є акцептором електронів. Якщо арильне кільце в R є заміщеним, то найбільш переважно, якщо воно заміщено групою, яка є акцептором електронів, насамперед, на арильному кільці. Найбільш переважною для R групою, яка є акцептором електронів, є галоген, насамперед, фтор.

Переважно R_1 означає (нижч.)алкіл, насамперед, метил.

Найбільш переважними сполуками є сполуки формули (I), у яких n означає 1; R_2 означає водень; R_3 означає водень, алкільну групу, насамперед, метил, заміщену групою, яка є донором електронів, або групою, яка є акцептором електронів, або ZY; R означає арил, арил(нижч.)алкіл, такий як бензил, де арильна група може бути незаміщеною або заміщений і R_1 означає (нижч.)алкіл. Відповідно до цього варіанта здійснення винаходу найбільш переважно R_3 означає водень, алкільну групу, насамперед, метил, заміщену групою, яка є донором електронів, такий як (нижч.)алкокси (наприклад, метокси, етокси і т.п.), NR_4OR_5 або ONR_4R_7 , де ці групи мають вказані вище значення.

Найбільш переважними для застосування є сполуки формули (II):



формула (II)

де

Ar означає арил, насамперед, феніл, який може бути незаміщений або заміщений принаймні однією групою, яка є донором електронів, або групою, яка є акцептором електронів,

R_1 означає (нижч.)алкіл; і

R_3 має вказані вище значення, але насамперед, водень, (нижч.)алкіл, який може бути незаміщений або заміщений принаймні однією групою, яка є донором електронів, або групою, яка є акцептором електронів, або ZY. Відповідно до цього варіанта здійснення ще більш переважно R_3 означає водень, алкільну групу, яка може бути незаміщена або заміщена принаймні однією групою, яка є донором електронів, NR_4OR_5 або ONR_4R_7 . Найбільш переважно R_3 означає $\text{CH}_2\text{-Q}$, де Q означає (нижч.)алкокси, NR_4OR_5 або ONR_4R_7 , де R_4 означає водень або алкіл, який містить 1-3 атоми вуглецю, R_5 означає водень або алкіл, який містить 1-3 атоми вуглецю, і R_7 означає водень або алкіл, який містить 1-3 атоми вуглецю.

Переважно R_1 означає CH_3 . Найбільш переважно R_3 означає метокси.

Найбільш переважним арилом є феніл.

Найбільш переважними сполуками є:

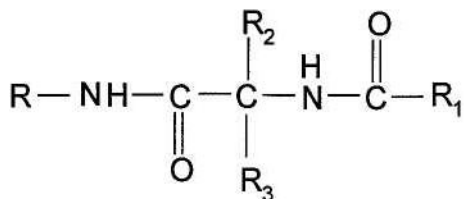
(R)-2-ацетамідо-N-бензил-3-метоксипропіонамід,
О-метил-N-ацетил-D-серин-метаксифторбензиламід;
О-метил-N-ацетил-D-серин-парафторбензиламід;
N-ацетил-D-фенілгліцинбензиламід;
бензиламід D-1,2-(N,O-диметилгідроксиламіно)-2-ацетамідоцтової кислоти;

бензиламід D-1,2-(O-метилгідроксиламіно)-2-ацетамідооцтової кислоти. Очевидно, що під обсяг даного винаходу підпадають різні комбінації і перемутації описаних вище груп Маркуша (Markush) R_1 , R_2 , R_3 , R і n . Крім того, даний винахід стосується сполук і композицій, які містять один або декілька елементів кожної з груп Маркуша в R_1 , R_2 , R_3 , n і R і їх різні комбінації. Так, наприклад, даний винахід передбачає, що при кожному зі значень n R_1 може означати один або декілька з перерахованих вище замісників у сполученні з будь-яким або з усіма замісниками R_2 , R_3 , і R .

Застосовувані згідно із даним винаходом сполуки можуть містити один або декілька асиметричних атомів вуглецю і можуть знаходитися в рацемічній і оптично активній формах. Конфігурація навколо кожного асиметричного атома вуглецю може бути характерною або для D-, або для L-форми. У даній галузі добре відомо, що конфігурація навколо хірального атома вуглецю можна описувати також як R- або S-конфігурації відповідно.

но до номенклатури Кана-Прелога-Інгольда. Під обсяг даного винаходу підпадають усі різні конфігурації навколо кожного асиметричного атома вуглецю, включаючи різні енантіомери і діастереомери, а також рацемічні суміші і суміші енантіомерів, діастереомерів або суміші енантіомерів і діастереомерів.

В основному ланцюзі присутня асиметрія на атомі вуглецю, до якого приєднані групи R_2 і R_3 . Коли n означає 1, сполуки за даним винаходом мають формулу



де $R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ і Y мають вказані вище значення.

У контексті даного опису поняття конфігурація стосується конфігурації навколо атома вуглецю, до якого приєднані R_2 і R_3 , навіть незважаючи на те, що в молекулі можуть бути присутні інші хіральні центри. Таким чином, при згадуванні конкретної конфігурації, такої як D або L, слід розуміти D-або L-стереоізомер відносно атома вуглецю, до якого приєднані R_2 і R_3 . Однак поняття включає також усі можливі енантіомери і діастереомери на інших хіральних центрах, якщо такі присутні в сполуці.

Сполуки за даним винаходом включають всі оптичні ізомери, тобто сполуки за даним винаходом являють собою або L-стереоізомери, або D-стереоізомери (відносно атома вуглецю, до якого приєднані R₂ і R₃). Ці стереоізомери можуть бути присутні у сумішах L- і D-стереоізомерів, наприклад у рацемічних сумішах. Переважним є D-стереоізомер.

Залежно від замісників сполуки за даним ви-
находом можуть утворювати також кислотно-
адитивні солі. Усі ці форми підпадають під обсяг
винаходу, включаючи суміші стереоізомерних
форм.

Одержання і застосування сполук описане в [патентах US 5378729 і 5773475], зміст обох документів включений в даний опис як посилання.

Сполуки за даним винаходом можна застосовувати в немодифікованому вигляді, як вони наведені у формулі I, або їх можна застосовувати у формі солей, беручи в увагу їх основну природу, яка залежить від присутності вільної аміногрупи. Так, сполуки формули I утворюють солі із широкою розмаїтістю неорганічних і органічних кислот, включаючи фармацевтично прийнятні кислоти. Солі з терапевтично прийнятними кислотами, природно, є переважними для приготування композиції, причому, найбільш важливою є підвищена здатність розчинятися у воді.

Такі фармацевтично прийнятні солі також мають терапевтичну ефективність. Ці солі включають солі неорганічних кислот, таких як соляна, йодистоводнева, бромистоводнева, фосфорна, метасфосфорна, азотна і сірчана кислоти, а також солі ор-

ганічних кислот, таких як винна, оцтова, лимонна, яблучна, бензойна, перхлорна, гліколева, глюконова, янтарна, арилсульфонова, (наприклад, паратолуолсульфонові кислоти, бензолсульфонова кислота), маленова кислоти і т.п.

Переважно сполуку за даним винаходом слід застосовувати в терапевтично ефективних кількостях.

Лікуючий лікар може визначити найбільш оптимальну дозу терапевтичних агентів за винаходом, яка повинна змінюватися залежно від форми введення і конкретної вибраної сполуки, а крім того залежно від пацієнта, який підлягає лікуванню, віку пацієнта, типу захворювання, яке підлягає лікуванню. Лікар, як правило, намагається починати лікування з низьких доз, значно більш нижчих, ніж оптимальна доза сполуки, і поступово незначно підвищує дозу до досягнення відповідної оптимальної дії.

Встановлено, що при введенні композиції пероральним шляхом, як правило, для досягнення аналогічної дії потрібні більш високі кількості діючої речовини, ніж при введенні її парентеральним шляхом. Сполуки можна застосовувати в такий же спосіб, що й аналогічні терапевтичні агенти, і з використанням такого ж рівня доз, який характерний для вказаних терапевтичних агентів.

Відповідно до переважного варіанта здійснення застосовувати сполуки вводять у кількостях від приблизно 1 до приблизно 100мг на кілограм ваги тіла на день. Лікуючий лікар може регулювати схему введення лікарського засобу з метою досягнення оптимальної терапевтичної дії. Наприклад, можна вводити кілька доз на день або дозу можна пропорційно зменшувати залежно від терапевтичної ситуації. Сполуки формули I можна вводити загальноприйнятими шляхами, наприклад, перорально, внутрішньовенно (якщо вони розчиняються у воді), внутрішньом'язово або підшкірно.

Сполуки формули (I) можна вводити перорально, наприклад, в інертному розріджувачі або в сполученні з засвоюваним харчовим носієм, або ними можна заповнювати тверді або м'які желатинові капсули, або їх можна пресувати з одержанням таблеток, або їх можна безпосередньо вносити до складу їжі. Для перорального терапевтичного введення діючу речовину формули I можна вводити з ексципієнтами і застосовувати у формі розчинних у шлунку таблеток, суббукальних таблеток, пастилок, капсул, еліксирів, суспензій, сиропів, облаток і т.п. Такі композиції і препарати повинні містити принаймні 1% діючої речовини формули I. Звичайно, процентний вміст у композиціях і препаратах може змінюватися і, як правило, може становити від приблизно 5 до 80% у перерахунку на масу стандартної дози. Кількість діючої речовини формули I у таких терапевтично прийнятних композиціях повинна бути достатньою для одержання прийнятої дози. Переважні композиції або препарати за даним винаходом містять приблизно від 10мг до 6г діючої речовини формули I.

Таблетки, пастилки, пігулки, капсули і т.п. можуть містити також наступні добавки: зв'язуючу речовину, таку як трагакантова камедь, смола

акації, кукурудзяний крохмаль або желатин; ексципієнти, такі як дикальційфосфат; розпушувач, такий як кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, альгінова кислота і т.п.; замаслювач, такий як стеарат магнію; може бути додана також підсолювальна речовина, така як сахароза, лактоза або сахарин, або коригент, такий як м'ята перцева, вітергренова олія або вишнева віддушка. Якщо стандартна доза лікарського засобу являє собою капсулу, то вона крім вказаних вище речовин може містити рідкий носій.

Різні інші речовини можуть бути присутні у вигляді покриття або служать для іншої модифікації фізичної форми стандартної дози. Наприклад, таблетки, пігулки або капсули можуть мати покриття із шелаку, цукру або обох цих компонентів. Сироп або еліксир може містити діючу речовину, сахарозу як підсолювальний агент, метил- і пропілпарабени як консерванти, барвник і коригент, такий як вишнева або апельсинова віддушка. Звичайно, будь-яка речовина, яка застосовується для приготування будь-якої стандартної дози лікарського засобу, повинна бути фармацевтично чистою і практично нетоксичною у застосовуваних кількостях. Крім того, діючу речовину можна включати в препарати або композиції з уповільненим вивільненням. Наприклад, до форм лікарських засобів з уповільненим вивільненням належать форми, у яких діюча речовина зв'язана з іонообмінною смолою, на яку необов'язково може бути нанесене покриття у вигляді бар'єра, який обмежує дифузю, призначеного для зміни здатності смоли вивільняти діючу речовину.

Діючу речовину можна вводити також парентерально або внутріньоочеревинно. Можна готувати також дисперсії в гліцерині, рідких поліетиленгліколях і їх сумішах, а також в маслах. Ці препарати містять консервант, який перешкоджає росту мікроорганізмів при звичайних умовах зберігання і застосування.

Фармацевтичні форми, придатні для введення шляхом ін'єкції, включають стерильні водні розчини (якщо сполука розчинна у воді) або дисперсії і стерильні порошки, які представляють собою не готові до застосування препарати стерильних ін'єкованих розчинів або дисперсій. У всіх випадках форма повинна бути стерильною і повинна бути рідкою в тому ступені, який необхідний для введення за допомогою шприца. Вона повинна бути стабільною при використанні звичайних умов виробництва і зберігання і повинна бути захищена від шкідливої дії мікроорганізмів, таких як бактерії і гриби. Носій може являти собою розчинник або середовище для дисперсії, наприклад, воду, етанол, поліол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь і рідкий поліетиленгліколь і т.п.), їх придатні суміші і рослинні олії. Здатність до плинності можна підтримувати, наприклад, за допомогою покриття, такого як лецитин, підтримуючи у випадку дисперсій необхідний розмір частинок за допомогою поверхнево-активних речовин. Захист від дії мікроорганізмів можна здійснювати за допомогою різних антибактеріальних і протигрибкових агентів, наприклад, парабенів, хлорбутанолу, фенолу, сорбінової кислоти, тимеросалу і т.п. У багатьох випад-

ках переважно вводити агенти, які регулюють ізотонічність, наприклад, цукри або хлорид натрію. Для подовження часу абсорбції ін'єкованих композицій у їх складі можна використовувати агенти, які сповільнюють абсорбцію, наприклад, моностеарат алюмінію і желатин.

Стерильні ін'єковані розчини готують шляхом введення діючої речовини в потрібній кількості у відповідний розчинник, який містить при необхідності інші перераховані вище інгредієнти, з наступною стерилізацією фільтрацією. Як правило, дисперсії готують шляхом включення стерилізованої різними шляхами діючої речовини в стерильний носій, який містить основне середовище для дисперсії й інші необхідні інгредієнти з переліку вищевказаних. Переважні методи одержання стерильних порошоків, призначених для приготування стерильних ін'єкованих розчинів, включають вакуумне сушіння за допомогою методів сушіння виморожуванням з додаванням будь-якого додаткового необхідного інгредієнта з його раніше стерилізованого фільтрацією розчину.

У контексті даного опису поняття «фармацевтично прийнятний носій» включає будь-які і всі розчинники, середовища для дисперсії, покриття, антибактеріальний і протигрибковий агент, агенти для фармацевтичних діючих речовин, які надають ізотонічність і сповільнюють абсорбцію, які добре відомі в даній галузі. Передбачається застосування в терапевтичних композиціях будь-яких загальноприйнятих середовищ або агентів за винятком тих, які не сумісні з діючою речовиною. У композиції можна вводити також додаткові діючі речовини.

Доцільно готувати парентеральні композиції у вигляді стандартної дози або у формі, яку легко вводити, і яка забезпечує однаковість доз, які вводяться. У контексті даного опису поняття стандартна доза лікарського засобу стосується фізично дискретних форм, які придатні як стандартні дози для ссавців, які підлягають лікуванню; кожна стандартна доза містить попередньо визначену кількість діючої речовини, розраховану з метою одержання необхідної терапевтичної дії, у сполученні з відповідним фармацевтичним носієм. Специфічні особливості нових стандартних доз за винаходом визначаються і безпосередньо залежать від (а) індивідуальних характеристик активного продукту у відношенні конкретної терапевтичної дії, яка повинна досягатися, і (б) обмежень, пов'язаних з обробкою такого активного продукту, призначеного для лікування живих істот, у яких через хворобливий стан погіршується стан здоров'я, що докладно викладено в даному описі.

Основну діючу речовину обробляють для зручного й ефективного введення в ефективних кількостях у сполученні з фармацевтично прийнятним носієм у вигляді описаних вище стандартних доз лікарського засобу. Стандартна доза лікарського засобу може містити, наприклад, основну діючу речовину в кількості від приблизно 10мг до приблизно 6г. При вираженні у вигляді співвідношення діюча речовина, як правило, присутня у кількості від приблизно 1 до приблизно 750мг/мл носія. У випадку композицій, які містять додаткові діючі

речовини, дози розраховують з урахуванням прийнятої дози і шляху введення цих інгредієнтів.

У контексті даного опису поняття «пацієнт» або «суб'єкт» стосується теплокровної тварини і переважно ссавця, таких, наприклад, як кішки, собаки, коні, корови, свині, миші, щури і примати, включаючи людину. Переважним пацієнтом є людина.

Поняття «лікувати» стосується або зменшення болю, пов'язаного з хворобою або станом, або полегшення хвороби або стану в пацієнта.

Сполуки за даним винаходом можна застосовувати для лікування хронічного болю. У контексті даного опису поняття «хронічний біль» стосується болю, який існує протягом тривалого періоду часу, наприклад, протягом більше 3-6 місяців, хоча характерні описані нижче симптоми можуть виникати до або пізніше цього періоду. При цьому присутні вегетативні симптоми, такі як стомлюваність, порушення сну, знижений апетит, втрата смаку їжі, втрата ваги, знижене лібідо і запори.

Типи болю, для лікування яких найбільш доцільно застосовувати сполуки за даним винаходом, являють собою гострий і хронічний біль, зокрема біль, не пов'язаний з невропатичним запаленням. Це поняття включає хронічний запальний біль, наприклад, біль, пов'язаний з ревматоїдним артритом, і/або біль, пов'язаний із вторинним запальним остеоартритом.

Сполуки за даним винаходом вводять пацієнту, який страждає від вищевказаного типу болю, у кількості, у якій вони ефективні як анагетики. Ці кількості еквівалентні до вказаних вище терапевтично ефективних кількостей.

У наведених нижче експериментальних прикладах продемонстровані антиноцицептивні властивості з використанням добре відомих отриманих

на моделях гострого і хронічного болю з використанням тварин.

Застосовувана сполука являє собою SPM 927, синонімом якого є харкосерид. Стандартна хімічна назва (R)-2-ацетамід-N-бензил-3-метоксипропіонамід.

1. Приклад 1

Тест із використанням формаліну, щури

Пролонгований запальний біль

Високу і залежну від дози ефективність SPM 927 можна продемонструвати на останній фазі «формалінового» тесту з використанням щурів.

«Формаліновий» тест являє собою модель індукованої хімічним стимулом тонічного болю, при якому оцінюють двофазні зміни ноцицептивної поведінки, і спінальну/супраспінальну пластичність ноцицепції розглядають як молекулярну основу невропатичного болю, зокрема під час другої (латентної) фази досліджу, коли більшість застосовуваних у клінічних умовах лікарських засобів проти невропатичного болю мають ефективність. Ці особливості дозволили використовувати «формаліновий» тест як придатну модель персистентного клінічного болю.

Антиноцицептивні властивості сполуки аналізували за допомогою методу оцінки поведінки за допомогою зважених балів: у тварин, які вільно рухаються, оцінювали положення лівої задньої лапи за допомогою рейтингової шкали від 0 до 3 до і через 10, 20, 30 і 40хв після ін'єкції 0,05мл стерильного 2,5%-ного формаліну під шкіру на дорзальній поверхні лапи. SPM 927, введений внутрішньоочеревинно (і.р.) безпосередньо перед ін'єкції формаліну, викликав залежне від дози зниження викликаного формаліном тонічного пов'язаної з запаленням ноцицептивної поведінки, що продемонстровано в таблиці 1 (зважені бали болю + СКВ, n=11-12 тварин/групу).

Таблиця 1

Зважений бал болю, "формаліновий тест", щури

Доза [мг/кг]	Кількість тварин	Початкове значення	Час після ін'єкції формаліну і SPM 927			
			10хв	20хв	30хв	40хв
0	11	0,00 ± 0,00	0,30 ± 0,16	0,93 ± 0,21	1,84 ± 0,19	2,10 ± 0,24
5	12	0,01 ± 0,01	0,31 ± 0,11	0,78 ± 0,23	1,47 ± 0,20	1,46 ± 0,19*
10	11	0,00 ± 0,00	0,42 ± 0,17	0,33 ± 0,16*	1,02 ± 0,27*	1,05 ± 0,19*
20	12	0,00 ± 0,00	0,48 ± 0,18	0,57 ± 0,14	0,78 ± 0,18*	1,02 ± 0,24*
40	12	0,00 ± 0,00	0,12 ± 0,05	0,10 ± 0,04*	0,09 ± 0,06*	0,12 ± 0,06*

*достовірна відмінність відносно варіанта з використанням носія (дисперсійний аналіз (ANOVA), скоректований для множини порівнянь, $p \leq 0,05$).

Термін ANOVA означає метод дисперсійного аналізу.

2. Приклад 2

Ушкодження, яке викликається постійним стисканням (CCI, модель Беннета)

Ефективність SPM 927 у відношенні зниження спонтанного хронічного болю, механічної аллодинії і теплової гіпералгезії оцінювали з використанням моделі периферичної невропатії, яку створювали

шляхом ушкодження, яке викликається постійним стисканням (CCI), ця модель являє собою кращу за своїми характеристиками модель з використанням тварин для вивчення in vivo хронічного болю, який викликається ушкодженням периферичного нерва. При створенні цієї моделі навколо сидничного нерва накладають лігатури, що викликає набрякання аксона і часткову деаферентацію (переривання аферентної іннервації), що виявляється у

вигляді помітної, але не повної втрати аксонів у дистальній частині периферичного нерва. Одним з виражених поведінкових симптомів після накладання лігатури на сідничний нерв, є захист твариною її задньої лапи, що свідчить про виникнення спонтанного хронічного болю. Ця гіпотеза підтверджується даними про підвищену невральну активність спинного мозку і підвищений рівень спонтанних невральних розрядів у нейронах спіноталамічного шляху й у вентробазальному таламусі за відсутності явної периферичної стимуляції. Крім прояву поведінкових реакцій, характерних для спонтанного болю, при застосуванні CCI виникають деякі аномалії в прояві болю, що викликається стимулом, включаючи теплову гіпералгезію і механічну алодінію. Відомо, що розвиток цих аномальних болів, що викликаються стимулом, відбувається в ділянках, розташованих поза зоною дії ушкодженого нерва, в ділянках, які іннервуються неушкодженими нервами.

Для дослідження різних компонентів невропатичного болю здійснювали поведінкові дослідження з оцінки теплової гіпералгезії і механічної алодінії. Перед кожним дослідом одержували початкові значення для кожного параметра; крім того, усіх тварин тестували у відношенні розвитку поведінкових симптомів, характерних для хронічного болю, через 13-25 днів після хірургічного втручання, яке здійснювали для створення CCI, за 1 день до дня введення носія (0,04мл стерильної води /10г ваги тіла) або введення лікарського засобу і після введення носія/лікарського засобу. Дослідження з оцін-

ки пов'язаної з болем поведінки проводили в наступній послідовності (1) теплова гіпералгезія (2) механічна алодінія, для того, щоб мінімізувати вплив одного дослідження на результати наступного. Для кожного з параметрів хронічного болю процедури тестування і результати представлені окремо. За 15хв до першого поведінкового дослідження вводили або 0 (носії, 0,04мл/10г ваги тіла), або 5, 10, 20 або 40мг/кг SPM 927 (n=7-23 тварин/групу) вводили і.р.

(1) Теплову гіпералгезію оцінювали за проміжком часу до відсмикування лапи (латентним періодом) у відповідь на вплив теплового опромінення, спрямованого на поверхню підошви задньої лапи щура з накладеною лігатурою, відповідно до методу, описаному в Hargreaves. У порівнянні з початковим латентним періодом (с), після здійснення операції з накладання лігатури виявлене помітне зниження проміжку часу до відсмикування лапи у відповідь на тепловий стимул, що може свідчити про присутність теплової гіпералгезії, яка обумовлена ушкодженням, яке викликане постійним стискуванням.

SPM 927 залежно від дози знижував пов'язану з ушкодженням теплову гіпералгезію, яка викликана постійним стискуванням, що видно з даних, представлених у таблиці 2 [латентні періоди (с) \pm СКВ]. Виражені впливи виявлені лише при використанні найбільш високих з вивчених доз (20 і 40мг/кг і.р.), причому максимальна дія виявлялася вже при використанні дози 20мг/кг і.р.

Таблиця 2

Теплова гіпералгезія, CCI-модель, щури

Доза [мг/кг]	Кількість тварин	Початкове значення	Після операції	Після операції + SPM 927
0	13	9,7 \pm 0,73	6,9 \pm 0,28	7,3 \pm 0,42
5	7	10,5 \pm 0,68	8,1 \pm 0,59	9,1 \pm 0,97
10	7	9,2 \pm 0,68	7,0 \pm 0,60	8,0 \pm 0,58
20	8	9,9 \pm 0,69	6,9 \pm 0,56	9,7 \pm 0,95*
40	8	8,3 \pm 0,57	7,4 \pm 0,47	10,2 \pm 0,77*

* достовірна відмінність відносно варіанта з використанням носія (дисперсійний аналіз, скоректований для множинних порівнянь, $p \leq 0,05$)

Чутливість до механічного стимулу й алодінію задньої лапи щура з накладеною лігатурою оцінювали кількісно за різким відсмикуванням лапи у відповідь на механічні стимули, які звичайно не викликають реакції, як описано вище. Реакцію на механічні стимули оцінювали за допомогою каліброваного електронного алгометра Von Frey, призначеного для вимірювання тиску, який викликає біль, що з'єднаний із автоматизованою системою збору даних, яка працює у режимі «on line». Значне зниження тиску (г/мм²), необхідного для швид-

кого відсмикування лапи у відповідь на механічний стимул, після операції з накладання лігатури розглядається як наявність механічної алодінії.

(2) SPM 927 залежно від дози знижував інтенсивність механічної алодінії, пов'язаної з накладанням однобічної лігатури, що, наприклад, видно з таблиці 3 [тиск (г/мм²) \pm СКВ]. Регресійний аналіз показав наявність позитивної лінійної кореляції між дозою SPM 927 і збільшенням зусилля, необхідного для того, щоб викликати відсмикування лапи.

Таблиця 3

Механічна алодінія, CCI-модель, щури

Доза [мг/кг]	Кількість тварин	Початкове значення	Після операції	Після операції + SPM 927
0	20	41,6 ± 2,20	18,7 ± 2,08	20,2 ± 1,89
5	11	53,6 ± 3,34	16,4 ± 2,56	21,8 ± 2,33
10	17	42,9 ± 2,54	21,1 ± 2,12	29,2 ± 2,84*
20	8	46,0 ± 2,62	24,6 ± 2,78	39,5 ± 3,62*
40	9	48,3 ± 3,83	23,8 ± 2,23	42,9 ± 5,47*

* достовірна відмінність відносно варіанта з використанням носія (дисперсійний аналіз, скоректований для множинних порівнянь, $p \leq 0,05$).

3. Приклад 3

Тест Рандала-Селітто (Randall-Selitto), заснований на тиску на лапу щура

Потенційну антиноцицептивну ефективність SPM 927 оцінювали також за допомогою експериментальної моделі гострого запалення в щурів з використанням модифікованого методу Рандала і Селітто. Гостре запалення індукували шляхом підшкірної (s.c.) ін'єкції неспецифічного агента карагеніну, який викликає запалення (1,0мг у 0,1мл фізіологічного розчину/лапу) у поверхню підшви однієї задньої лапи тварини. Чутливість до механічних стимулів і ноцицептивні пороги оцінювали за допомогою алгезиметра, який забезпечує постійне механічне зусилля, що збільшується, (10мм рт. стовпа/с) на збуджену задню лапу. Механічний ноцицептивний поріг визначали як тиск (мм рт. стовпа), при якому щур видає звуки або відбивається або відсмикує лапу. Після опублікування тест Рандала і Селітто, заснований на механічно-

му тиску на лапу щурів, став стандартним методом оцінки ефективності нових сполук у відношенні полегшення гострого запального болю.

SPM 927 або носій (стерильна вода, 0,04мл/10г ваги тіла) вводили і.р. через 1год і 45хв після карагеніну, тобто за 15 - 20хв до початку поведінкового дослідження. Підвищення тиску, необхідного для того, щоб викликати поведінкову реакцію в порівнянні з пороговою відповіддю оброблених носієм контрольних тварин розглядалася як наявність антиноцицептивної дії. SPM 927 у дозах 20 і 40мг/кг і.р. значно підвищував величину тиску, необхідного для того, щоб викликати відсмикування лапи, при використанні тесту Рандала-Селітто, заснованого на тиску на лапу щура, при гострому запаленні, яке викликане обробкою карагеніном, ці дані свідчать про зниження механічної гіпералгезії, що видно з таблиці 4 [тиск (мм рт. стовпа) ± СКВ, n= 12 тварин/групу].

Таблиця 4

Механічна гіпералгезія, модифікований тест Рандалла-Селитто, щури

Доза [мг/кг]	Початкове	Тільки карагенін	Карагенін + SPM927
0	101,5238 ± 14,9666	40,85714 ± 9,319	45,07143 ± 5,569
20	142,5694 ± 12,834	108,222 ± 10,180	164,7639 ± 13,533*
40	164,8889 ± 18,360	89,963 ± 7,457	232,741 ± 22,034*

* достовірна відмінність відносно варіанта з використанням носія (дисперсійний аналіз, скоректований для множини порівнянь, $p \leq 0,05$).

Через значну варіабельність початкових реакцій і механічної гіпералгезії, яка викликана ін'єкцією карагеніну, не можна здійснювати безпосереднє порівняння абсолютних величин тиску, необхідного для того, щоб викликати поведінкову реакцію. Однак обробка носієм (0мг/кг, стерильна вода, 0,04мл/10г ваги тіла) впливала на поведінкову реакцію, у той час як SPM 927 у дозах 20 і 40мг/кг і.р. значно знижував механічну гіпералгезію, яка викликана карагеніном.

За допомогою різних експериментальних моделей з використанням тварин, характерних для різних типів і симптомів болю, встановлено, що

харкосерид має антиноцицептивну дію. Тривала запальна ноцицепція, яка викликана в щурів обробкою формаліном, і механічна алодінія в щурів, індукована за допомогою CCI-моделі, імовірно, є найбільш чутливими до дії SPM 927, про що свідчать помітне залежне від дози зниження при оцінці ноцицептивної поведінки, навіть при використанні сполуки в дозі 10мг/кг і.р. Крім того, SPM 927, але в більш високих дозах, викликав статистично достовірне зниження болю при інших типах ноцицепції, теплової гіпералгезії (тремтіння лапи в тесті Hargreaves, CCI-модель з використанням щурів) і механічної гіпералгезії, яка викликана гострим за-

паленням (модифікований проведений на щурах тест Ранда-Селіто).

Таким чином, антиноцицептивний профіль SPM 927 відрізняється від класичних анагетиків типу опіоїдів і стандартних протизапальних лікарських засобів НСПЗЗ-типу (нестероїдний протизапальний засіб), крім того, що є несподіваним, отриманий антиноцицептивний профіль, описаний за допомогою даних, наведених у таблицях 1-4, відрізняється також від інших протиконвульсивних лікарських засобів, які застосовуються для полегшення болю.

Виявлення слабких, але помітних впливів на теплову і механічну гіпералгезію привели до проведення наступного дослідження:

4. Приклад 4

Антиноцицептивні впливи харкосериду, вивчені за допомогою моделей ревматоїдного артриту на тварин

У наведеному нижче описі харкосерид позначений далі як SPM 927.

Експерименти здійснювали з використанням самок щурів лінії Wistar, вага яких на початку дослідів становила 80-90г. Артрит викликали шляхом ін'єкції в підшву однієї задньої лапи повного ад'юванта Фрейнда (ФПА, 0,1мл). Лікарські засоби вводили через 11 днів після ФПА тим тваринам, у яких розвинулися системні вторинні симптоми артриту, що виявляються при візуальному огляді. Потім викликали гостру механічну гіпералгезію, і оцінювали її з використанням тесту тиску на лапу (метод Ранда і Селліто) і надостної вокалізації як кінцевого результату ноцицептивної реакції. Оцінку здійснювали в 0хв (перед ін'єкцією лікарського засобу) і через 15, 30, 60хв і 24год після ін'єкції лікарського засобу, і всі дані виражали у вигляді відсотка від максимальної можливої дії (% ММД).

Для експерименту використовували 10 груп по 15 щурів у кожній групі, яких піддавали наступним режимам обробки:

№	ФПА	Ліки [доза в мг/кг]/час	Коментар
1	немає	немає	здорові контрольні тварини
2	так	немає	контрольні тварини, які страждають від артриту
3	так	SPM 927 [5]	гостра дія
4	так	SPM 927 [10]	гостра дія
5	так	SPM 927 [20]	гостра дія
6	так	SPM 927 [30]	гостра дія
7	так	SPM 927 [40]	гостра дія
8	так	SPM 927 [30] попередня дія (із ФПА)	дослідна група (протизапальна дія)
9	немає	морфін [10]	контрольна група, яка є позитивним контролем (нормальні умови)
10	так	морфін [10]	контрольна група, яка є позитивним контролем (умови хвороби)

Результати					
№ групи	Режим обробки	% ММД			
		15 хв	30 хв	60 хв	24 год
1	контроль	-5	-2	+2	-5
2	ФПА/носій	+12	+2	0	+3
3	ФПА/SPM 5	-5	-5	-12	-14
4	ФПА/SPM 10	+7	-2	0	-5
5	ФПА/SPM 20	+1	-20	-9	-20
6	ФПА/SPM 30	+58	+33	+16	-8
7	ФПА/SPM 40	+100	+100	+14	-7
8	ФПА/SPM 30 (попередня обробка)	-14	-7	-3	-11
9	морфін 10	+100	+100	+100	+2
10	ФПА/морфін 10	+100	+100	+100	-7

SPM 927 виявляв залежну від дози антиноцицептивну, але не протизапальну дію. Антиноцицептивна дія починає виявлятися при використанні дози 30мг/кг і є найбільш вираженою протягом перших 30хв після початку тестування. Морфін, який представляє собою субстанцію, яку застосовують як позитивний контроль, виявляє виражену антиноцицептивну дію у відношенні як тварин, які страждають від артриту, так і здорових тварин.

Зовсім несподівано було встановлено, що SPM 927 виявляє залежну від дози антиноцицеп-

тивну дію у відношенні щурів, що страждають від викликаного повним ад'ювантом Фрейнда артриту (ефективні дози 30 і 40мг/кг). Ця антиноцицептивна дія не пов'язана з потенційною протизапальною дією. У вказаних умовах хронічного запального болю антиноцицептивна дія SPM 927 (див. Фіг.1) виявляється повною мірою і це дозволяє припустити, що SPM 927 може бути ефективним засобом лікування болю, пов'язаного з ревматичним артритом, а також вторинним запальним остеоартритом.

