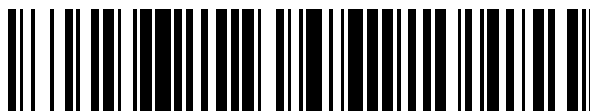


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 838**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/192** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 29/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08868390 .9**  
96 Fecha de presentación: **12.12.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2244703**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.11.2010**

54 Título: **MEDICAMENTO ASÍ COMO SU PREPARACIÓN Y SU UTILIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE NEUROPATÍAS DOLOROSAS.**

30 Prioridad:  
**21.12.2007 DE 102007062139**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.02.2012**

73 Titular/es:  
**Horizon Pharma AG**  
**Kägenstrasse 17**  
**4153 Reinach, CH**

72 Inventor/es:  
**GEISSLINGER, Gerd y**  
**TEGEDER, Irmgard**

74 Agente: **Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 373 838 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Medicamento así como su preparación y su utilización en el tratamiento de neuropatías dolorosas

5 El presente invento se refiere al tarenflurbil (denominación INN (nombre internacional sin propietario) propuesta; denominación anterior R-flurbiprofeno) en una forma pura o enriquecida frente al racemato, como un medicamento que contiene una sustancia activa, a la preparación y a la utilización del medicamento en una formulación farmacéutica aplicable por vía sistémica o tópica como formulaciones que liberan rápidamente o de un modo modificado, para el tratamiento de neuropatías dolorosas o de dolores neuropáticos en el caso de mamíferos, en particular en el caso de seres humanos.

**Antecedentes del invento**

15 Las neuropatías son unos estados nerviosos patológicos, que conciernen a dos tipos muy diferentes de enfermedades. Un tipo de enfermedad es la enfermedad causada por una lesión para los nervios en el sentido de una enfermedad somática. El otro tipo de enfermedad concierne al sistema nervioso en el sentido de una debilidad irritable (p.ej. nerviosismo, neurastenia, neurosis). El significado citado en último lugar se ha de considerar más bien desde un punto de vista histórico, hoy en día se utiliza para ello más bien la expresión de enfermedad psíquica.

20 Las neuropatías condicionadas somáticamente pueden tener diferentes causas, p.ej. el corte de nervios en el caso de una amputación o de un accidente, trastornos de la irrigación sanguínea en el caso de una enfermedad de oclusión arterial o de la diabetes mellitus, acciones sobre el nervio que dañan por medios mecánicos (traumas), tumores, un trastorno metabólico (condicionado por el metabolismo) o una lesión de nervios por causa de diabetes mellitus, deficiencia de vitaminas, enfermedades hepáticas y renales, enfermedades infecciosas tales como el herpes zoster, enfermedades tóxicas causadas por alcohol, metales pesados, medicamentos, hidrocarburos cíclicos, enfermedades autoinmunológicas, sobre todo en el caso del síndrome de Guillain-Barré, y unos trastornos o unas lesiones centrales, que afectan por lo tanto a la médula espinal o al cerebro.

30 De un modo dependiente de la causa de la enfermedad, para el tratamiento de la neuropatía están a disposición numerosas posibilidades. Los algoritmos terapéuticos usados actualmente toman en cuenta la terapia de la causa que constituye su fundamento, la terapia farmacológica y la no farmacológica de los síntomas patológicos así como la terapia psicológica de apoyo.

35 Puesto que en el caso de las neuropatías somáticas el sistema conductor del dolor propiamente dicho está perturbado o lesionado, frecuentemente se presentan dolores inherentes de los nervios, los denominados dolores neuropáticos. Este tipo de dolor está caracterizado por dolores espontáneos, palpitantes y fulminantes, que incluyen ataques dolorosos incisivos y penetrantes, y dolores evocados (alodinia, hiperalgesia), pero también por parestesias e hipoestusias.

40 Los dolores neuropáticos, debido a las diversas causas y al diverso desarrollo del suceso patológico, se diferencian totalmente de los dolores de nociceptores. Los dolores de nociceptores se presentan, al contrario que los dolores neuropáticos, después de lesiones de los tejidos o de inflamaciones, en las que las estructuras nerviosas periféricas y centrales están intactas. Por consiguiente, en el caso de los dolores de nociceptores, el desencadenamiento, la transmisión y la elaboración central de los impulsos de dolor por los sistemas nerviosos periférico y central, la denominada nocicepción, son totalmente capaces de funcionar. Entre los dolores de nociceptores se cuentan p.ej. todos los dolores inflamatorios crónicos, los dolores viscerales, muchos componentes de dolores crónicos de la espalda y la mayoría de los componentes de dolores causados por tumores.

50 Debido a las diferencias en la causa de la enfermedad, en la evolución de la enfermedad y en la terapia medicamentosa, el Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) (Comité para productos medicinales patentados) de la European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) (Agencia europea para la evaluación de productos medicinales) ha decretado diversas pautas oficiales para el desarrollo clínico de medicamentos destinados al tratamiento de dolores condicionados neuropáticamente [Guideline on Clinical Medicinal Products intended for the Treatment of Neuropathic Pain (Guía sobre productos medicinales clínicos destinados al tratamiento de un dolor neuropático), CPMP/EWP/252/03 Rev. 1, 24 de enero del 2007] y de dolores nociceptivos [Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products for Treatment of Nociceptive Pain (Nota para la guía sobre la investigación clínica de productos medicinales para el tratamiento de dolores nociceptivos), CPMP/EWP/612/00, 21 de noviembre del 2002].

60 Las neuropatías dolorosas perjudican considerablemente a la calidad de vida del paciente y constituyen un importante problema económico sanitario. La prevalencia puntual de las neuropatías dolorosas en la población general es estimada, según un sondeo realizado en seis países europeos, como de aproximadamente un 5 % [McDermott AM, Tölle TR, Rowbotham DJ, Schaefer CP, Dukes EM: The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey (La carga por el dolor neuropático: resultados de un sondeo cruzado. Eur J Pain 2006; 10(2):

127-135.]. En el "Second International Congress on Neuropathic Pain" (Segundo congreso internacional sobre el dolor neuropático) de la International Association for the Study of Pain (IASP) (Asociación internacional para el estudio del dolor), del 7 al 10 de junio del 2007 en Berlín, se comprobó que en Alemania se presentan dolores neuropáticos en un 8 % de los pacientes con infartos cerebrales, en un 20 % de los diabéticos, en un 28 % de los pacientes con esclerosis múltiple, aproximadamente en un 33 % de los pacientes con dolores causados por tumores, en un 37 % de los pacientes con dolores de espalda y en un 67 % de los pacientes con lesiones de la médula espinal.

Los dolores como consecuencia de una neuropatía requieren una terapia medicamentosa distinta de la de los dolores de nociceptores. Por lo tanto, es esencial, antes del comienzo del tratamiento, diagnosticar la presencia de dolores neuropáticos y diferenciar a éstos de los dolores de nociceptores que se presentan más frecuentemente en la práctica medicinal. Para realizar el diagnóstico seguro de los dolores neuropáticos están a disposición varios procedimientos validados. [Recopilación en: Baron, R: Diagnostik und Therapie neuropatischer Schmerzen (Detection of neuropathic pain syndroms) (Diagnóstico y terapia de los dolores neuropáticos), Deutsches Ärzteblatt 103, cuaderno 41, 2006, 2720-30]. Las posibilidades de diagnóstico se extienden desde los diagnósticos orientados clínicamente [Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ y colaboradores: Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. (Avances en el dolor neuropático: diagnóstico, mecanismos y recomendaciones de tratamiento). Arch Neurol 2003; 60(11): 1524-34. Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpaa M, Jorum E y colaboradores: EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. (Pautas del EFNS sobre la averiguación del dolor neuropático). Eur J Neurol 2004; 11 (3): 153-62. Jensen TS, Baron R: Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain (Traducción de síntomas y de señales en mecanismos en un dolor neuropático). Pain 2003; 102 (1-2): 1-8] hasta sencillos cuestionarios [Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR: painDETECT - a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain (painDETECT - un nuevo cuestionario de escrutinio para identificar componentes neuropáticos en pacientes con dolores de espalda). Curr med Res Opin 2006; 22(10): 1911-20].

Para la farmacoterapia de dolores neuropáticos están a disposición según las pautas actuales de terapia [Baron R, Ludwig J, Binder A: Therapie Tabellen Neurologie/Psychiatrie n° 29, mayo del 2006, Neuropathische Schmerzen (Dolores neuropáticos), editorial Westermayer, Pentenried], los siguientes medicamentos: agentes antidepresivos (p.ej. amitriptilina, nortriptilina; desipramina, maprotilina, venlafaxina, duloxetina, bupropiona), agentes anticonvulsivos (p.ej. carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, gabapentina, pregabalina), opioides (p.ej. tramadol, morfina, oxicodona), cannabinoides (p.ej. tetrahidro-cannabinol), agentes miotonolíticos (p.ej. baclofeno), y agentes antagonistas de la NMDA (= N-metil-D-aspartato) (p.ej. dextrometorfano, ketamina, memantina), capturadores de radicales (p.ej. ácido alfa-lipónico). Para medicamentos que se deben de usar por vía tópica, entran en cuestión agentes analgésicos locales y agentes anestésicos locales (p.ej. capsaicina, lidocaína y benzocaína).

Para la farmacoterapia de los dolores nociceptivos se emplean agentes analgésicos opioides y agentes analgésicos no opioides. Entre los agentes analgésicos no opioides se cuentan, entre otros, los agentes antiflogísticos no esteroides (con el acrónimo NSAIDs), que son eficaces analgésica, antiflogística y antipiréticamente, inclusive los agentes inhibidores selectivos para la COX-2 (ciclooxigenasa-2). Los NSAIDs no han sido recogidos ni en las actuales recomendaciones para terapias ni en las pautas oficiales de la EMEA para el tratamiento de neuropatías dolorosas, puesto que ellos se han manifestado como ineficaces, y por lo tanto sólo provocarían efectos secundarios. Esto es válido p.ej. para el ibuprofeno [Baron, R: Diagnostik und Therapie neuropatischer Schmerzen (en inglés Detection of neuropathic pain syndroms) (Diagnóstico y terapia de dolores neuropáticos), Deutsches Ärzteblatt 103, cuaderno 41, 2006, 2720-30. Max, MB y colaboradores: Association of pain relief with drug side effects in postherpetic neuralgia: a single-dose Study of clonidine, codeine, ibuprofen, and placebo (Asociación del alivio del dolor con efectos secundarios de medicamentos en la neuralgia postherpética: un estudio de dosis únicas de clonidina, codeína, ibuprofeno y un placebo), Clin Pharmacol Ther. 1988; 43(4), 363-71] así como diclofenaco, indometacina y aspirina [Hempnall, K y colaboradores: Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: A quantitative systematic review (Terapia analgésica en una neuralgia postherpética: Una recopilación cuantitativa sistemática. PLoS Med. 2005; 2(7), 1-27].

Entre los agentes analgésicos que están a disposición actualmente, se adecuan, por consiguiente, según las recomendaciones actuales para terapias sólo agentes analgésicos opioides tanto para el tratamiento de neuropatías dolorosas así como también para el tratamiento de dolores nociceptivos. Todas las otras sustancias activas, debido a las diferencias en la causa de los dolores y a causa de su mecanismo de acción, se adecuan o bien solamente para el tratamiento de neuropatías dolorosas o solamente para el tratamiento de dolores nociceptivos. De manera correspondiente, los síndromes de dolores mixtos, que se componen de dolores neuropáticos y de dolores nociceptivos, regularmente tienen que ser tratados de manera individual con las sustancias activas que sean adecuadas para el correspondiente tipo de dolor.

Algunos de los conocidos NSAIDs contienen un átomo de carbono asimétrico y se presentan por lo tanto como el enantiómero R y como el enantiómero S. A éstos pertenece también la clase de sustancias activas de los ácidos 2-

5 aril-propiónicos, a la que pertenecen p.ej. sustancias conocidas tales como ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, naproxeno y ácido tiaprofénico. El ibuprofeno y el ketoprofeno se emplean terapéuticamente tanto en la forma de racemato (50 % del enantiómero S, 50 % del enantiómero R), así como también en la forma del enantiómero S puro, siendo considerado como eficaz solamente el enantiómero S. El naproxeno encuentra utilización exclusivamente en la forma del enantiómero S en medicamentos. El flurbiprofeno y el ácido tiaprofénico se emplean terapéuticamente hasta ahora sólo en la forma de racemato.

10 De acuerdo con el estado de la técnica, de algunos ácidos 2-aril-propiónicos se ha conocido mientras tanto que, al contrario que los reconocimientos científicos más tempranos, ellos son eficaces farmacológicamente no sólo en la forma del enantiómero S, sino también que en la forma del enantiómero R muestran unos deseados efectos farmacológicos, en particular un efecto analgésico, véanse p.ej. el documento de patente alemana DE 40 28 906, el documento de patente europea EP 0 607 128 y los documentos de patentes de los EE.UU. US 5.200.198 y US 5.206.029. Estos documentos sólo se ocupan de dolores nociceptivos.

15 En el documento de solicitud de patente internacional WO 00/13684 se describe que algunos ácidos R-(2)-aril-propiónicos, de manera preferida el tarenfluribil, después de la aplicación de unas dosis que son más altas que las dosis analgésicamente eficaces, actúan de una manera anti-inflamatoria, indicándose como el modo de acción una inhibición de la inducción de la COX-2 en el plano de los ARNm (ácidos ribonucleicos mensajeros).

20 En el documento EP 1 154 766 se reivindica la utilización de ácidos R-(2)-aril-propiónicos, de manera preferida del tarenfluribil, para la preparación de unos medicamentos destinados a la represión de enfermedades reumáticas, del asma, del choque, de enfermedades intestinales inflamatorias, de daños por radiaciones, de la arteriosclerosis y de reacciones de rechazo después de trasplantes de tejidos u órganos, debiendo basarse el efecto, en el caso de estas enfermedades, en la inhibición de la activación del factor de transcripción NfκappaB.

25 Otros usos adicionales de los ácidos R-(2)-aril-propiónicos, de manera preferida del tarenfluribil, como sustancias activas quimiopreventivas destinadas al tratamiento de enfermedades neoplásicas (del cáncer colorrectal), así como para el tratamiento de la fibrosis cística y de la enfermedad de Alzheimer, se describen en el documento WO 98/09603).

30 El documento EP 1 322 305 reivindica la utilización de ácidos R-(2)-aril-propiónicos, de manera preferida del tarenfluribil, para el tratamiento de enfermedades crónicas destructivas de los cartílagos y de las articulaciones en el caso del reuma.

35 Para el ketoprofeno se ha descrito que, después de una aplicación por vía espinal del R-ketoprofeno, o de mezclas de morfina y del S-ketoprofeno, en el caso de ratas, se provoca un efecto inhibitorio sobre la alodinia táctil. A partir de esto se saca la conclusión de que la aplicación por vía espinal de estas sustancias podría ser adecuada para el tratamiento de dolores neuropáticos [Ossipov MH, Jerussi TP, Ren K, Sun H, Porreca F: Differential effects of spinal (R)-ketoprofen and (S)-ketoprofen against signs of neuropathic pain and tonic nociception: evidence for a novel mechanism of action of (R)-ketoprofen against tactile allodynia (Efectos diferentes del (R)-ketoprofeno y del (S)-ketoprofeno aplicados por vía espinal contra las señales de dolores neuropáticos y de la nocicepción tónica: evidencia de un nuevo mecanismo de acción del (R)-ketoprofeno contra la alodinia táctil). Pain. Agosto del 2000; 40 87(2): 193-9]. El modelo de dolor utilizado hace comprensible que no se hubieron determinado unos dolores puramente neuropáticos, sino más bien dolores nociceptivos o dolores mixtos, que se componen de dolores nociceptivos y neuropáticos. La aplicación por vía espinal, que se escogió en el experimento con animales, sólo se puede usar clínicamente de un modo restringido debido al alto gasto. Este tipo de aplicación solamente permitiría el tratamiento de dolores neuropáticos centrales. No sería posible realizar un tratamiento de dolores neuropáticos periféricos. El uso permanente de este tipo de aplicación es posible solamente con un alto gasto técnico, p.ej. con bombas implantables. No se describe ningún efecto farmacológico de esta sustancia después de otros tipos de aplicaciones usuales en la práctica terapéutica para la terapia a largo plazo. Los resultados de esta publicación científica constituyen la base del documento US 6.620.851 B2, en el que se reivindican unos procedimientos para el tratamiento de dolores neuropáticos y de otros trastornos mediante utilización del R(-)-ketoprofeno. Se mencionan unas formas de presentación para la administración por vía oral pero sin que se haya comprobado su eficacia. Sin embargo, la eficacia del R-ketoprofeno puro, administrado por vía oral, no se podría comprobar ni en el caso de una rata ni en el de un ser humano, puesto que en ambas especies, después de una aplicación por vía oral, el R-ketoprofeno es invertido para dar S-ketoprofeno en una medida considerable. De esta manera, no se puede distinguir un efecto posiblemente presente del R-ketoprofeno con respecto del efecto más fuerte del S-ketoprofeno. La bioinversión de R-ketoprofeno para dar S-ketoprofeno conduciría, en el caso de una administración por vía oral, además a los conocidos efectos indeseados del S-ketoprofeno, y por consiguiente destruiría la compatibilidad posiblemente mejor del R-ketoprofeno.

60 Para un experto en la especialidad no es posible realizar una transferencia del efecto encontrado para el R-ketoprofeno a otros ácidos R-aril-propiónicos, debido a los muy diferentes efectos o respectivamente a las muy diferentes intensidades de acción, que se han encontrado en el caso de las investigaciones realizadas hasta ahora,

y sobre todo a la inversión, que es muy diversa de una especie a otra y de un ácido aril-propiónico a otro ácido aril-propiónico. Por cuanto que los ácidos R-aril-propiónicos, a diferencia de los enantiómeros S, no se han de considerar como una clase uniforme de sustancias activas.

- 5 Sigue subsistiendo una necesidad de procedimientos de terapia o respectivamente de medicamentos, que sean adecuados para el tratamiento de neuropatías dolorosas.

### Resumen del invento

- 10 Sorprendentemente, se ha encontrado, por fin, que el uso del tarenflurbil en modelos farmacológicos acerca del dolor neuropático en el caso de una rata conduce a una significativa reducción de los dolores neuropáticos evocados.

- 15 El S-flurbiprofeno muy eficaz en el caso de dolores nociceptivos, no mostró este efecto conforme a lo esperado. Las ratas, según los conocimientos actuales, son la única especie consagrada de animal de laboratorio, que apenas invierte al tarenflurbil in vivo para dar el S-flurbiprofeno. Por lo tanto, esta especie se adecua para determinar selectivamente los efectos del tarenflurbil, siendo transferibles los efectos encontrados a los seres humanos.

- 20 Por lo tanto, el presente invento se refiere a un agente para el uso en el tratamiento de una neuropatía dolorosa; de una neuropatía dolorosa que va acompañada simultáneamente por estados dolorosos nociceptivos; de un dolor neuropático periférico o bien predominantemente periférico; o de un dolor neuropático central o bien predominantemente central, en el caso de un mamífero, en particular en el caso de un ser humano.

- 25 En particular, el invento se refiere a un agente para el uso en el tratamiento de los siguientes dolores neuropáticos o respectivamente de un dolor neuropático, que tiene una causa escogida entre el conjunto que se compone de las siguientes causas: enfermedades sistémicas, p.ej. una neuropatía diabética; lesiones inducidas por medicamentos, p.ej. una neuropatía debida a una quimioterapia; un síndrome traumático y un síndrome de atrapamiento; lesiones de las raíces nerviosas y de los ganglios posteriores; neuropatías después de infecciones causadas por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana); neuralgias después de infecciones causadas por herpes; avulsiones de las raíces nerviosas; lesiones de los nervios craneales; neuralgias craneales, p.ej. la neuralgia del trigémino; un dolor neuropático causado por un cáncer; un dolor imaginario (fantasma); una compresión de los nervios periféricos, del plexo nervioso y de las raíces nerviosas; una neuropatía periférica paraneoplásica y una ganglionopatía; complicaciones de terapias del cáncer, p.ej. de una quimioterapia, una irradiación e intervenciones quirúrgicas; el síndrome de dolor regional complejo; lesiones del tipo I (conocidas en el pasado como distrofia refleja simpática); y  
35 lesiones del tipo II (que corresponden aproximadamente a la causalgia).

- Además, el invento se refiere a un agente destinado al uso en el tratamiento de un dolor neuropático con una causa, que se escoge entre el siguiente conjunto de causas: lesiones cerebrales, que son predominantemente talámicas; un infarto, p.ej. un infarto talámico o un infarto del tronco cerebral; tumores o abscesos cerebrales, que comprimen al  
40 tálamo o al tronco cerebral; una esclerosis múltiple; operaciones quirúrgicas del cerebro, p.ej. una talamotomía en el caso de trastornos motores; lesiones de la médula espinal, heridas de la médula espinal; operaciones quirúrgicas en la médula espinal; p.ej. una cordotomía anterolateral; lesiones isquémicas; el síndrome de la arteria espinal anterior; el síndrome de Wallenberg; y una siringomielía.

- 45 Conforme a ello, se administra un tarenflurbil puro en cuanto a los enantiómeros o esencialmente puro en cuanto a los enantiómeros o respectivamente una sal o un derivado de éste farmacéuticamente compatible, o el tarenflurbil o respectivamente un derivado o una sal farmacéuticamente compatible del tarenflurbil, que se ha enriquecido en comparación con el racemato de flurbiprofeno o respectivamente en comparación con un racemato de la mencionada sal o del mencionado derivado, a un mamífero, en particular a un ser humano, que padece de las/los  
50 mencionadas/os neuropatías dolorosas o dolores neuropáticos.

- Además, el presente invento se refiere a la utilización del tarenflurbil o respectivamente de una sal o de un derivado de éste farmacéuticamente compatible en una forma pura en cuanto a los enantiómeros o bien esencialmente pura en cuanto a los enantiómeros o en una forma enriquecida en comparación con el racemato de flurbiprofeno o  
55 respectivamente en comparación con un racemato de la mencionada sal o del mencionado derivado, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de las neuropatías dolorosas o de los dolores neuropáticos que antes se han mencionado, en el caso de un mamífero, en particular en el caso de un ser humano.

- Además, el invento se refiere al tarenflurbil o respectivamente a una sal o a un derivado de éste farmacéuticamente compatible en una forma pura en cuanto a los enantiómeros o bien esencialmente pura en cuanto a los enantiómeros o en una forma enriquecida en comparación con el racemato de flurbiprofeno o respectivamente en  
60 comparación con un racemato de la mencionada sal o del mencionado derivado, y a un medicamento o respectivamente a unas composiciones medicamentosas, que contienen a éstos/as, destinado/as a la utilización

para el tratamiento de las neuropatías dolorosas o de los dolores neuropáticos que antes se han mencionado, en el caso de un mamífero, en particular en el caso de un ser humano.

### Breve descripción de las Figuras

Las Figuras 1a, 1b y 1c muestran los efectos dependientes de la dosis del tarenflurbil (= R-flurbiprofeno; RF) en el modelo de lesión del nervio protegido (en inglés Spared Nerve Injury) (= modelo de SNI; gráficos izquierdos) y en el modelo de lesión por constricción crónica (en inglés Chronic Constriction Injury) (= modelo de CCI; gráficos derechos) de un dolor neuropático periférico, en comparación con los efectos del S-flurbiprofeno (SF), de la gabapentina (Gaba) y de un vehículo.

La Figura 2 muestra los efectos de un tratamiento realizado a partir del primer día postoperatorio con el tarenflurbil (= R-flurbiprofeno; RF), administrado en una dosis de 9 mg/kg dos veces al día por vía i.p. (intraperitoneal), en comparación con un vehículo en el modelo de lesión del nervio protegido de un dolor neuropático periférico.

La Figura 3 muestra los efectos del tarenflurbil (9 mg/kg de una dosis individual i.p.) en comparación con un vehículo en ratas no tratadas.

### Descripción detallada del invento

A pesar de que los NSAIDs encuentran un amplio uso en el caso del tratamiento de dolores nociceptivos y de enfermedades inflamatorias, ellos se han acreditado como ineficaces en las investigaciones actuales en el caso del tratamiento de neuropatías dolorosas, y, por lo tanto, no están contenidos en los algoritmos terapéuticos para el tratamiento de dolores en el caso de neuropatías.

Sorprendentemente, dentro del marco del presente invento se encontró que el tarenflurbil, esto es el enantiómero R del NSAID flurbiprofeno, que se encuentra en el comercio en la forma de racemato, es eficaz aliviando el dolor (analgésicamente) en el caso del tratamiento de neuropatías dolorosas. El efecto del tarenflurbil en el caso de neuropatías dolorosas es selectivo y no es provocado por el enantiómero S del flurbiprofeno.

Las investigaciones farmacológicas llevadas a cabo dentro del marco del presente invento muestran el efecto dependiente de la dosis del tarenflurbil en modelos reconocidos farmacológicamente acerca de neuropatías dolorosas. La intensidad de la acción se sitúa, en el caso de una suficiente dosificación, en la región de la intensidad de la acción de 25 mg/kg de peso corporal de gabapentina como sustancia de referencia. El S-flurbiprofeno no mostró en el caso de estos modelos ningún efecto significativo.

Unos medicamentos, que contienen tarenflurbil (o respectivamente una sal o un éster de éste farmacéuticamente compatible) se pueden emplear dentro del marco del invento por consiguiente en los casos de todas las formas de las neuropatías dolorosas o de los dolores neuropáticos que se han descrito al principio como una terapia única o en combinación con otros medicamentos o procedimientos de tratamiento. La dosificación se debería efectuar apoyándose en las pautas terapéuticas actuales para las sustancias activas conocidas. Esto significa que la dosificación se debe de efectuar individualmente, en dependencia de la actividad y de los efectos secundarios.

En el caso del tratamiento de neuropatías dolorosas o respectivamente de un dolor neuropático, por el concepto de actividad se entiende una reducción del dolor por lo menos en un 30 hasta 50 %. Ésta se debería valorar de manera preferida tan sólo después de una duración del tratamiento de dos a cuatro semanas con unas altas dosis diarias. Después de esto, la dosis se puede adaptar hacia arriba o hacia abajo o se puede comenzar una terapia de combinación con las sustancias activas conocidas.

Puesto que los indeseados efectos medicamentosos del racemato de flurbiprofeno son causados en lo esencial por el enantiómero S, dentro del marco del invento es especialmente ventajoso el hecho de utilizar o respectivamente administrar el tarenflurbil o respectivamente sus sales o ésteres farmacéuticamente compatibles, en una forma pura en cuanto a los enantiómeros o esencialmente pura en cuanto a los enantiómeros. Asimismo se adecuan unas formas del tarenflurbil o respectivamente de sus sales o ésteres farmacéuticamente compatibles, en las que el tarenflurbil o respectivamente la sal o el éster farmacéuticamente compatible están enriquecidos/as en comparación con la correspondiente forma racémica, que se compone de 50 % del tarenflurbil o respectivamente de la sal o del éster de éste farmacéuticamente compatible, y de 50 % de S-flurbiprofeno o respectivamente de la sal o del éster de éste farmacéuticamente compatible. Cuanto más alto sea el exceso enantiomérico del tarenflurbil, o respectivamente de la sal o del éster de éste farmacéuticamente compatible, en comparación con el correspondiente enantiómero S, tanto más alta será la cantidad en que se podrán dosificar los medicamentos producidos a partir de ellos/as, con el fin de conseguir p.ej. El deseado efecto analgésico en el caso del tratamiento de neuropatías dolorosas, vinculado con una frecuencia y una gravedad lo más pequeñas que sean posibles de efectos medicamentosos indeseados.

- 5 Son apropiadas en particular unas formas del tarenflurbil o respectivamente unas formas de la sal o del éster de éste farmacéuticamente compatible, en las que el tarenflurbil o respectivamente su sal o éster farmacéuticamente compatible se presenta, con respecto al S-flurbiprofeno o respectivamente a la sal o al éster farmacéuticamente compatible del S-flurbiprofeno, en una relación molar más grande que o igual a 60:40. Se prefiere especialmente que la relación molar sea más grande que o igual a 95:5, siendo "esencialmente pura en cuanto a los enantiómeros" dentro del sentido del invento una relación molar de 95:5. Se prefiere en particular que la relación molar sea mayor que o igual a 98:2,  $\geq 99,5:0,5$  o  $\geq 99,9:0,1$ , siendo "pura en cuanto a los enantiómeros" dentro del sentido del invento una relación molar a partir de 98:2.
- 10 Los medicamentos y las formulaciones medicamentosas que se preparan de acuerdo con la utilización conforme al invento, o respectivamente los medicamentos y las formulaciones medicamentosas para la utilización conforme al invento, contienen EL tarenflurbil o respectivamente su sal o éster farmacéuticamente compatible en las mencionadas formas adecuadas con pureza o enriquecimiento en cuanto a un enantiómero.
- 15 Cuando sea soportable desde el punto de vista tecnológico en el caso de la preparación de la sustancia activa tarenflurbil, se debería utilizar el tarenflurbil puro o respectivamente su sal o éster farmacéuticamente compatible, no pudiéndose detectar con métodos analíticos modernos nada del S-flurbiprofeno o respectivamente de la (del) correspondiente sal o éster de S-flurbiprofeno, en los procedimientos conformes al invento o respectivamente para la preparación de los medicamentos o respectivamente de las formulaciones medicamentosas conformes al invento.
- 20 El tarenflurbil, al contrario que la mayoría de los otros R-NSAIDs, no muestra in vivo ninguna inversión o respectivamente muestra como mucho una inversión extremadamente pequeña de la forma R a la forma S, cuando es aplicado a seres humanos. Por lo tanto, también después de una administración de dosis terapéuticas altas no existe ningún riesgo de que, por inversión del tarenflurbil para dar el S-flurbiprofeno, se puedan presentar unas
- 25 concentraciones tóxicas de S-flurbiprofeno en el organismo humano. A causa de la alta estabilidad en cuanto a los enantiómeros del tarenflurbil in vivo, se deberían preparar unos medicamentos con una sustancia activa lo más ampliamente pura en cuanto a los enantiómeros que sea posible, con el fin de poder conseguir una relación especialmente favorable entre la utilidad y el riesgo en el caso del tratamiento conforme al invento de neuropatías dolorosas o de dolores neuropáticos. Un tarenflurbil puro en cuanto a los enantiómeros o esencialmente puro en
- 30 cuanto a los enantiómeros es obtenible a partir de varios fabricantes comerciales de sustancias activas, las buenas prácticas internacionales de fabricación (en inglés "Good Manufacturing Practice, GMP") para sustancias activas farmacéuticas.
- 35 Todos los datos indicados en la presente descripción del invento y en las reivindicaciones acerca de las adecuadas dosis diarias, dosis individuales y concentraciones de sustancias activas, se refieren al tarenflurbil o respectivamente a su respectiva/o sal o éster farmacéuticamente compatible, inclusive la proporción de S-flurbiprofeno o respectivamente del enantiómero S de la respectiva sal o del respectivo éster farmacéuticamente compatible, que eventualmente está presente de manera adicional según el grado de la pureza en cuanto a los enantiómeros o del enriquecimiento de la forma empleada del tarenflurbil o respectivamente de su sal o éster farmacéuticamente
- 40 compatible.
- 45 A causa de la escasa toxicidad, la dosis diaria administrada se puede adaptar dentro de amplios límites a las circunstancias individuales del paciente. En el caso de un uso sistémico, cuando, por lo tanto, la dosis establecida se debe de hacer disponible a través de la circulación sanguínea en el organismo, la dosis diaria debería estar situada en por lo menos 1 mg/kg de peso corporal, y puede ser aumentada hasta 50 mg/kg o más. Una dosificación preferida para el uso sistémico es una dosis diaria de 2 a 30 mg/kg de peso corporal, de manera especialmente preferida de 3 a 25 mg/kg de peso corporal, de manera particularmente preferida de 5 a 20 mg/kg de peso corporal y de la manera más preferida de 10 a 20 mg/kg de peso corporal.
- 50 La dosis diaria se debería subdividir, en dependencia de la cinética de liberación de la formulación farmacéutica y de la forma de aplicación, en una hasta cinco, de manera preferida en una hasta cuatro unidades, de tal manera que se efectúe una aplicación de desde una vez al día hasta de cinco veces al día, de manera preferida de cuatro veces al día.
- 55 Para el uso sistémico entran en cuestión todas las rutas conocidas de aplicación, tal como por las vías oral, peroral, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, bucal, sublingual, nasal, transdérmica, por inhalación y por vía rectal, para las que se pueden emplear las conocidas formulaciones farmacéuticas.
- 60 Las formulaciones orales o rectales, que se administran en una forma sólida, contienen de manera preferida, como una forma de dosis individual de 30 mg a 1.800 mg, de manera preferida de 50 mg a 1.200 mg, de manera especialmente preferida de 100-1.000 mg y de manera muy especialmente preferida de 200-800 mg del tarenflurbil o respectivamente de una sal o éster de éste farmacéuticamente compatible. Para los supositorios, las dosis individuales se subdividen de un modo similar a como en el caso de las formulaciones orales sólidas.

Las soluciones o suspensiones para la administración por vía parenteral contienen toda la dosis diaria de manera preferida en una forma de dosis individual, pero, según sea la necesidad terapéutica, se pueden preparar también como unas formas de dosis individuales dosificadas en una cantidad más baja para la aplicación múltiples veces por día.

5 En el caso de las formulaciones orales bebibles, toda la dosis diaria, incluso aunque ella sobrepase los 1.800 mg, se puede ingerir de una sola vez. Las soluciones o suspensiones para la aplicación oral pueden contener la cantidad necesaria para un típico período de tiempo de terapia, tal como p.ej. de una o varias semanas o uno o varios meses, obteniéndose entonces una dosis diaria o una dosis individual mediante medición de una cantidad parcial.

10 Junto al uso sistémico, el tarenflurbil o respectivamente una sal o un éster de éste farmacéuticamente compatible, se puede emplear para la terapia local de neuropatías dolorosas o de dolores neuropáticos. Para ello, una formulación farmacéutica, que debe de ser administrada por vía tópica, se aplica sobre la piel del lugar enfermado del cuerpo. Para esta ruta de aplicación se adecuan todas las formulaciones farmacéuticas conocidas en el caso de los agentes tópicos, tales como p.ej. pomadas, cremas, emulsiones, geles y emplastos.

15 Para los usos tópicos se adecuan unas formulaciones con unas concentraciones del tarenflurbil o de su sal o éster farmacéuticamente compatible de 0,5 g/100 g a 25 g/100 g de la formulación, de manera preferida de 1 g/100 g a 20 g/100 g de la formulación, de manera especialmente preferida de 1 g/100 g a 15 g/100 g de la formulación, de manera particularmente preferida de 1,5 g/100 g a 10 g/100 g de la formulación y de la manera más preferida de 5 g/100 g a 10 g/100 g de la formulación.

20 La formulación farmacéutica de los medicamentos o respectivamente de las formulaciones medicamentosas conformes al invento se puede producir en cualquier forma deseada y conocida en la tecnología farmacéutica. A éstas pertenecen p.ej. tabletas, cápsulas, grageas, granulados, soluciones y suspensiones no estériles para la aplicación por vía oral, nanogránulos, soluciones y suspensiones estériles para la administración por vía parenteral, supositorios, aerosoles, pomadas, cremas, emulsiones y formulaciones liposómicas.

25 Las formulaciones farmacéuticas orales, que son útiles de acuerdo con el invento, y las formulaciones, que deben de ser administradas por vía intramuscular o intraperitoneal, pueden ser producidas y utilizadas terapéuticamente tanto en una formulación que libera rápidamente, como también en una formulación que libera de una manera modificada. En particular, en el caso de las formulaciones orales se ofrece la posibilidad de poner a disposición unas formulaciones farmacéuticas que liberan de un modo retardado, para la disminución de la frecuencia de ingestión, para el mejoramiento de la capacidad de distensión y para el mejoramiento de la compatibilidad. La liberación se puede controlar de un modo continuo o pulsátil a lo largo de varias liberaciones individuales desfasadas en el tiempo. Para la reducción de la frecuencia de aplicación en el caso de unas formulaciones que deben de ser usadas por vía intramuscular o intraperitoneal, se pueden emplear las formulaciones conocidas en la tecnología farmacéutica, para la entrega retardada de la sustancia activa, tal como p.ej. suspensiones de cristales y sustancias auxiliares biodegradables.

30 De acuerdo con una forma preferida de realización del invento, el tarenflurbil o su sal o éster farmacéuticamente compatible se usa o respectivamente se administra dentro del marco de los procedimientos, de las utilizaciones y de los medicamentos o respectivamente de las composiciones medicamentosas conformes al invento, durante un prolongado período de tiempo, de manera preferida durante varias semanas o varios meses, p.ej. durante más que 3 meses, más que 6 meses o más que 12 meses.

35 Los medicamentos o respectivamente las formulaciones medicamentosas conformes al invento pueden comprender como sustancia activa, junto al tarenflurbil o a su sal o éster farmacéuticamente compatible, eventualmente otras sustancias activas adicionales así como una o varias sustancias auxiliares farmacéuticamente compatibles.

40 El concepto de derivados farmacéuticamente compatibles se refiere a unos derivados preparados a partir del tarenflurbil y de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente compatibles para la formación de sales, y de compuestos alcohólicos para la formación de ésteres.

45 Entre éstas/os se cuentan en particular ciertas sales metálicas, p.ej. con aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc o ciertas sales orgánicas, p.ej. con lisina, N,N'-dibencil-etilendiamina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, trometamina, arginina y alquil-aminas con 1 hasta 6 átomos de C, o ésteres, p.ej. con alcoholes alifáticos o isoalifáticos con 1 hasta 8 átomos de C. El tarenflurbil se puede emplear dentro del marco del invento también como el ácido libre.

50 De acuerdo con el invento, el tarenflurbil o la sal o el éster de éste farmacéuticamente compatible se puede administrar de una manera ventajosa en una combinación libre o fija con otras sustancias activas adecuadas para el tratamiento de neuropatías dolorosas o de dolores neuropáticos.



Para la terapia de combinación medicamentosa de neuropatías dolorosas o de dolores neuropáticos, se puede emplear el tarenflurbil o respectivamente una sal o un éster de éste farmacéuticamente compatible en combinaciones fijas con otras sustancias que son activas y eficaces en el caso de esta indicación. Para la terapia de combinación sistémica entran en cuestión de manera preferida unas sustancias que se escogen entre los conjuntos de sustancias activas que se componen de agentes antidepresivos, anticonvulsivos, opioides, cannabinoides y miotonolíticos. Para la terapia de combinación por vía tópica se pueden emplear unas combinaciones del tarenflurbil y de agentes analgésicos tópicos o de agentes anestésicos locales. En el caso de la preparación de medicamentos con combinaciones fijas del tarenflurbil o respectivamente de una sal o de un éster de éste farmacéuticamente compatible y de otras sustancias activas, las dosis se escogen de tal manera que el tarenflurbil (o respectivamente la sal o el éster de éste farmacéuticamente compatible que se utiliza) se emplean en las dosis arriba descritas, y la sustancia activa en la combinación se emplea en la dosis terapéuticamente usual para la correspondiente sustancia activa individual.

Conforme al invento, el tarenflurbil se adecua por consiguiente no sólo para la terapia de neuropatías dolorosas sino también para el tratamiento de unos dolores, que a causa de la lesión existente, se componen de neuropatías dolorosas y de dolores de nociceptores. Estos dolores mixtos aparecen, cuando en ciertas zonas del cuerpo estrechamente delimitadas, se presentan simultáneamente unos traumas dolorosos de tejidos y unas lesiones dolorosas de nervios periféricos o centrales. Precisamente este tipo de dolores no es tratado con frecuencia en la práctica de una manera adecuada, puesto que los conocidos agentes analgésicos no opioides son eficaces solamente en el caso de dolores de nociceptores, pero no en el caso de neuropatías dolorosas, mientras que la mayoría de las sustancias activas que se emplean para el tratamiento de neuropatías dolorosas, son eficaces solamente en el caso de este tipo de dolores pero no en el caso de dolores de nociceptores. En el caso de dolores mixtos, el tarenflurbil, o respectivamente una sal o un éster de éste farmacéuticamente compatible, es eficaz simultáneamente tanto a través del conocido efecto aliviador del dolor (= analgésico) en el caso de dolores de nociceptores, como también a través del efecto encontrado conforme al invento en el caso de neuropatías dolorosas. El tarenflurbil y sus sales y ésteres farmacéuticamente compatibles disponen, por lo tanto, de un potencial contra un dolor nociceptivo conocido así como de un potencial contra a un dolor neuropático desconocido anteriormente, de un modo parecido a las sustancias activas opioides, pero sin tener su conocido potencial de adicción y su potencial depresivo de la respiración. Esta combinación de dolores no ha sido descrita hasta ahora para ninguna otra sustancia no opioide, y constituye por lo tanto una alta utilidad terapéutica desconocida hasta ahora. A causa de su excelente compatibilidad, el tarenflurbil (o respectivamente sus sales y ésteres farmacéuticamente compatibles) se puede(n) emplear desde el principio en una alta dosis en el caso de dolores mixtos. Un espectro de acción comparablemente amplio en el caso de neuropatías dolorosas y de dolores de nociceptores lo tienen, en todo caso, los agentes analgésicos opioides, los cuales, sin embargo, debido a su perfil de efectos secundarios, sólo se deben de emplear en el caso de un riguroso planteamiento de la indicación. Unos dolores mixtos, que se presentan frecuentemente, son los dolores de espalda y los dolores causados por tumores, para cuyo tratamiento el tarenflurbil (o respectivamente sus sales y ésteres farmacéuticamente compatibles) sería(n) un medicamento preferido, independientemente de un diagnóstico diferencial.

Como otras sustancias activas adicionales, que se pueden utilizar medicinalmente en una forma combinada con el tarenflurbil (o respectivamente con sus sales o ésteres farmacéuticamente compatibles), p.ej. preparadas como medicamentos que se deben de usar por vía sistémica y como una combinación fija, se adecuan todas las sustancias activas, que se emplean para la terapia de neuropatías dolorosas, tales como p.ej. agentes antidepresivos (amitriptilina, nortriptilina; desipramina, maprotilina, venlafaxina, duloxetina, bupropiona), agentes anticonvulsivos (carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, gabapentina, pregabalina), opioides (tramadol, morfina, oxicodona), cannabinoides (tetrahidrocannabinol), agentes miotonolíticos (baclofeno), y antagonistas de la NMDA (dextrometorfanol, ketamina, memantina), agentes capturadores de radicales (ácido alfa-lipónico). Para medicamentos que se deben de usar por vía tópica, entran en cuestión como sustancias activas en las combinaciones para el tarenflurbil o respectivamente sus sales o derivados farmacéuticamente compatibles, unos agentes anestésicos locales (p.ej. capsaicina, lidocaína y benzocaína).

Por el concepto de sustancias auxiliares farmacéuticamente compatibles se han de entender de acuerdo con el invento, según sea la formulación, unas sustancias de vehículo tales como almidones, azúcares, celulosas microcristalinas, agentes diluyentes, agentes coadyuvantes de granulación, agentes de deslizamiento, agentes aglutinantes, agentes promotores de la descomposición y similares. Unas formulaciones farmacéuticas especialmente ventajosas para medicamentos que contienen tarenflurbil se describen en los documentos EP 0 607 128, EP 0 641 200 y EP 0 615 440.

Los siguientes Ejemplos han de ilustrar más detalladamente el invento, pero sin restringirlo a las formas de realización descritas concretamente. Siempre y cuando que no se haya indicado lo contrario, todos los datos de partes y de % se refieren, dentro del marco del presente invento, al peso o respectivamente al peso total de la composición/mezcla.

**Ejemplo 1**

Como modelos de animales, que muestran elementos esenciales de los síndromes de dolores clínicos en el caso de neuropatías, se usaron el modelo de lesión por constricción crónica (= modelo de CCI) [Bennet GJ, Xie YK: A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man (Una mononeuropatía periférica en una rata, que produce trastornos con unas sensaciones de dolor parecidas a los que se observan en seres humanos). Pain 1988, 33:87-107] y el modelo de lesión de nervio protegido (modelo de SNI) [Decosterd I, Woolf CJ: Spared Nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain (Lesión de nervio protegido: un modelo de animal con un dolor neuropático periférico persistente). Pain 2000, 87: 149-158]. En el caso de los dos modelos, a los animales de ensayo se les ocasiona una lesión definida de los nervios por vía quirúrgica. Con ayuda del comportamiento de dolor de los animales se puede medir cuantitativamente la eficacia de las sustancias en el caso de neuropatías dolorosas. Las investigaciones se llevaron a cabo en ratas de acuerdo con los modelos publicados. En el caso de las ratas se puede medir el efecto exclusivo del tarenflurbil, puesto que ellas, al igual que los seres humanos, prácticamente no invierten al tarenflurbil para dar el S-flurbiprofeno. Esto no corresponde a la mayoría de las otras especies de animales de laboratorio.

En una primera serie de ensayos, a los animales de ensayo se les ocasionó por vía quirúrgica una lesión de los nervios según el modelo de SNI así como según el modelo de CCI. A partir del 10<sup>o</sup> día hasta el 21<sup>o</sup> día después de la operación quirúrgica, unos conjuntos en cada caso de 12 animales recibieron las sustancias de ensayo dos veces al día administradas por vía intraperitoneal. Al ensayar según el modelo de SNI, por cada aplicación y en cada caso por cada kg de peso corporal, se administraron 2,5; 4,5 o 9 mg del tarenflurbil (designados como RF2.5, RF4.5 y RF9), 4,5 mg de S-flurbiprofeno (SF4.5), un vehículo puro (vehículo - como testigo) o 25 mg de gabapentina (Gaba25 - como sustancia de referencia). Se midieron los parámetros de comportamiento que son típicos para neuropatías dolorosas, a saber la alodinia mecánica con el aestesiómetro de von Frey, la alodinia al frío con el ensayo con acetona, y la hiperalgesia al frío con una plancha enfriada a 2°C. Al realizar el ensayo según el modelo de CCI, por cada conjunto se administraron 4,5 o 9 mg/kg de peso corporal del tarenflurbil (RF4.5 y RF9), 9 mg/kg de peso corporal del S-flurbiprofeno (SF9) o un vehículo (vehículo). Se midieron asimismo la alodinia mecánica/estática con el ensayo de pelo de von Frey, la alodinia al frío con el ensayo con acetona y la hiperalgesia al frío con una plancha enfriada a 2°C.

Los resultados de las series de ensayos se muestran en las Figuras 1a, 1b y 1c. Se consiguió una reducción significativa de la alodinia con 4,5 y 9 mg/kg del tarenflurbil administrados dos veces al día. El S-flurbiprofeno no mostró ningún efecto significativo. El ensayo de unas dosis más altas no fue posible debido a las hemorragias gastrointestinales que se presentaron de una duración del tratamiento a partir de aproximadamente 1 semana en el caso de animales individuales. La gabapentina empleada en el caso de neuropatías como testigo positivo, no mostró ninguna diferencia significativa con respecto al tarenflurbil.

**Ejemplo 2**

En otra serie de ensayos, los animales fueron tratados por vía intraperitoneal después de una lesión de los nervios de acuerdo con el modelo de SNI, ya a partir del primer día postoperatorio, a lo largo de dos semanas con dos veces al día 9 mg/kg de peso corporal del tarenflurbil o del vehículo. Se midieron la alodinia dinámica mecánica por medio del aestesiómetro de Frey tanto por el lado ipsilateral como también por el lado contralateral, así como la alodinia al frío con la plancha enfriada a 10°C sólo por el lado ipsilateral

Los resultados de esta serie de ensayos se recopilan en la Figura 2. El tarenflurbil (RF9-ipsi) muestra, en el caso de la alodinia mecánica y en el caso de la alodinia al frío por toda la duración del tratamiento de dos semanas, un efecto significativamente diferente en comparación con el vehículo (vehículo ipsi) por el lado ipsilateral. Por el lado contralateral, no se diferencian el tarenflurbil (RF9-contra) y el vehículo (vehículo contra). Después de haber terminado el tratamiento, el efecto anestésico disminuye lentamente en el conjunto tratado con el tarenflurbil, y, ocho días después de haber terminado el tratamiento, alcanza la intensidad de dolor del conjunto tratado con el vehículo.

**Ejemplo 3**

Para la cualificación de las series de ensayos arriba mencionadas, en otra serie de ensayos en ratas no lesionadas se aplicaron de una sola vez 9 mg/kg de peso corporal del tarenflurbil (RF9) o del vehículo (vehículo) por vía intraperitoneal, y hasta 6 horas después de la aplicación, se midieron la alodinia mecánica con el aestesiómetro de Frey así como la sensibilidad frente al calor según el modelo de Hargreaves. Los resultados representados en la Figura 3 no muestran ninguna diferencia significativa entre el conjunto tratado con el tarenflurbil y el conjunto tratado con el vehículo. Esto quiere decir, que los efectos que se miden para el tarenflurbil en los Ejemplos 1 y 2 deben de ser atribuidos exclusivamente al efecto en el caso de neuropatías dolorosas.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Tarenflurbil o respectivamente una sal o un éster con alcoholes alifáticos o isoalifáticos con 1-8 átomos de C, de éste farmacéuticamente compatible, en una forma enriquecida en comparación con el racemato de flurbiprofeno o respectivamente con un racemato de la sal o del éster que se ha mencionado, para el uso en el tratamiento de
- 10 a) una neuropatía dolorosa  
 b) una neuropatía dolorosa, que está acompañada simultáneamente por estados de dolor nociceptivo  
 c) un dolor neuropático periférico o bien predominantemente periférico; o  
 d) un dolor neuropático central o bien predominantemente central.
- 15 2. Compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, tratándose, en el caso del dolor neuropático predominantemente periférico, de uno que se escoge entre los siguientes dolores neuropáticos, o respectivamente de uno que tiene una causa que se escoge entre el conjunto de las siguientes causas:
- 20 - enfermedades sistémicas, p.ej. una neuropatía diabética;  
 - lesiones inducidas por medicamentos, p.ej. una neuropatía debida a una quimioterapia;  
 - un síndrome traumático y un síndrome de atrapamiento;  
 - lesiones de las raíces nerviosas y de los ganglios posteriores;  
 - neuropatías después de infecciones causadas por el VIH;  
 - neuralgias después de infecciones causadas por herpes;  
 - avulsiones de las raíces nerviosas;  
 - lesiones de los nervios craneales;  
 - neuralgias craneales, p.ej. la neuralgia del trigémino;  
 - un dolor neuropático causado por un cáncer;  
 - un dolor imaginario (fantasma);  
 - una compresión de los nervios periféricos, del plexo nervioso y de las raíces nerviosas;  
 - una neuropatía periférica paraneoplásica y una ganglionopatía;  
 - complicaciones de terapias del cáncer, p.ej. de una quimioterapia, de una irradiación y de intervenciones  
 quirúrgicas;  
 - un síndrome de dolor regional complejo;  
 - lesiones del tipo I (conocidas en el pasado como distrofia refleja simpática); y  
 - lesiones del tipo II (que corresponden aproximadamente a la causalgia), o tratándose en el caso del dolor  
 neuropático predominantemente central de uno que tiene una causa, que se escoge entre el siguiente  
 conjunto de causas:  
 - lesiones cerebrales, que son predominantemente talámicas;  
 - un infarto, p.ej. un infarto talámico o un infarto del tronco cerebral;  
 - tumores o abscesos cerebrales, que comprimen al tálamo o al tronco cerebral;  
 - una esclerosis múltiple;  
 - operaciones quirúrgicas del cerebro, p.ej. una talamotomía en el caso de trastornos motores;  
 - lesiones de la médula espinal;  
 - heridas de la médula espinal;  
 - operaciones quirúrgicas en la médula espinal, p.ej. una cordotomía anterolateral;  
 - lesiones isquémicas;  
 - el síndrome de la arteria espinal anterior;  
 - el síndrome de Wallenberg; y  
 - una siringomielia.
- 35 3. Compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, presentándose el tarenflurbil o respectivamente su sal o su éster farmacéuticamente compatible en una relación molar con respecto al S-flurbiprofeno, o respectivamente a la respectiva sal o al respectivo éster farmacéuticamente compatible del S-flurbiprofeno, más grande que o igual a 60:40, de manera preferida más grande que o igual a 95:5, de manera especialmente preferida más grande que o igual a 98:2, de manera muy especialmente preferida más grande que o igual a 99,5:0,5 y de la manera más preferida más grande que o igual a 99,9:0,1.
- 40 4. Compuesto para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, presentándose el tarenflurbil y el S-flurbiprofeno eventualmente presente como un ácido libre, como una sal con agentes formadores de sales inorgánicas u orgánicas, como un compuesto complejo con agentes formadores de compuestos complejos inorgánicos u orgánicos, o como un éster de ácido.
- 60 5. Compuesto para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, empleándose el tarenflurbil o su sal o éster farmacéuticamente compatible para el uso por vía sistémica en una dosis diaria de desde por lo menos 1 mg/kg de peso corporal hasta 50 mg/kg de peso corporal o por encima de este valor, de manera preferida en unas dosis diarias de desde 2 mg/kg hasta 30 mg/kg de peso corporal, de manera especialmente preferida de desde 3

hasta 25 mg/kg de peso corporal, de manera muy especialmente preferida de desde 5 hasta 20 mg/kg de peso corporal, y de la manera más preferida de desde 10 hasta 20 mg/kg de peso corporal.

5 6. Compuesto para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 5, administrándose la dosis diaria como una dosis en una sola vez o en varias dosis individuales.

10 7. Compuesto para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 6, preparándose o respectivamente administrándose, para unas formulaciones que deben de ser aplicadas por vía oral o rectal como un todo, unas formas de dosis individuales con un contenido de desde 30 mg hasta 1.800 mg de la sustancia activa, de manera preferida con uno de desde 50 hasta 1.200 mg, de manera especialmente preferida con uno de desde 100 hasta 1.000 mg y de manera muy especialmente preferida con uno de desde 200 hasta 800 mg de la sustancia activa, y para formas orales bebibles, así como para formas inyectables, unas formas de dosis individuales de desde como mínimo 30 mg hasta la dosis diaria máxima.

15 8. Compuesto para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 7, siendo usado el medicamento durante un prolongado período de tiempo, de manera preferida durante varias semanas o varios meses.

20 9. Compuesto para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 8, combinándose el tarenflurbil, o respectivamente su sal o éster farmacéuticamente compatible, con una o varias sustancias activas adecuadas para el tratamiento sistémico de dolores neuropáticos, en la usual dosis terapéutica, p.ej. con agentes antidepresivos (amitriptilina, nortriptilina; desipramina, maprotilina, venlafaxina, duloxetina, bupropiona), con agentes anticonvulsivos (p.ej. carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, gabapentina, pregabalina), con opioides (tramadol, morfina, oxicodona), con cannabinoides (tetrahidrocannabinol), con agentes miotonolíticos (baclofeno), con antagonistas de la NMDA (dextrometorfano, ketamina, memantina) y con capturadores de radicales (ácido alfa-lipónico).

25 10. Compuesto para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 9, siendo liberada(s) la sustancia activa/las sustancias activas desde el medicamento rápidamente o de una manera modificada, p.ej. retardada o pulsátil.

30 11. Compuesto para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 10, efectuándose la aplicación sistémica por vía oral, peroral, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, bucal, nasal, transdérmica, por inhalación o por vía rectal.

35 12. Compuesto para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 11, efectuándose la aplicación por vía oral y presentándose el medicamento en la forma de tabletas, cápsulas, grageas, un granulado, una solución o una suspensión no estéril, o efectuándose la aplicación por vía parenteral y presentándose el medicamento en la forma de una solución o una suspensión estéril, o efectuándose la aplicación por vía rectal y presentándose el medicamento en la forma de supositorios, o efectuándose la aplicación por vía nasal y presentándose el medicamento en la forma de un aerosol.

40 13. Compuesto para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 12, efectuándose la aplicación por vía tópica, y siendo la concentración de la sustancia activa para el uso local en la forma de agentes tópicos de desde menos que 0,5 g/100 g hasta 25 g/100 g de la formulación o por encima de este valor, de manera preferida de desde 1 g/100 g hasta 20 g/100 g de la formulación, de manera especialmente preferida de desde 1 g/100 g hasta 15 g/100 g de la formulación, de manera muy especialmente preferida de desde 1,5 g/100 g hasta 10 g/100 g de la formulación, y de la manera más preferida de desde 5 g/100 g hasta 10 g/100 g de la formulación.

45 14. Compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 13, combinándose el tarenflurbil, o respectivamente su sal o éster farmacéuticamente compatible, con una o varias sustancias activas adecuadas para el tratamiento tópico de neuropatías dolorosas, en la concentración terapéutica usual, p.ej. con capsaicina, lidocaína o benzocaína.

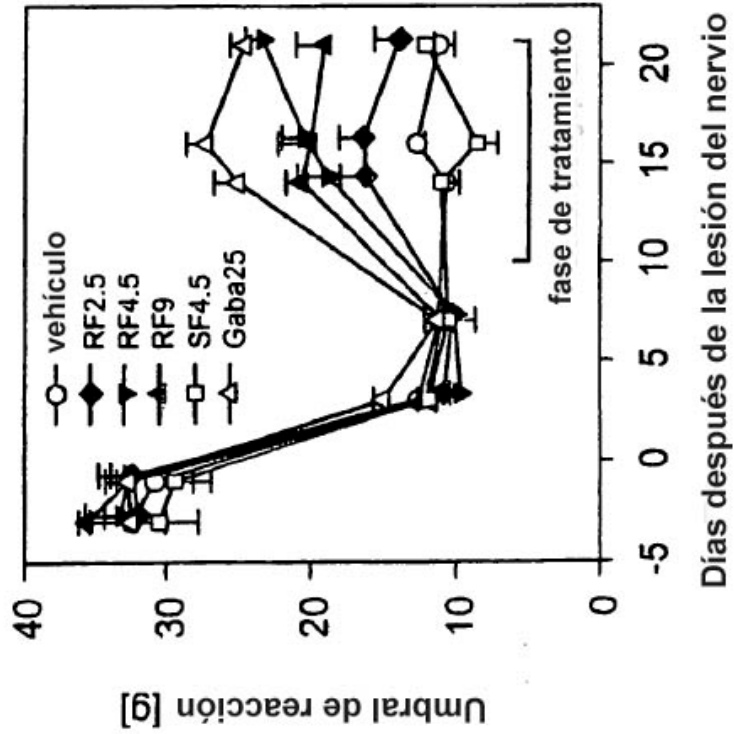
50 15. Compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, presentándose el medicamento en la forma de una formulación adecuada para la administración por vía tópica sobre la piel, p.ej. en la forma de una pomada, una crema, un gel, una solución, una formulación liposómica, un emplastro o un vendaje revestido.

55

Figura 1a

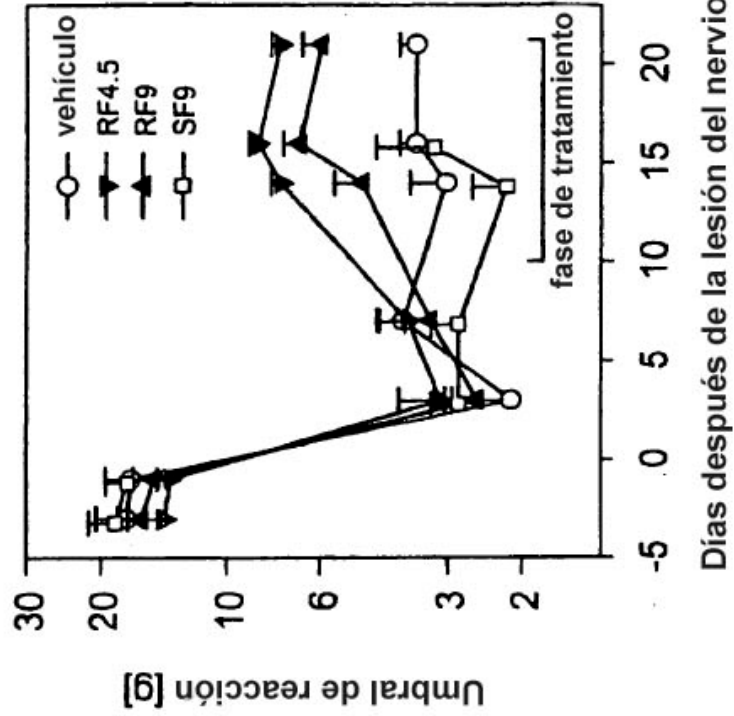
Modelo de lesión de nervio protegido

Alodinia mecánica del SNI



Modelo de lesión por constricción crónica

Alodinia mecánica del CCI



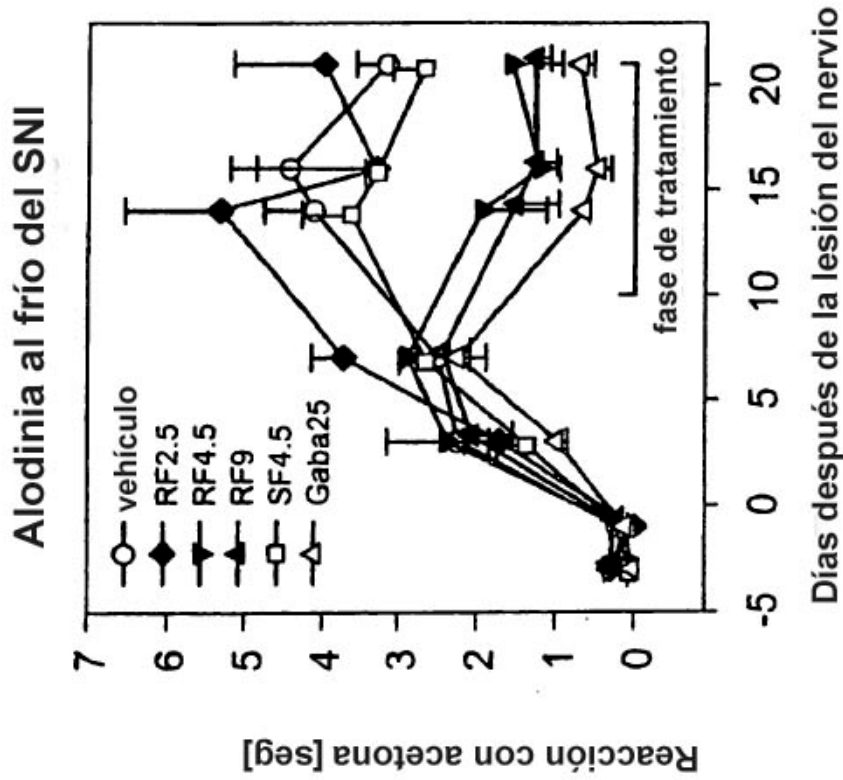
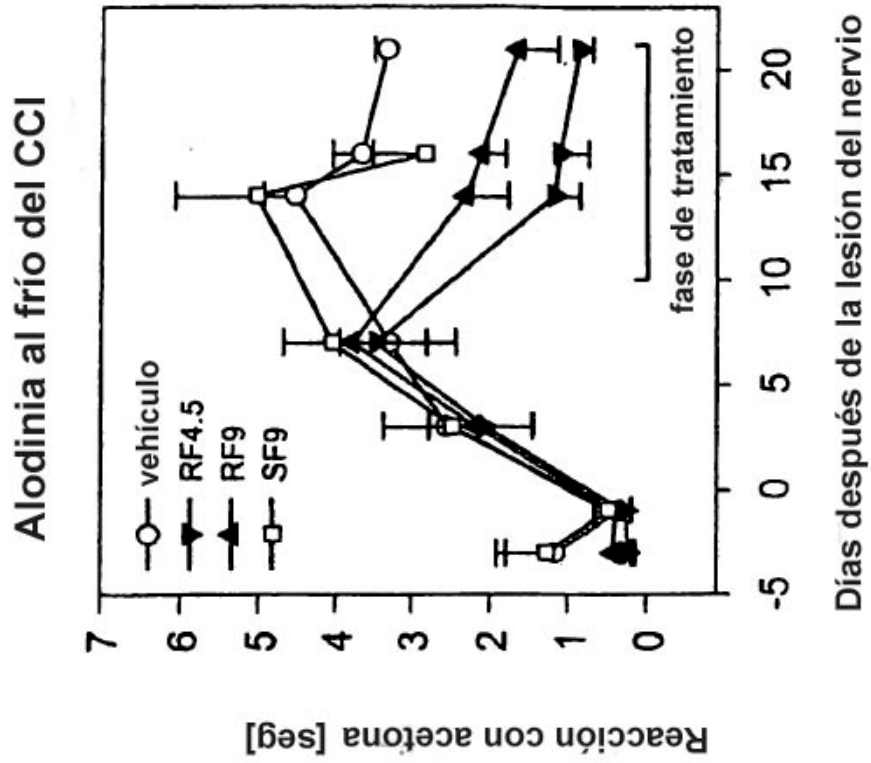


Figura 1b

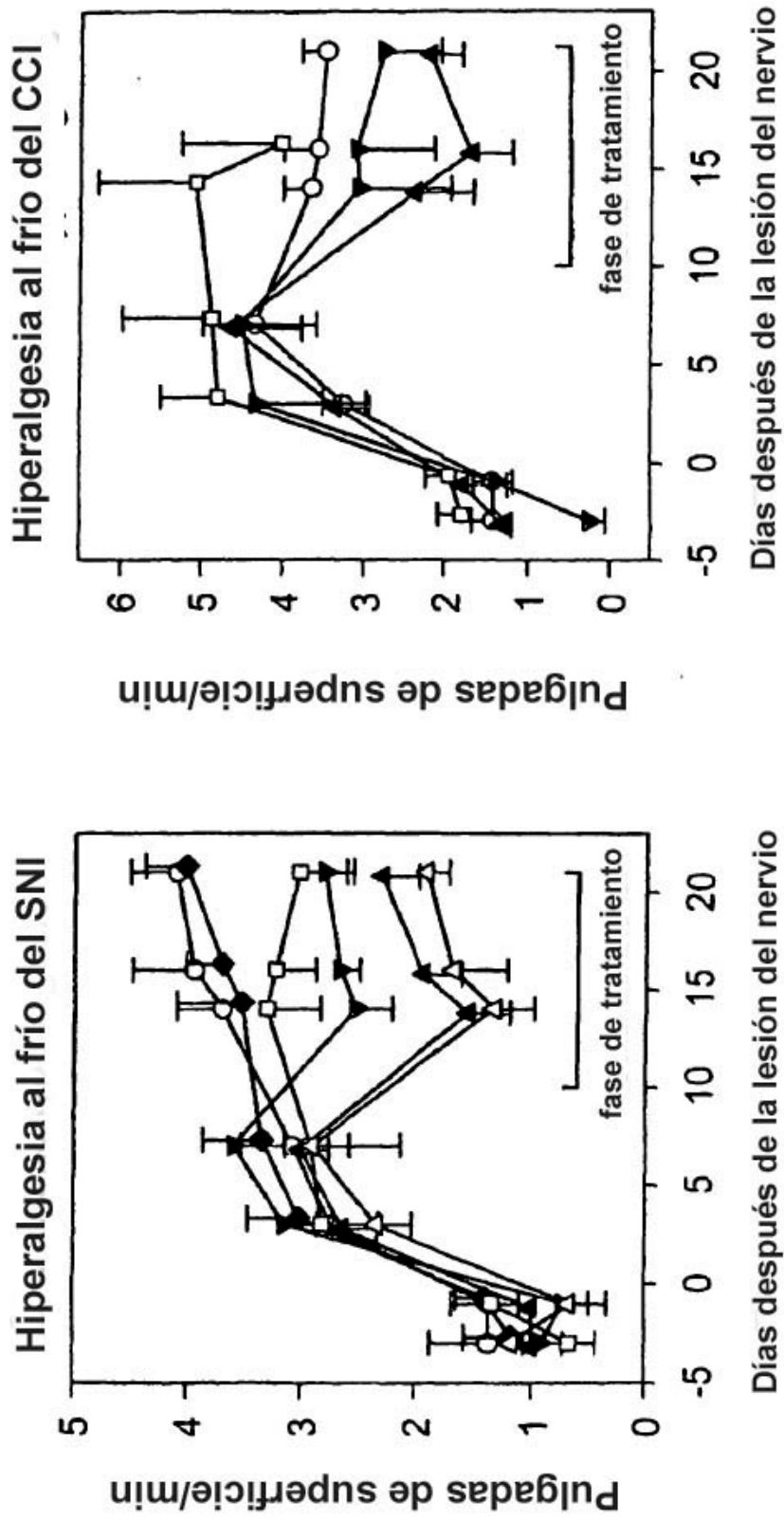
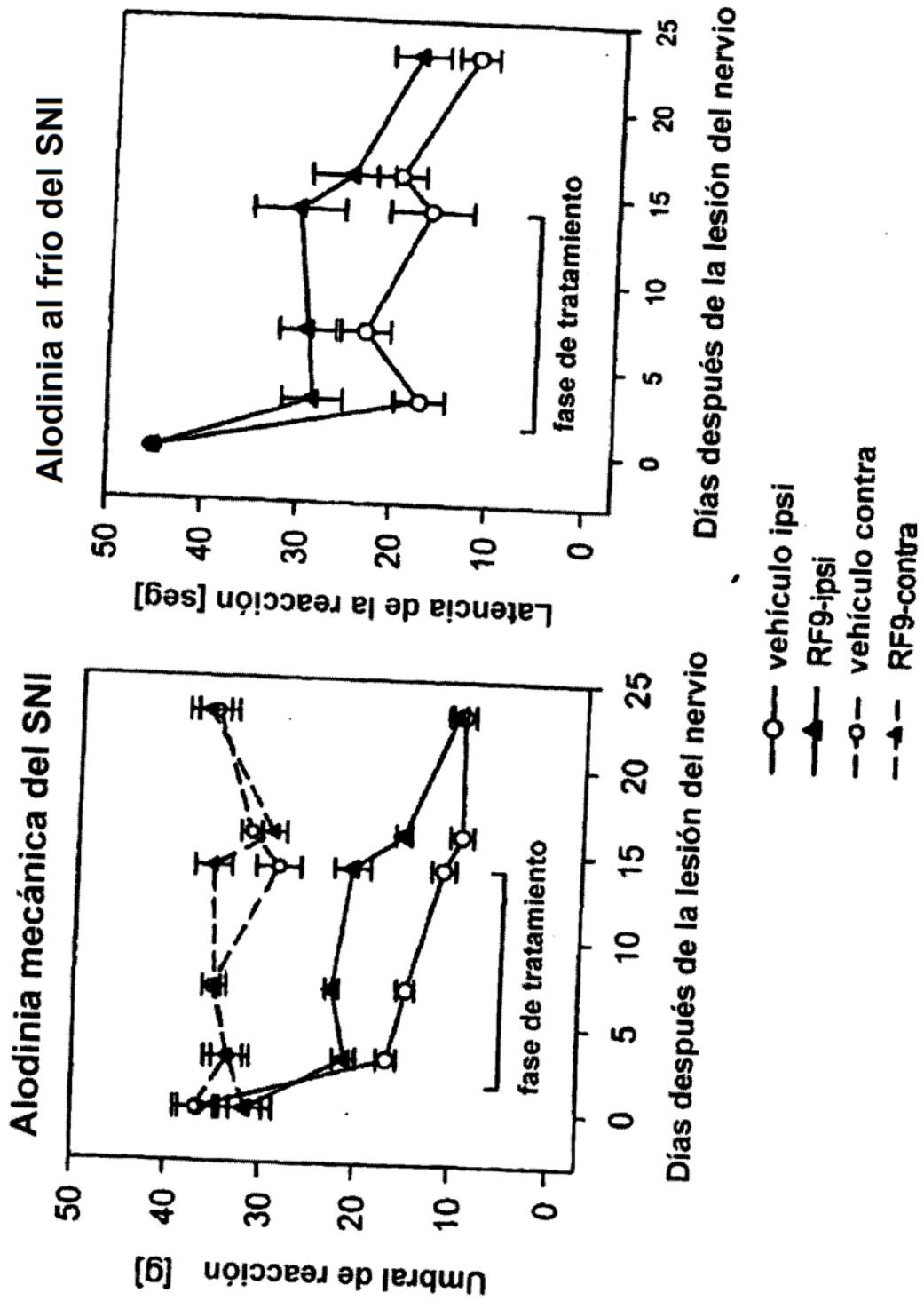


Figura 1c

Figura 2





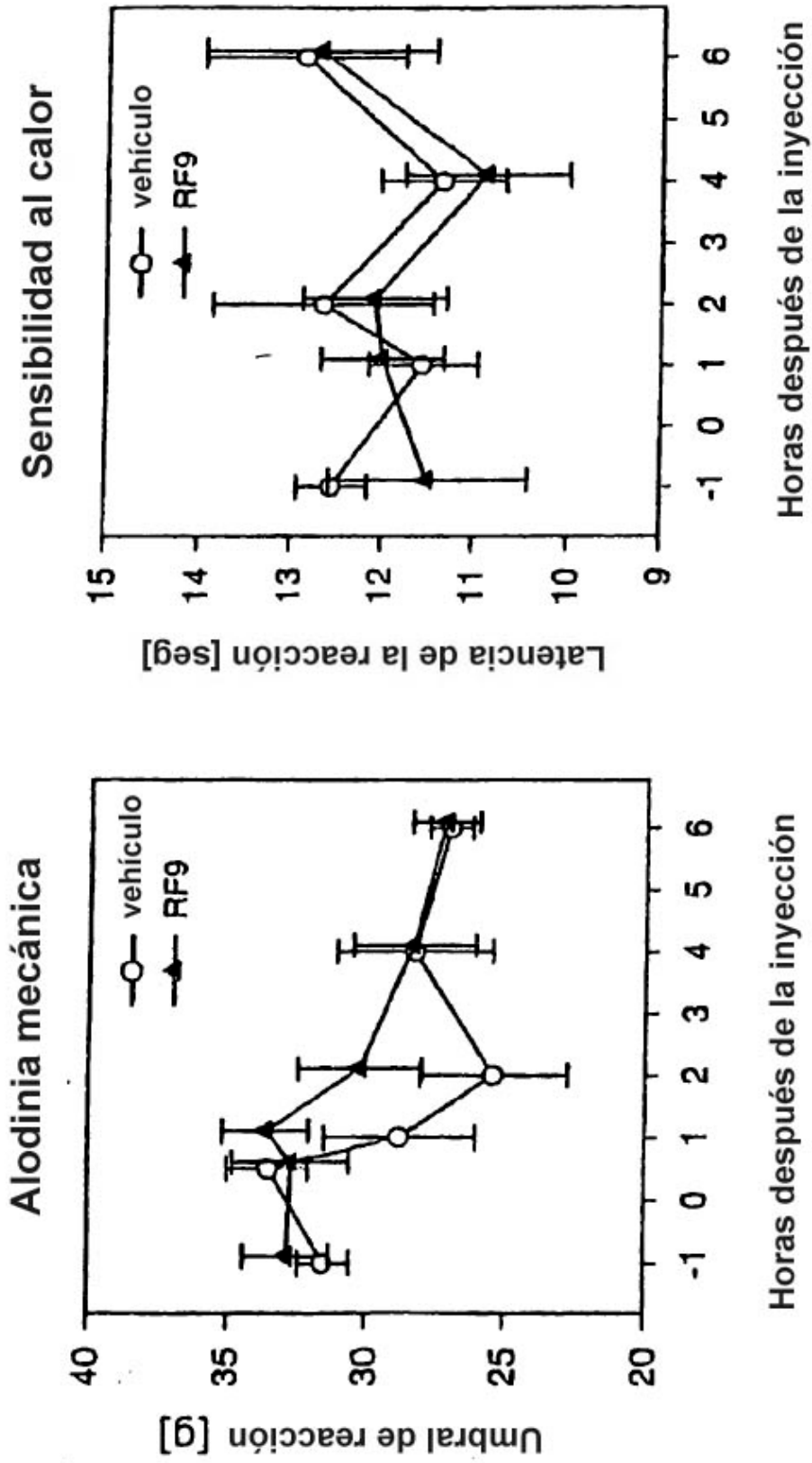


Figura 3