

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 452 830**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/137** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2008** **E 08716394 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013** **EP 2117525**

54 Título: **Utilización de compuestos 1-fenil-3-dimetilamino-propano para la terapia del dolor neuropático**

30 Prioridad:

**12.03.2007 DE 102007012165**

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

**02.04.2014**

73 Titular/es:

**GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)  
Zieglerstrasse 6  
52078 Aachen , DE**

72 Inventor/es:

**CHRISTOPH, THOMAS;  
KÖGEL, BABETTE-YVONNE;  
FRIDERICHS, ELMAR y  
MEEN, MURIEL, DR.**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

ES 2 452 830 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

Utilización de compuestos 1-fenil-3-dimetilamino-propano para la terapia del dolor neuropático

La invención se refiere a la utilización de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol para la producción de medicamentos para el tratamiento del dolor neuropático diabético o neuropatía diabética; preferentemente dolor neuropático diabético periférico, de forma especialmente preferente para el tratamiento de la neuropatía diabética periférica.

La sensación fisiológica normal del dolor, que sirve como función protectora para el organismo, es transmitida a través de las fibras nerviosas como estímulos dolorosos correspondientes. En este caso se habla de dolor nociceptivo. Este dolor nociceptivo puede ser agudo o crónico, somático o visceral, con o sin componente inflamatorio. Los estímulos pueden ser mecánicos (por ejemplo presión), térmicos (por ejemplo calor) o químicos (por ejemplo ácido). Los estímulos eléctricos también pueden ser percibidos como dolorosos.

A diferencia del dolor nociceptivo (y que además en la mayoría de los casos no puede ser tratado con los mismos medios), el dolor neuropático (un dolor no nociceptivo; para una idea general, véase Hansson y col., 2001 *Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment in Progress in Pain Research and Management*, Vol. 21 eds. Hansson y col. IASP Press, Seattle; Bridges y col., 2001 *Br J Anaesthesia* 87:12-26) se caracteriza por la aparición de dolores espontáneos y/o provocados por estímulos anómalos. Por ejemplo, un dolor espontáneo resulta de la llamada actividad ectópica de las fibras nerviosas transmisoras del dolor. En este caso, la fibra nerviosa envía una señal de dolor desde la periferia hasta el SNC sin que exista un estímulo correspondiente. Un ejemplo de dolor provocado por un estímulo anómalo es el fenómeno de la alodinia. La alodinia se define como la sensación dolorosa de un estímulo que normalmente no es doloroso. La alodinia no se limita al dolor neuropático. Por ejemplo, la alodinia aparece en condiciones no neuropáticas, como quemaduras solares o inflamaciones articulares. Sin embargo, los mecanismos en que se basa la alodinia se diferencian fundamentalmente entre sí y se pueden clasificar por la investigación y la anamnesis médica fundamental.

Otro ejemplo de sensación de dolor anómala es la hiperalgesia. En este caso, un estímulo normalmente doloroso es percibido como un dolor más intenso que el percibido en una situación de salud. Este tipo de percepción intensificada del dolor no sólo se produce en el dolor neuropático, sino también por ejemplo en el dolor inflamatorio, pero en este caso tiene una causa (inflamación) diferente a la del dolor neuropático.

Diferentes enfermedades metabólicas pueden ser la causa de cambios neuropáticos y, en consecuencia, ir acompañadas de dolor neuropático. Un ejemplo de neuropatía de este tipo es la neuropatía diabética, que en un gran número de pacientes aparece junto con la diabetes mellitus y puede ir acompañada de numerosos síntomas clínicos, por ejemplo sensaciones de sordera, hormigueos o dolores. La forma más frecuente de neuropatía diabética es la polineuropatía sensitivomotora simétrica distal.

El dolor neuropático aparece, entre otros casos, después de un daño de los nervios periféricos o centrales y se puede inducir y observar correspondientemente en experimentación animal mediante lesiones selectivas. Dos modelos animales posibles son la lesión nerviosa según Bennett (Bennett y Xie, 1988 *Pain* 33: 87-107) y la lesión nerviosa según Chung (Kim y Chung, 1992 *Pain* 50:355-363). En el modelo de Bennett, el nervio ciático se provee de ligaduras sueltas unilaterales; en el modelo de Chung se ligan unilateralmente dos nervios espinales. En ambos casos se observa el desarrollo de signos de dolor neuropático y éste se puede cuantificar mediante alodinia térmica o mecánica.

Un modelo animal conocido para la investigación de la neuropatía diabética es la inducción de diabetes en roedores mediante una administración única de estreptozotocina, un extracto antibiótico de *Streptomyces acromogenes* que daña selectivamente las células  $\beta$  del páncreas. Después de un tiempo, los animales presentan síntomas típicos de dolor neuropático diabético, por ejemplo hiperalgesia mecánica, térmica o química (Courteix y col., 1993 *Pain* 53: 81-88).

T.M. Tzschenthe y col., *Drugs of the Future* 2006, 31(12): 1053-1061, han demostrado que el tapentadol en el modelo animal presenta un efecto analgésico contra el dolor neuropático crónico, entre otros.

Para el tratamiento se utiliza, entre otros medicamentos, gabapentina, pero ésta sólo tiene un efecto relativamente pequeño o sólo actúa en caso de dosis considerables. Por otro lado, con frecuencia también se utiliza morfina, cuyo perfil de efectos secundarios, como es sabido, no está libre de problemas. Teniendo en cuenta este estado actual de la técnica, existía la necesidad de compuestos que presentaran una buena relación entre la eficacia y los efectos secundarios o compuestos para el tratamiento de dolor neuropático.

Por ello, el objetivo de la presente invención era descubrir compuestos eficaces contra el dolor neuropático, en especial polineuropático y en particular diabético. Este objetivo presenta la dificultad de que una gran parte o la mayoría de las sustancias eficaces contra el dolor nociceptivo (como el dolor agudo) son escasamente o nada eficaces en caso de dolor neuropático.

Sorprendentemente se comprobó que el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol era altamente eficaz en caso de dolor neuropático diabético.

Correspondientemente, un objeto de la invención es la utilización de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, en la forma representada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular de hidratos, para producir un medicamento para el tratamiento del dolor neuropático diabético, preferentemente dolor neuropático diabético periférico o neuropatías diabéticas y de forma especialmente preferente neuropatía diabética periférica.

Aproximadamente un 1% de la población padece dolor neuropático, en particular polineuropático. Se trata de uno de los tipos de dolor más difíciles de tratar. Existe una necesidad de medicamentos eficaces para el tratamiento particular de dolores neuropáticos diabéticos, sobre todo en pacientes que son sensibles a los efectos secundarios de los analgésicos AINES (antiinflamatorios no esteroideos) y agonistas  $\mu$ -opioides, antidepresivos y anticonvulsivos disponibles en el mercado, o cuyos dolores no pueden ser tratados en medida suficiente con otros analgésicos no opioides, antidepresivos y anticonvulsivos.

Sorprendentemente se ha comprobado que la sustancia según la invención presenta una eficacia extraordinaria en los dos modelos *in vivo* más importantes del dolor neuropático y, lo que resulta especialmente sorprendente y destacable, en particular en el modelo *in vivo* de la neuropatía diabética. La especial selectividad con respecto al dolor polineuropático y neuropático diabético se demuestra en otros modelos *in vivo* (Ejemplo 6); y se demuestra mediante una clara diferencia en la intensidad del efecto ( $\mu$ factor 3!). Por lo demás, la gabapentina fue considerablemente menos eficaz que este compuesto.

Un objeto de la invención es la utilización de la sustancia (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, un analgésico de actividad central que tiene un "dual mode of action" (tipo de efecto doble) (agonista del receptor opioide- $\mu$  e inhibidor de la reabsorción de noradrenalina) y que, a diferencia de los opioides actualmente usuales y disponibles en el mercado, presenta pocos de los efectos secundarios típicos de los opioides, para el tratamiento del dolor neuropático diabético, preferentemente dolor neuropático diabético periférico.

En el sentido de esta invención, por grupos alquilo o cicloalquilo se entienden hidrocarburos saturados e insaturados (pero no aromáticos) que pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos. En este contexto, alquilo(C<sub>1-2</sub>) representa C1- o C2-alquilo, alquilo(C<sub>1-3</sub>) representa C1-, C2- o C3-alquilo, alquilo(C<sub>1-4</sub>) representa C1-, C2-, C3- o C4-alquilo, alquilo(C<sub>1-5</sub>) representa C1-, C2-, C3-, C4- o C5-alquilo, alquilo(C<sub>1-6</sub>) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5- o C6-alquilo, alquilo(C<sub>1-7</sub>) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6- o C7-alquilo, alquilo(C<sub>1-8</sub>) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7- o C8-alquilo, alquilo(C<sub>1-10</sub>) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9- o C10-alquilo y alquilo(C<sub>1-18</sub>) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9-, C10-, C11-, C12-, C13-, C14-, C15-, C16-, C17- o C18-alquilo. Además, cicloalquilo(C<sub>3-4</sub>) representa C3- o C4-cicloalquilo, cicloalquilo(C<sub>3-5</sub>) representa C3-, C4- o C5-cicloalquilo, cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) representa C3-, C4-, C5- o C6-cicloalquilo, cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>) representa C3-, C4-, C5-, C6- o C7-cicloalquilo, cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) representa C3-, C4-, C5-, C6-, C7- o C8-cicloalquilo, cicloalquilo(C<sub>4-5</sub>) representa C4- o C5-cicloalquilo, cicloalquilo(C<sub>4-6</sub>) representa C4-, C5- o C6-cicloalquilo, cicloalquilo(C<sub>4-7</sub>) representa C4-, C5-, C6- o C7-cicloalquilo, cicloalquilo(C<sub>5-6</sub>) representa C5- o C6-cicloalquilo y cicloalquilo(C<sub>5-7</sub>) representa C5-, C6- o C7-cicloalquilo. En lo que respecta al cicloalquilo, este concepto abarca también cicloalquilos saturados donde uno o dos átomos de carbono se han sustituido por un heteroátomo, S, N u O. Pero el concepto "cicloalquilo" también incluye en particular cicloalquilos insaturados de forma simple o múltiple, preferentemente de forma simple, sin heteroátomo en el anillo, siempre que el cicloalquilo no constituya un sistema aromático. Los grupos alquilo o cicloalquilo preferentes son metilo, etilo, vinilo, (etenilo), propilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, pero también adamantilo, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>OH así como pirazolinona, oxopirazolinona, [1,4]dioxano o dioxolano.

En este contexto, por el concepto "sustituido" en relación con alquilo y cicloalquilo (siempre que no se defina expresamente de otro modo) en el sentido de esta invención se entiende la sustitución de al menos un grupo hidrógeno (en caso dado varios grupos hidrógeno) por F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SH u OH, debiendo entenderse por "sustituido de forma múltiple" o "sustituido" en caso de sustitución múltiple que la sustitución tiene lugar tanto en átomos diferentes como en átomos iguales, con sustituyentes iguales o diferentes, por ejemplo de forma triple en el mismo átomo de C, como en el caso del CF<sub>3</sub>, o en lugares diferentes, como en el caso del -CH(OH)-CH=CH-CHCl<sub>2</sub>. En este contexto, son sustituyentes especialmente preferentes F, Cl y OH. En relación con cicloalquilo, el grupo hidrógeno también puede sustituirse por O-alquilo(C<sub>1-3</sub>) o alquilo(C<sub>1-3</sub>) (en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido), en particular metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, CF<sub>3</sub>, metoxi o etoxi.

Por el concepto (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub> se ha de entender -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, por (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> se ha de entender -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, por (CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub> se ha de entender -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, etc.

Por "grupo arilo" se entienden sistemas de anillo con al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos en ninguno de los anillos. Como ejemplos se mencionan los grupos fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo, en particular los grupos 9H-fluorenilo o antracenoilo, que pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos.

- 5 Por "grupo heteroarilo" se entienden sistemas de anillo heterocíclicos con al menos un anillo insaturado que contienen uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre y que también pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple. Como ejemplos del grupo de los heteroarilos se mencionan: furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo[1,2,5]tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol, indol y quinazolina.
- 10 Por el concepto "sal" se ha de entender cualquier forma del principio activo según la invención en la que éste adopte una forma iónica o esté cargado y acoplado a un contraión (un catión o anión) o se encuentre en solución. Por este concepto también se han de entender complejos del principio activo con otras moléculas e iones, en particular complejos formados por interacciones iónicas. Por dicho concepto se entienden en particular (y esto también constituye una forma de realización preferente de esta invención) sales fisiológicamente tolerables, en particular
- 15 sales fisiológicamente tolerables con cationes o bases y sales fisiológicamente tolerables con aniones o ácidos, o también una sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable o un catión fisiológicamente tolerable.

Por el concepto "fisiológicamente tolerable" se ha de entender que la sustancia, en particular la sal como tal, es tolerable en caso de administración a humanos o mamíferos, por ejemplo que no tiene un efecto no fisiológico (por ejemplo venenoso).

- 20 En el sentido de esta invención, por el concepto "sal fisiológicamente tolerable con aniones o ácidos" se entienden sales de al menos uno de los compuestos según la invención -en la mayoría de los casos protonizado, por ejemplo en el nitrógeno- como catión, con al menos un anión, que son fisiológicamente tolerables, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. En particular, en el sentido de esta invención, por dicho concepto se entiende la sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable, es decir, sales del principio activo correspondiente con ácidos
- 25 inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente tolerables, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Como ejemplos de sales fisiológicamente tolerables de determinados ácidos se mencionan las sales de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, málico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro1 $\lambda^6$ -benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacárico), ácido monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico,
- 30 ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido  $\alpha$ -lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico. La sal clorhidrato es especialmente preferente.

- En el sentido de esta invención, por el concepto "sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable" se entienden sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente tolerables, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. El clorhidrato es especialmente preferente. Como
- 35 ejemplos de ácidos fisiológicamente tolerables se mencionan los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro1 $\lambda^6$ -benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacárico), ácido monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido  $\alpha$ -lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico.

- 40 En el sentido de esta invención, por el concepto "sal fisiológicamente tolerable con cationes o bases" se entienden sales de al menos uno de los compuestos según la invención -en la mayoría de los casos un ácido (desprotonado)- como anión, con al menos un catión preferentemente inorgánico, que son fisiológicamente tolerables, en particular en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Son especialmente preferentes las sales de los metales alcalinos y alcalinotérreos y también con  $\text{NH}_4^+$ , pero principalmente sales (mono) o (di)sódicas, sales (mono) o (di)potásicas,
- 45 sales de magnesio o sales de calcio.

- En el sentido de esta invención, por el concepto "sal formada con un catión fisiológicamente tolerable" se entienden sales de al menos uno de los compuestos correspondientes, como anión, con al menos un catión inorgánico que es fisiológicamente tolerable, en particular en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Son especialmente
- 50 preferentes las sales de los metales alcalinos y alcalinotérreos y también con  $\text{NH}_4^+$ , pero principalmente sales (mono) o (di)sódicas, sales (mono) o (di)potásicas, sales de magnesio o sales de calcio.

El compuesto a utilizar según la invención y su preparación se dan a conocer en los principios del documento DE 44 26 245 A1.

- Los medicamentos para el tratamiento del dolor neuropático diabético, preferentemente dolor neuropático diabético periférico, o para el tratamiento de la neuropatía diabética, de forma especialmente preferente neuropatía diabética
- 55 periférica, para cuya preparación se utiliza según la invención el compuesto arriba mencionado, contienen al menos el principio activo arriba mencionado utilizado según la invención y en caso dado aditivos y/o adyuvantes adecuados.

- En el sentido de esta invención, aditivos y/o adyuvantes adecuados son todas las sustancias del estado actual de la técnica conocidas por los especialistas para la obtención de formulaciones galénicas. La selección de estos adyuvantes y la cantidad a utilizar de los mismos dependen de la forma de administración del medicamento, es decir vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal o local. Para la administración oral son adecuados los preparados en forma de pastillas, pastillas masticables, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos o jarabes; y para la administración parenteral, tópica y por inhalación son adecuadas las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y *sprays*. Otra posibilidad consiste en supositorios para la administración rectal. La utilización en un depósito en forma disuelta, en una lámina de soporte o en un parche, dado el caso añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, son ejemplos de formas adecuadas de administración percutánea.
- Como ejemplos de adyuvantes y aditivos para las formas de administración oral se mencionan disgregantes, lubricantes, aglutinantes, materiales de carga, productos desmoldeantes, dado el caso disolventes, saborizantes, azúcares, en particular materiales vehículo, diluyentes, colorantes, antioxidantes, etc. Para los supositorios se pueden utilizar, entre otros ingredientes, ceras o ésteres de ácidos grasos, y para los medios de administración parenteral se pueden emplear vehículos, conservantes, agentes auxiliares de suspensión, etc. La cantidad de principio activo a administrar al paciente varía en función de su peso, del tipo de administración y de la gravedad de la enfermedad. Los preparados a utilizar vía oral, rectal o percutánea pueden liberar el compuesto según la invención de forma retardada. En el caso de la indicación según la invención son especialmente preferentes las formulaciones de liberación retardada correspondientes, en particular en forma de un preparado "once-daily", que sólo ha de ser tomado una vez al día.
- Son preferentes los medicamentos que contienen al menos entre un 0,05 y un 90,0% del principio activo, en particular en dosis eficaces bajas para evitar efectos secundarios. De acuerdo con la invención se administran 0,01 - 5 mg/kg, preferentemente de 0,03 a 2 mg/kg en particular de 0,05 a 1 mg/kg de peso corporal del compuesto según la invención.
- Los adyuvantes pueden ser por ejemplo: agua, etanol, 2-propanol, glicerina, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, melaza, almidón, almidón modificado, gelatina, sorbitol, inositol, manitol, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, goma laca, alcohol cetílico, polivinilpirrolidona, parafinas, ceras, gomas naturales y sintéticas, goma arábiga, alginatos, dextrano, ácidos grasos saturados e insaturados, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de cinc, estearato de glicerilo, sulfato de lauril-sodio, aceites comestibles, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de soja, lecitina, lactato sódico, polioxietilén y polioxipropilén ésteres de ácidos grasos, sorbitán ésteres de ácidos grasos, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tánico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, óxido de magnesio, óxido de cinc, dióxido de silicio, óxido de titanio, dióxido de titanio, sulfato de magnesio, sulfato de cinc, sulfato de calcio, potasa, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, bromuro de potasio, yoduro de potasio, talco, caolín, pectina, crospovidona, agar y bentonita.
- La producción de estos medicamentos y composiciones farmacéuticas tiene lugar con ayuda de los medios, dispositivos, métodos y procedimientos bien conocidos en la técnica actual de la formulación farmacéutica, tal como se describen por ejemplo en "Remington's Pharmaceutical Sciences", editores A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), especialmente tomo 8, capítulos 76 a 93.
- Por ejemplo, para una formulación sólida, tal como una pastilla, el principio activo del medicamento se puede granular con un material portador farmacéutico, por ejemplo ingredientes convencionales para pastillas como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas farmacéuticamente aceptables, y diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición sólida que contenga principio activo en una distribución homogénea. Por el concepto "distribución homogénea" se entiende aquí que el principio activo está distribuido uniformemente por toda la composición, de modo que ésta se puede dividir sin más en formas de dosificación unitaria de igual eficacia, como pastillas, píldoras o cápsulas. A continuación, la composición sólida se divide en formas de dosificación unitaria. Las pastillas o píldoras del medicamento según la invención o de las composiciones según la invención también se pueden componer con un revestimiento o de otro modo, para preparar una forma de dosificación de liberación retardada. Productos de revestimiento adecuados son, entre otros, ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y/o acetato de celulosa.
- Aunque los medicamentos producidos según la invención sólo presentan efectos secundarios reducidos, también puede resultar ventajoso emplear, junto con el compuesto según la invención arriba mencionado, antagonistas de morfina, principalmente naloxona, naltrexona y/o levalorfanol, por ejemplo para evitar determinadas formas de dependencia. En investigaciones se demostró por ejemplo que la morfina y el compuesto 10 (véase el Ejemplo 0) junto con la naloxona también son eficaces en caso de dolor neuropático.

Los siguientes ejemplos aclaran la invención, sin que su objeto esté limitado a los mismos.

**Ejemplos****Ejemplo 0: Sustancias ensayadas**

Se ensayaron los siguientes compuestos, en adelante se abrevian como compuesto (o comp.) 1 etc., correspondientemente a la Tabla 1:

5 **Tabla 1**

<b>Nombre:</b>	<b>Compuesto</b>
(2RS,3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol; clorhidrato	<b>Ref. 1</b>
(2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol; clorhidrato	<b>Ref. 2</b>
(2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol; clorhidrato	<b>Ref. 3</b>
(1RS,2RS)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)fenol; clorhidrato	<b>Ref. 5</b>
(1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)fenol; clorhidrato	<b>Ref. 6</b>
(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)fenol; clorhidrato	<b>Ref. 7</b>
(2RS,3RS)-3-(difluorometil-fenil)-1-dimetilamino-2-metilpentan-3-ol; clorhidrato	<b>Ref. 8</b>
(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol; clorhidrato	<b>9</b>
(1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol; clorhidrato	<b>Ref. 10</b>
3-(3-dimetilamino-1,2-dimetilpropenil)fenol; clorhidrato	<b>Ref. 14</b>
<b>Adicionalmente:</b>	
Morfina	<b>Mor</b>
Gabapentina	<b>GBP</b>
Ref. = Referencia	

**Ejemplo 1. Bennet****Dolor neuropático en la rata**

10 El análisis de la eficacia en el dolor neuropático se llevó a cabo mediante el modelo de Bennett (chronic constriction injury; Bennett y Xie, 1988, Pain 33: 87-107).

15 A unas ratas Sprague-Dawley con un peso de de 140-160 g se les practican cuatro ligaduras sueltas del nervio ciático derecho bajo narcosis con Nembutal. Los animales desarrollan en la pata inervada con el nervio dañado una hiperestesia que, después de una fase de recuperación de una semana, se cuantifica durante aproximadamente cuatro semanas por medio de una placa metálica fría a 4°C (alodinia por frío). Los animales se observan durante un período de 2 minutos sobre esta placa y se mide la cantidad de reacciones de retirada de la pata dañada. El efecto de la sustancia se mide en relación con el valor previo antes de la administración de la sustancia, a lo largo de un período de una hora en cuatro momentos concretos (15, 30, 45, 60 minutos después de la administración), y la superficie bajo la curva (AUC) resultante y la inhibición de la alodinia por frío en los puntos de medición individuales se expresan como el porcentaje de efecto con respecto al control de vehículo (AUC) o con respecto al valor inicial (puntos de medición individuales), respectivamente. El tamaño del grupo es n = 10.

20

Los resultados se resumen junto con los del Ejemplo 2 en la Tabla 2 (véase más abajo).

**Ejemplo 2: Chung**

**Experimentos *in vivo* según Chung**

5 A unas ratas Sprague-Dawley macho se les practicaron ligaduras según Kim y Chung (1992 Pain 50, 355-363) en los nervios espinales L5/L6 izquierdos. 4 a 6 días después de la operación se midió la línea base del umbral táctil (umbrales de retirada/withdrawal thresholds) en la pata trasera ipsilateral y contralateral mediante un vonFrey-Anesthesiometer electrónico (IITC Life Science, EEUU). Después de la prueba y la medición de la línea base se administraron morfina, gabapentina y algunos de los compuestos utilizados según la invención arriba mencionados. Treinta minutos después de la administración se midieron los umbrales de retirada táctiles (withdrawal thresholds).  
 10 Los resultados se indican como ED50 o el % maximal possible effect (%MPE; % del efecto máximo posible) en el lado ipsilateral, tomando la línea de base como el 0% y el umbral de retirada de un grupo de control como el 100% MPE.

Los resultados se resumen junto con los del Ejemplo 1 en la Tabla 2.

15 **Tabla 2 Ensayo de la inhibición del dolor neuropático en la rata después de la administración de sustancia vía intraperitoneal (i.p.) o peroral (p.o.)**

Compuesto	Alodinia por frío ED50 mg/kg i.p. (95% intervalo de confianza) [margen de fluctuación de los valores de medición]	Alodinia táctil ED50 mg/kg i.p. (95% intervalo de confianza) [margen de fluctuación de los valores de medición]
Morfina	7,1 [5,7-9,4]	4,6 [3,8-5,7]
Gabapentina	214 (p.o.)	92,6
Ref. 1	11,1 [9,9-12,3]	10,1
Ref. 2	26,0	-
Ref. 3	9,2	-
Ref. 5	15,0	-
Ref. 6	32,6	4,65
Ref. 7	11,1	-
Ref. 8	17,1	-
9	13	8,15 [3,8-14,5]
Ref. 10	1,2 [0,6-3,1]	1,5 [0,74-12,54]
14	3,6	-

Todos los compuestos muestran una inhibición clara y dependiente de la dosis de la alodinia por frío en los animales de Bennett y de la alodinia táctil en los animales de Chung. Además, en los animales de Chung se observa en parte una duración sorprendentemente larga del efecto (hasta 30 horas) después de la administración i.p.

20 **Ejemplo 3: Experimentos *in vivo* en ratas con neuropatía diabética**

A unas ratas Sprague-Dawley macho con un peso corporal de 160-180 g se les administró una inyección intraperitoneal de estreptozotocina (75 mg/kg peso corporal) disuelta en tampón de citrato, pH 4,6. Una semana después se identificaron los animales diabéticos midiendo el nivel de glucosa en sangre y en caso de un nivel de glucosa en sangre  $\geq 17$  mM fueron incluidos en el estudio. Tres y cuatro semanas después de la administración de estreptozotocina se determinó en los animales diabéticos el umbral de reacción mecánico según el método de Randall y Sellito (1957 Arch. Int. Pharmacodyn. 61: 409-419) antes (prueba previa) y en diferentes momentos después de la administración de la sustancia o el vehículo (prueba posterior). En comparación con los animales

control, que en lugar de la estreptozotocina recibieron en el mismo momento solución de vehículo, los animales diabéticos muestran un umbral de reacción mecánico más bajo y, por consiguiente, una hiperalgesia mecánica. La presión máxima ejercida sobre la pata trasera fue de 250 g. El punto final del umbral de reacción mecánico en gramos se determinó por medio de la reacción del animal (retirada de la pata trasera, vocalización o reacción de huida). El tamaño de los grupos en los distintos niveles de dosis fue de n=10. La respuesta máxima posible en porcentaje (%MPE; % del efecto máximo posible) se calculó de acuerdo con la fórmula  $\%MPE = (\text{prueba posterior/prueba previa}) / (250\text{-prueba previa}) \times 100$ . Los valores ED50 (dosis con la que se produjo la inhibición semimáxima) se determinaron mediante análisis de regresión a partir de los valores de %MPE en el momento del efecto máximo.

10 **Tabla 3 Ensayo de inhibición del dolor neuropático diabético en la rata después de la administración de sustancia vía intraperitoneal (i.p.)**

Compuesto	Hiperalgesia mecánica ED50 mg/kg i.p. (95% intervalo de confianza)	Hiperalgesia mecánica efecto máximo en %MPE (dosis mg/kg i.p.)
Morfina	3,0 (1,8-4,0)	89% (10 mg/kg)
Gabapentina	225 (186-274)	80% (464 mg/kg)
Tramadol	9,2 (7,0-11,8)	86% (21,5 mg/kg)
Compuesto 9	8,9 (7,1-11,1)	100% (31,6 mg/kg)

Entre los compuestos ensayados, el compuesto 9 alcanzó el efecto máximo más alto.

**Ejemplo 4: Tolerancias frente a morfina**

15 La cuestión básica es el efecto de una sustancia de ensayo con supuesto mecanismo de acción opioide en pacientes que presentan tolerancia o resistencia a la terapia frente a la morfina. En animales de Bennett (según el Ejemplo 1) que han desarrollado tolerancia frente a la morfina, los compuestos probados siguen demostrando un claro efecto antialodínico. En la Tabla 4 se comparan el efecto de sustancias de ensayo en animales naif (sin tolerancia a la morfina) y animales con tolerancia a la morfina. Comprensiblemente, la morfina (Mor) ya no muestra ningún efecto, mientras que los otros compuestos probados provocan una clara inhibición de la alodinia por frío en estos animales. Se analizaron análogamente al Ejemplo 1 morfina [10 mg/kg i.p.], compuesto 9 [10 y 21,5 mg/kg i.p.], compuesto 10 [0,46 y 1 mg/kg i.p.], compuesto 4 [21,5 mg/kg i.p.] y compuesto 11 [21,5 mg/kg i.p.].

20 **Tabla 4 Ensayo de la inhibición del dolor neuropático en la rata después de la administración de sustancia vía intraperitoneal (i.p.) en animales naif y animales con tolerancia a la morfina en %AUC**

Compuesto [dosis mg/kg i.p.]	Alodinia por frío (%AUD) animales con tolerancia a la morfina	Alodinia por frío (%AUD) animales naif
Morfina [10]	-22,0	78,6
9 [10]	37,3	49,3
9 [21,5]	36,7	53,4
10 [0,46]	22,9	29,0
10 [1]	39,9	42,7
1 [2,15]	13,0	59,2
4 [21,5]	75,2	65,5
11 [21,5]	42,6	69,2

25

**Ejemplo 5: Forma de administración parenteral**

20 g del compuesto 9 se disuelven en 1 l de agua para inyección a temperatura ambiente y a continuación se ajusta a condiciones isotónicas por adición de NaCl.

**Ejemplo 6: Comparación entre el dolor mononeuropático y polineuropático****5 Realización experimental**

Una ratas Sprague Dawley macho (140-180 g, Janvier, Francia) se mantienen en condiciones estándar (6:00-18:00 luz, 18:00-6:00 oscuridad; temperatura ambiente 20-24°C; humedad relativa del aire 35-70%; agua corriente y alimento estándar a voluntad) en grupos de cinco animales en jaulas Macrolon de tipo 4.

**Mononeuropatía (ligadura de nervios espinales, SNL) Ejemplo de Referencia**

- 10 Los nervios espinales L5 y L6 del lado izquierdo se ligan firmemente de forma unilateral (Kim y Chung, Pain 1992; 50: 355-63) con un hilo de seda (NC-silk black, USP 5/0, metric 1, Braun Melsungen AG, Alemania) bajo narcosis con pentobarbital (Narcoren, 60 mg/kg i.p., Merial GmbH, Alemania). Después de la operación, los animales se pueden recuperar una semana y durante este tiempo desarrollan una hiperestesia en la pata ipsilateral (izquierda). La hiperestesia frente a un estímulo de presión se puede medir con ayuda de un filamento von Frey electrónico (Somedic, Suecia). Para ello, los animales se colocan sobre una rejilla bajo una campana. Después de la habituación al entorno, la pata trasera dañada (ipsilateral, izquierda) y la pata trasera no dañada (contralateral, derecha) se someten por la parte inferior a una presión creciente hasta que el animal retira la pata correspondiente. La mediana de cinco ensayos determina el umbral de retirada de un momento de ensayo. Los animales se someten a ensayo en las dos patas traseras antes de la administración de la sustancia o el vehículo y en diferentes momentos después de la misma. Para cada animal se determina la diferencia entre el valor de ensayo y el valor previo para el lado ipsilateral y contralateral y para los grupos, que están formados en cada caso por diez animales, el resultado se expresa como valor medio (VM) y error estándar de la media (EEM). La diferencia entre los valores diferenciales medios del lado ipsilateral y contralateral define la hiperestesia inducida por mononeuropatía. La significación de un efecto de una sustancia se determina en base a los valores diferenciales con respecto al grupo del vehículo para el lado ipsilateral y contralateral mediante análisis de varianza de dos factores y análisis *posthoc* según Bonferroni.

**Polineuropatía (neuropatía diabética inducida por estreptozotocina, STZ)**

- 30 Las ratas reciben una administración única i.p. de estreptozotocina (STZ, Sigma Aldrich Chemie, Alemania) o vehículo (tampón citrato 0,1 mM, pH 4,6). Una semana después se determinan los valores de azúcar en sangre y los ratones tratados con STZ que presentan un valor de azúcar en sangre  $\geq 17$  mM se incluyen como diabéticos en el ensayo. Los animales diabéticos desarrollan una hiperestesia en las patas traseras. La hiperestesia frente a un estímulo de presión se puede determinar con ayuda de un aparato de dolor por presión (Algesiometer, Ugo Basile, Italia) de acuerdo con el método de Randall y Selitto (Arch. Int. Pharmacodyn. 1957; 111: 409-19) en animales diabéticos en comparación con animales de control sanos con el mismo peso en la tercera semana después del tratamiento con STZ. Después de la habituación al entorno, la parte superior de la pata trasera derecha de animales dañados (diabéticos) y no dañados (sanos) se somete a una presión creciente hasta que el animal retira la pata correspondiente o emite una vocalización. Este valor determina el umbral de retirada de un momento de prueba. Los animales diabéticos y sanos se analizan antes de la administración de la sustancia o el vehículo y en diferentes momentos después de la misma. Para cada animal se determina la diferencia entre el valor de ensayo y el valor previo, y para los grupos, que están formados en cada caso por diez animales, el resultado se expresa como valor medio (VM) y error estándar de la media (EEM). La diferencia entre los valores diferenciales medios de los animales diabéticos y sanos define la hiperestesia inducida por polineuropatía. La significación de un efecto de una sustancia se determina en base a los valores diferenciales con respecto al grupo de vehículo para animales diabéticos y sanos mediante análisis de varianza de dos factores y análisis *posthoc* según Bonferroni.

**45 Resultados****Dolor mononeuropático**

- 50 El clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol 9 (0,1 - 10 mg/kg, i.v., Tabla 1) muestra un aumento dependiente de la dosis del umbral de retirada de la pata trasera ipsilateral. La dosis efectiva mínima a la que se alcanza significancia estadística es de aproximadamente 1 mg/kg. El valor diferencial medio entre el umbral de retirada ipsilateral de animales de control sanos y el umbral de retirada ipsilateral de animales mononeuropáticos es de 36 g en esta serie de experimentos. Por consiguiente, la inhibición total de la reducción del umbral de retirada inducida por mononeuropatía se logra con valores (valor de ensayo - valor previo)  $\geq 36$  g en el lado ipsilateral. Los momentos en los que se alcanza o supera este valor están indicados en la tabla con cuadro y en negrita. Los valores de medición contralateral no están incluidos en esta consideración. En el grupo con la dosis más alta, 10 mg/kg i.v., 55 aproximadamente a los 30 minutos se alcanza una inhibición total de la reducción del umbral de retirada inducida

ES 2 452 830 T3

por mononeuropatía. El umbral de retirada contralateral también aumenta en función de la dosis. La dosis efectiva mínima a la que se alcanza significancia estadística es de aproximadamente 10 mg/kg.

**Tabla 1 Clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol (9) Mononeuropatía** (Valor de ensayo - valor previo (g); \* p < 0,05 frente a vehículo; n.s. no significativo frente a vehículo)

Dosis (mg/kg i.v.)	Lado		30 min	60 min	180 min
Vehículo	Ipsi	VM	0,70	0,06	-1,33
		EEM	1,16	1,31	1,09
		Significancia	n.s.	n.s.	n.s.
	Contra	VM	-4,06	0,83	-3,79
		EEM	2,63	3,77	2,90
		Significancia	n.s.	n.s.	n.s.
0,1	Ipsi	VM	1,74	-0,59	-2,24
		EEM	1,55	1,44	1,15
		Significancia	n.s.	n.s.	n.s.
	Contra	VM	0,06	-3,13	-4,30
		EEM	4,52	4,12	3,01
		Significancia	n.s.	n.s.	n.s.
0,316	Ipsi	VM	5,78	2,21	1,68
		EEM	2,34	2,93	1,41
		Significancia	n.s.	n.s.	n.s.
	Contra	VM	0,39	-6,20	2,21
		EEM	4,71	3,03	3,81
		Significancia	n.s.	n.s.	n.s.
1	Ipsi	VM	12,86	7,09	2,01
		EEM	2,42	0,80	0,64
		Significancia	*	n.s.	n.s.
	Contra	VM	2,90	2,45	-6,65
		EEM	3,32	3,92	2,45
		Significancia	n.s.	n.s.	n.s.
3,16	Ipsi	VM	18,43	20,32	11,06
		EEM	2,90	2,39	1,45
		Significancia	*	*	*
	Contra	VM	8,02	2,85	-0,34
		EEM	4,13	3,09	3,81

Dosis (mg/kg i.v.)	Lado		30 min	60 min	180 min
		Significancia	n.s.	n.s.	n.s.
10	Ipsi	VM	<b>42,05</b>	19,47	13,65
		EEM	3,50	1,52	1,40
		Significancia	*	*	*
	Contra	VM	31,85	10,62	4,51
		EEM	3,23	4,92	4,17
		Significancia	*	n.s.	n.s.

### Dolor polineuropático

5 El clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol 9 (0,1 - 1 mg/kg, i.v., Tabla 2) muestra un aumento dependiente de la dosis del umbral de retirada de la pata trasera de ratas diabéticas. La dosis efectiva mínima a la que se alcanza significancia estadística es de aproximadamente 0,3 mg/kg. El valor diferencial medio entre el umbral de retirada de animales de control naif y el umbral de retirada de animales polineuropáticos es de 43 g en esta serie de experimentos. Por consiguiente, la inhibición total de la reducción del umbral de retirada inducida por polineuropatía se logra con valores (valor de ensayo - valor previo)  $\geq 43$  g en animales diabéticos. Los momentos en los que se alcanza o supera este valor están indicados en la tabla en gris. Los valores de medición de animales naif no están incluidos en esta consideración. En el grupo con la dosis más alta, 1 mg/kg i.v., aproximadamente a los 10 15 y 30 minutos se alcanza una inhibición total de la reducción del umbral de retirada inducida por polineuropatía.

El umbral de retirada de animales de control sanos también aumenta en función de la dosis. La dosis efectiva mínima con la que se alcanza significancia estadística es de aproximadamente 1 mg/kg.

15 **Tabla 2 Clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)-fenol (9) Polineuropatía** (Valor de ensayo - valor previo (g); \* p < 0,05 frente a vehículo; n.s. no significativo frente a vehículo)

Dosis (mg/kg i.v.)	Grupo		15 min	30 min	45 min	60 min
0,1	Diabetes	VM	1,0	-2,0	6,0	-2,0
		EEM	6,4	5,5	3,4	5,5
Vehículo		VM	3,0	2,0	-11,0	0,0
		EEM	4,2	3,6	3,5	3,7
		Significancia	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
0,1	Naif	VM	4,0	-12,0	-2,0	-5,0
		EEM	4,8	7,7	5,3	6,2
Vehículo		VM	-9,0	-2,0	-5,0	-3,0
		EEM	4,8	5,1	4,5	2,1
		Significancia	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Dosis (mg/kg i.v.)			15 min	30 min	45 min	60 min
0,316	Diabetes	VM	35,0	30,0	24,0	16,0

Dosis (mg/kg i.v.)	Grupo		15 min	30 min	45 min	60 min
		EEM	9,2	6,3	6,9	4,8
Vehículo		VM	-6,0	-5,0	0,0	1,0
		EEM	3,7	6,7	6,0	3,5
		Significancia	*	*	*	n.s.
0,316	Naif	VM	17,0	-5,0	-5,0	2,0
		EEM	3,3	7,3	4,5	2,5
Vehículo		VM	-6,0	-5,0	-14,0	2,0
		EEM	6,7	5,8	6,7	4,4
		Significancia	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Dosis (mg/kg i.v.)	Lado		15 min	30 min	45 min	60 min
1	Diabetes	VM	<b>54,0</b>	<b>49,0</b>	34,0	27,0
		EEM	10,8	8,7	6,5	6,2
Vehículo		VM	1,0	-10,0	4,0	4,0
		EEM	5,9	3,3	6,4	3,4
		Significancia	*	*	*	*
1	Naif	VM	42,0	28,0	-2,0	7,0
		EEM	7,6	7,4	6,3	4,5
Vehículo		VM	-4,0	-5,0	-15,0	-2,0
		EEM	5,6	8,7	3,1	3,6
		Significancia	*	*	n.s.	n.s.

- El clorhidrato de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol 9 produce en caso de dolor mono- y polineuropático un aumento dependiente de la dosis del umbral de retirada provocado por presión. En los dos modelos de dolor, el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol provoca una inhibición selectiva de la respuesta al dolor inducida de forma patológica, sin influir al mismo tiempo en la respuesta normal al dolor. Existe una clara diferencia en la intensidad del efecto del (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de los dos modelos. Mientras que en el modelo de dolor polineuropático ya se puede detectar una inhibición significativa con 0,316 mg/kg i.v., en el modelo de dolor mononeuropático no se produce ninguna inhibición significativa hasta alcanzar 1 mg/kg i.v., es decir, con una dosis tres veces más alta. Algo similar ocurre con la dosis con la que se alcanza el efecto máximo. En el modelo de dolor polineuropático la inhibición total se logra con 1 mg/kg i.v., mientras que en el modelo de dolor mononeuropático no se alcanza hasta llegar a 10 mg/kg i.v., es decir, con una dosis diez veces mayor. Estos datos muestran que el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol es especialmente adecuado para el tratamiento de estados de dolor polineuropático.

**REIVINDICACIONES**

1. (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol en la forma representada o en forma de una sal fisiológicamente compatible, para su utilización en el tratamiento del dolor neuropático diabético o en la neuropatía diabética mediante la administración de 0,01 a 5 mg/kg de peso corporal.
- 5 2. (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol para su utilización según la reivindicación 1, siendo el dolor neuropático diabético o la neuropatía diabética periféricos.