

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 387**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A01N 43/82 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2010 E 10835177 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2015 EP 2506717**

54 Título: **Método de uso de inhibidores de la recaptación de la dopamina y sus análogos para el tratamiento de los síntomas de la diabetes y el retraso o la prevención de las afecciones patológicas asociadas con la diabetes**

30 Prioridad:

04.12.2009 US 266740 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.06.2015

73 Titular/es:

PERKINELMER, INC. (100.0%)
940 Winter Street
Waltham MA 02451, US

72 Inventor/es:

CHEN, HAO;
LIU, MING;
SATHYAMOORTHY, MALATHI;
SU, QI;
LEARY, LISA y
ZHONG, WAYNE, SHAOBIN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 537 387 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

Método de uso de inhibidores de la recaptación de la dopamina y sus análogos para el tratamiento de los síntomas de la diabetes y el retraso o la prevención de las afecciones patológicas asociadas con la diabetes

5

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de EE.UU N° 61/266.740, presentada el 4 de diciembre de 2009.

10

Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo del tratamiento farmacológico de la diabetes y las diversas manifestaciones asociadas con la enfermedad. Más concretamente, la presente invención proporciona un método de uso de inhibidores de la recaptación de la dopamina, incluyendo ciertos derivados de sidnonimina, para el tratamiento de los síntomas de la diabetes y las complicaciones o afecciones asociadas, tales como la hiperglucemia y neuropatía diabética.

15

Antecedentes de la invención

20

La diabetes es una epidemia moderna que afecta a un número cada vez mayor de poblaciones tanto de los países industrializados como de los países en desarrollo. Solo en Estados Unidos, el coste del tratamiento de la diabetes es de aproximadamente 174 mil millones de dólares, de los que 116 mil millones están dirigidos a la atención médica.

25

El síntoma característico de la diabetes mellitus es la hiperglucemia, es decir, niveles altos de glucosa en sangre (también conocido como azúcar en sangre). Dichas afecciones son principalmente el resultado de una producción insuficiente de insulina (diabetes de tipo I) o de defectos en la respuesta a la acción de la insulina (diabetes de tipo II). Una afección diabética crónica provoca serias complicaciones o comorbilidades tales como enfermedad cardíaca, apoplejía, insuficiencia renal o nefropatía, presión arterial alta, daño nervioso tanto central como periférico o neuropatía, cataratas y/o ceguera y amputaciones.

30

Según el informe Clearinghouse de información sobre la diabetes a nivel nacional (NDIC) (un servicio proporcionado por el Instituto Nacional de Diabetes, y Enfermedades Digestivas y Renales, NIDDK, NIH), de Estados Unidos, en 2007 había 23,6 millones (aproximadamente el 7,8 por ciento de la población) de pacientes diabéticos, junto con 1,6 millones de nuevos casos de diabetes diagnosticados en el mismo año. Aproximadamente la mitad (12,1 millones) de la población diabética tenían más de 60 años. Por otra parte, se estima que 57 millones de adultos estadounidenses presentaban afecciones prediabéticas (por ejemplo, afecciones de hiperglucemia persistente) en 2007, una señal de advertencia de un posible brote.

35

La etiología de la diabetes sigue siendo objeto de investigación. El objetivo principal del tratamiento de la diabetes es la reducción de los niveles de glucosa en sangre. Pocas iniciativas terapéuticas con respecto al tratamiento de la diabetes comenzaron con un enfoque neurológico. La mediación y atenuación de los síntomas neurológicos diabéticos suelen ser ideas de último momento.

40

A menudo, las afecciones diabéticas están asociadas con la alteración de los sistemas nerviosos central y simpático. La mayoría de los pacientes diabéticos crónicos, al final, desarrollan neuropatía de diferentes manifestaciones clínicas. De acuerdo con una declaración realizada por la Asociación Americana de la Diabetes, la más común entre las neuropatías es la polineuropatía simétrica distal sensoriomotora crónica (DPN) y las neuropatías autonómicas. Hasta el 50 % de la DPN puede ser asintomática, pero el paciente está en riesgo de lesión de insensibilidad en los pies y a >80 % de las amputaciones le sigue una úlcera o lesión en el pie. Además, dicha neuropatía también incluye manifestaciones autonómicas en todos los sistemas del organismo, lo que provoca una morbilidad sustancial y un aumento de la mortalidad, en particular, cuando está presente la neuropatía autonómica cardiovascular (CAN). Se desconoce si la glucosa y/o la insulina median directamente las percepciones sensoriales o nociceptivas tales como la hipoalgesia o la hiperalgesia (diferentes manifestaciones neuropáticas), así como si están vinculadas con las regulaciones autonómicas cardiovasculares. Los informes de la literatura indican que el control estricto de la glucemia puede mediar las neuropatías, pero no eliminar del todo los síntomas. Estos indicios apuntan a otros mediadores neurológicos que 1) contribuyen a la regulación de la glucosa/homeostasis energética y 2) son disregulados en condiciones prediabéticas o diabéticas (factores genéticos y/o ambientales).

50

55

Los estudios epidemiológicos han relacionado la obesidad y la diabetes infantil con disfunciones neurológicas como el trastorno hiperactivo de déficit de atención (TDAH). Estos estudios sugieren que la transmisión dopaminérgica que se desarrolló para aumentar la cognición se asocia también con la atención y la gestión energética (Campbell y Eisenberg, 2007). Una de las hipótesis de trabajo en relación con la etiología del TDAH es que los pacientes tienen una mala gestión energética entre las células neuronales y gliales (Russell, *et al* 2006). Además del TDAH, existe un importante volumen de pruebas clínicas e informes de investigación que vinculan la ansiedad, el estrés y la depresión con la diabetes. Estos mecanismos todavía están por explorar y comprender. Sin embargo, la respuesta

60

65

del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal neuroendocrino y el sistema nervioso simpático hacia los factores de estrés pueden ser factores contribuyentes clave para la etiología subyacente. Basándose en estos estudios, un grupo de expertos ha sugerido que la activación de la circuitería dopaminérgica puede ser un paradigma de tratamiento clínico viable y eficaz (Blum *et al.*, 2008).

La diabetes altera los sistemas nerviosos central y simpático que pueden conducir a las manifestaciones del comportamiento. El estrés y la depresión, afecciones del sistema nervioso central, pueden provocar cambios metabólicos que conducen a la diabetes. Estos síntomas de la enfermedad pueden compartir raíces comunes. Para apoyar todavía más el papel del sistema neuroendocrino en la diabetes, especialmente con respecto al papel de la función dopaminérgica, existe un importante volumen de pruebas de apoyo de estudios en animales. Cuando se tratan neonatalmente con glutamato monosódico, las ratas Wistar desarrollan síntomas de diabetes de tipo II, es decir, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, cambios morfológicos en las células β y cambios en los nervios sensoriales y autonómicos, incluyendo el desarrollo de un estado hipoalgésico. Concomitantemente, cabe señalar cambios en la síntesis de las catecolaminas en diferentes tejidos periféricos y nervios simpáticos (Morrison *et al.*, 2007).

En un modelo animal de diabetes de tipo I (ratas Sprague-Dawley tratadas con estreptozotocina), un breve episodio de diabetes inducida químicamente produjo cambios en la neurotransmisión dopaminérgica mediante la reducción de los niveles de la dopamina de una manera específica del tejido. En concreto, en el sistema nervioso periférico (simpático), el contenido de la dopamina permanece invariable en las glándulas suprarrenales, suero sanguíneo y ventrículos cardíacos; sin embargo, hay una reducción de 14 a 15 veces de la dopamina en el ganglio estrellado (fisiológicamente, el ganglio estrellado humano, o ganglio cervicotorácico, se puede bloquear para diferentes afecciones médicas; la reducción de la catecolamina puede indicar la reducción de la neurotransmisión de la catecolamina en el sistema de los nervios simpáticos que conduce a afecciones tales como la DPN). En el sistema nervioso central, los niveles de la dopamina permanecen invariables en el bulbo raquídeo y la protuberancia; sin embargo, hay una reducción de 4 veces en el cerebro medio y una reducción de 5 veces en el cuerpo estriado (un mecanismo bioquímico subyacente de manifestaciones y síntomas neurológicos, tales como ADD, depresión, ansiedad y enfermedad de Parkinson). Se observan cambios en otras catecolaminas, por ejemplo, norepinefrina y epinefrina, pero menos significativamente (Gallego *et al.*, 2003). En otro estudio, además de observaciones similares en la alteración de los niveles de catecolaminas en diferentes regiones cerebrales, la diabetes a corto plazo también alteró los niveles de expresión de proteínas de transducción de señales tales como CaMKII, PKC- α y p38-MAPK quinazas, lo que indica el impacto de la diabetes a nivel neuronal (Ramakrishnan *et al.*, 2005) y cambios en las transducciones de señales celulares.

Estudios epidemiológicos en seres humanos han mostrado que cuando los seres humanos tienen una dieta de calorías limitadas, hay menos incidencia de la diabetes, así como de cáncer, obesidad, ansiedad, depresión y muchos otros estados patológicos y afecciones. Cuando se mantienen BL/6 con una dieta de restricción calórica saludable y constante (repetiendo la afección humana), los sujetos animales muestran menos ansiedad y un comportamiento menos depresivo; es decir, los sujetos con un consumo restringido de calorías (RC) pasan más tiempo en el centro del estudio de campo abierto; más tiempo en el brazo abierto del estudio de laberinto elevado en cruz, y menos tiempo inmovilizados en el ensayo de natación forzada (en comparación con los modelos de control normales y de alimentación compulsiva). La transducción de señales dopaminérgicas y α -adrenérgicas se encuentran entre los mejores genes de regulación positiva (indicando potencialmente el mecanismo subyacente entre el TDAH y la diabetes) en estos sujetos RC. Además, el análisis de transferencia Western indicó una activación específica de las actividades dopaminérgicas (por ejemplo, la regulación positiva de la fosfoproteína regulada por el cAMP, una proteína asociada específicamente con las neurotransmisiones dopaminérgicas).

De lo expuesto anteriormente, se puede concluir que 1) la afección diabética parece afectar negativamente a los sistemas catecolaminérgicos, especialmente a los sistemas dopaminérgicos que conducen a afecciones neuropatológicas; y/o 2) las afecciones neuropatológicas pueden afectar negativamente al sistema "insulinérgico", apoyando así la afección diabética. Cada vez hay más pruebas en la literatura que indican la importancia de la insulina en las funciones neurológicas, incluyendo las enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la edad tales como la enfermedad de Alzheimer.

Actualmente no existe una cura para la diabetes de tipo I o la diabetes de tipo II. Los cambios de estilo de vida, por ejemplo, el cambio de dieta y el aumento del ejercicio, pueden mediar aspectos de las afecciones relacionadas con la enfermedad, pero dichos cambios y alternativas no suelen ser factibles ni adoptarse con eficacia, sobre todo en las poblaciones envejecidas. El tratamiento farmacológico es el medio principal para controlar el desarrollo de las complicaciones diabéticas.

Para la diabetes de tipo I, el tratamiento ha sido con insulina. La intervención farmacológica de la diabetes de tipo II se ha intentado con el control de la glucosa en sangre, usando medicamentos tales como la metformina (glucofago) o la glibenclámda (gliburida). La metformina inhibe la liberación de glucosa a partir del glucógeno hepático; la glibenclámda (y otras sulfonilureas), inhibe los canales de potasio de células β pancreáticas, y por lo tanto, estimula la secreción de insulina. Aunque estos fármacos son, en su mayoría, seguros, no se pueden usar en pacientes con funciones hepáticas comprometidas. Hay otros fármacos que median la afección diabética mediante mecanismos

bioquímicos alternativos, por ejemplo, la estimulación de la secreción de insulina (por ejemplo, repaglinida), la inhibición del metabolismo de la glucosa (por ejemplo, inhibidor de la glucosidasa, acarbosa), la mediación del vaciado gástrico (por ejemplo, pramlintida), etc. Los medicamentos para la diabetes más recientes son agonistas del péptido 1 similar al glucagón del receptor de la hormona incretina (agonista de GLP-1) e inhibidores de dipeptidil-peptidasa-4 (por ejemplo, esitagliptina). Una complicación común de la mayoría de estos fármacos es la hipoglucemia, una afección que suele provocar convulsiones, pérdida del conocimiento y, en ocasiones, daño cerebral permanente o la muerte. Lo ideal es que un agente farmacológico capaz de mantener la homeostasis de la glucosa a un nivel saludable y sin dichas complicaciones mejoraría el paradigma actual de tratamiento de la diabetes.

La evidencia clínica humana, estudios epidemiológicos humanos y de modelos en animales mencionados anteriormente apoyan el concepto de que la activación de la circuitería dopaminérgica puede ser un enfoque de tratamiento clínico viable y eficaz para la diabetes tanto de tipo I como de tipo II.

El documento US2004/0077679 describe un método de tratamiento del síndrome metabólico o la diabetes de tipo 2, que comprende la administración de al menos un compuesto que estimula un aumento del nivel de actividad neuronal dopaminérgico central en el sujeto, y al menos un compuesto que estimula una reducción del nivel de actividad neuronal noradrenérgico central en el sujeto. El documento US2004/0077679 también describe un método de tratamiento del síndrome metabólico o la diabetes de tipo 2 mediante la administración de al menos un compuesto que estimula simultáneamente un aumento del nivel de actividad neuronal dopaminérgico central y una reducción del nivel de actividad neuronal noradrenérgico central.

El documento US2009/0215839 describe los derivados de sidnonimina y sus análogos, que se unen selectivamente a las proteínas transportadoras de la dopamina (DAT) y su utilidad para tratar y retrasar la progresión de los trastornos y las enfermedades que son paliadas mediante la inhibición de la recaptación de la dopamina.

El documento US2007/0275907 proporciona compuestos que tienen un efecto inhibitorio sobre el cotransportador de la glucosa dependiente del sodio SGLT. La divulgación desvela composiciones farmacéuticas, métodos de preparación de los compuestos, productos intermedios sintéticos y métodos de uso de los compuestos, independientemente o en combinación con otros agentes terapéuticos, para el tratamiento de enfermedades y afecciones que se ven afectadas por la inhibición de SGLT.

El documento US2008/0260825 describe composiciones y métodos que utilizan el modulador del receptor nicotínico para reducir o eliminar un efecto secundario asociado con el tratamiento de agente dopaminérgico. El documento US2008/0260825 describe composiciones y métodos que utilizan una combinación de un agente dopaminérgico y un modulador del receptor nicotínico que reduce o elimina un efecto secundario asociado con el tratamiento de agente dopaminérgico.

El documento US6710087 describe métodos de fabricación y uso de metabolitos racémicos y ópticamente puros de sibutramina, y se desvelan sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y clatratos de los mismos. También se describen composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden un inhibidor de la recaptación de la dopamina, tal como un metabolito de sibutramina racémico u ópticamente puro, y opcionalmente, un compuesto farmacológicamente activo adicional.

Sumario de la invención

Para hacer frente a la necesidad de desarrollar formas más eficaces de tratamiento de los síntomas diabéticos y el tratamiento de afecciones asociadas con la diabetes y la neuropatía diabética, en particular, la presente invención proporciona un método que emplea uno o más inhibidores de la recaptación de la dopamina que se puede usar para el tratamiento de los síntomas de la diabetes y/o la profilaxis de las afecciones patológicas asociadas con la diabetes.

Dichos inhibidores de la recaptación de la dopamina se pueden administrar individualmente, o en combinación, así como en una combinación que incluya al menos otro agente activo que sea eficaz en el tratamiento de la diabetes.

Basándose en los estudios realizados hasta la fecha por los presentes inventores, parece que el método de la invención puede ser eficaz para atenuar las manifestaciones neurológicas diabéticas tales como el dolor neuropático, la polineuropatía simétrica distal sensoriomotora y la neuropatía autonómica. Como resultado de ello, el método de la invención también puede ser eficaz para el restablecimiento de la sensibilidad en las extremidades inferiores.

Por lo tanto, la presente invención ofrece un enfoque holístico del tratamiento de la diabetes, complementando el control glucémico con la mediación y la atenuación de los síntomas neurológicos usando los métodos descritos en el presente documento. Como se verá más adelante, esta modalidad de tratamiento mejorado se basa en una mayor comprensión de los mecanismos patobioquímicos relacionados, incluyendo la neurobiología, proporcionados por los presentes inventores.

Descripción de las figuras y las tablas

Figura 1. Una representación gráfica que demuestra que, tras siete semanas, los ratones alimentados con una dieta rica en grasas mostraron un potente estado hiperglucémico.

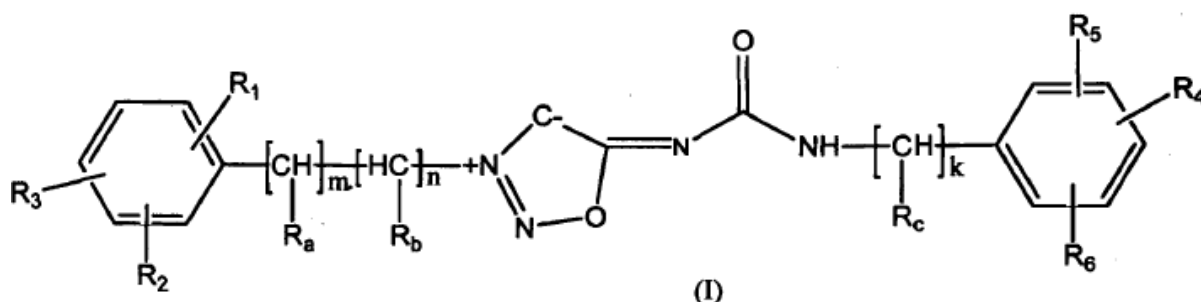
Figura 2. Una representación gráfica que demuestra que, tras 4 semanas de tratamiento con un inhibidor de la recaptación de la dopamina, los niveles de glucosa en sangre de los ratones tratados con el inhibidor de la recaptación de la dopamina (3-(fenilpropil)-sidnonimina-*N*-fenilcarbamoilo) se volvieron indistinguibles del grupo de ratones alimentados con una dieta normal.

Figura 3. Una representación gráfica que demuestra que un inhibidor de la recaptación de la dopamina atenuó las afecciones hipoalgésicas (una indicación que repita la afección humana DPN) inducidas por las afecciones diabéticas (ensayo de la placa caliente).

Figura 4. Una representación gráfica que demuestra que un inhibidor de la recaptación de la dopamina atenuó las afecciones hipoalgésicas (una indicación que repite la afección humana DPN) inducidas por las afecciones diabéticas (ensayo de retirada de la cola).

Descripción detallada de la invención

Los inhibidores de la recaptación de la dopamina que se pueden usar en la práctica de la presente invención son compuestos de fórmula:



en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 , de manera independiente entre sí, son sustituyentes seleccionados entre H, alquilo C_1-C_6 , OH, halógeno, arilo C_5-C_{14} , aralquilo C_6-C_{20} , alquiltio C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , SH, alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , CN, NO_2 , carboxi, carbalcoxi, carboxamido, alquilsulfonilo, alquilsulfoniloxi, aminosulfonilo, monoalquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, aminosulfonilo, monoalquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxisulfoniloxi, alcoxisulfoniloxi, alquilsulfoniloxi, hidroxisulfonilo, alcoxisulfonilo, alquilsulfonilalquilo, aminosulfonilalquilo, monoalquilaminosulfonilalquilo, dialquilaminosulfonilalquilo, aminosulfonilalquilo, monoalquilaminosulfonilalquilo, dialquilaminosulfonilalquilo, estando dichos sustituyentes alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo opcionalmente sustituidos con al menos un grupo halógeno, OH, SH, NH_2 , monoalquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 , COOH, CN, NO_2 , alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 , estando dicho sustituyente arilo y aralquilo opcionalmente sustituido con al menos un grupo halógeno, OH, SH, NH_2 , monoalquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 , COOH, CN, NO_2 , alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 ;

R_a , R_b y R_c , de manera independiente entre sí, representan sustituyentes seleccionados entre H, alquilo C_1-C_4 , fenilo o fenilalquilo C_1-C_4 , estando dicho sustituyente alquilo, dicho sustituyente fenilo y dicho sustituyente fenilalquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con al menos un grupo halógeno, OH, SH, NH_2 , metilalquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 , COOH, CN, NO_2 , alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 ;

m , n y k son números enteros independientes de 0-4, excepto que $m + n \neq 0$;

y las sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

Se ha de apreciar que los compuestos de Fórmula (I) anteriores pueden tener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, existir como estereoisómeros, incluyendo enantiómeros y diastereómeros, que generalmente se nombran de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. Aunque la estructura de Fórmula I está representada sin tener en cuenta a la estereoquímica, se pretenden incluir todos los estereoisómeros posibles, que pueden ser mezclas racémicas u otras mezclas de los estereoisómeros *R* y *S* (mezclas escalémicas, que son mezclas de cantidades desiguales de enantiómeros), así como formas ópticamente activas sustancialmente puras, resueltas, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los estereoisómeros de los compuestos de Fórmula (I) anteriores se pueden sintetizar o separar selectivamente en forma pura, ópticamente activa, usando procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia de la síntesis orgánica. Por ejemplo, las mezclas de estereoisómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales, incluyendo, pero sin limitación, resolución de formas racémicas, cromatografía normal, de fase inversa y quiral, formación de sal preferencial, recristalización y similares, o mediante síntesis quiral ya sea a partir de materiales de partida quirales o mediante la síntesis deliberada de centros quirales diana.

Todas las diversas formas isoméricas del compuesto de Fórmula (I) anterior pertenecen al alcance de la presente invención.

Como se usa en el presente documento, "alquilo" se refiere a radical hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, que tiene 1-6 y preferentemente 1-4 átomos de carbono. El término "alqueno" se usa para referirse a radical hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que incluye al menos un doble enlace, y que tiene 2-7 y preferentemente 2-5 átomos de carbono. Dichos radicales alqueno pueden estar en configuración estructural *trans* (*E*) o *cis* (*Z*). El término "alquino" se usa en el presente documento para referirse a radical hidrocarburo insaturados tanto lineal como ramificado que incluye al menos un enlace triple y que tiene 2-7 y preferentemente 2-5 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo cíclico saturado con uno o más anillos, que tiene 3-14 y preferentemente 5 o 6-10 átomos de carbono en el anillo.

Cualquier resto alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo de un compuesto descrito en el presente documento puede estar sustituido con uno o más grupos, tales como halógeno, OH, SH, NH₂, monoalquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, COOH, CN, NO₂, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo aromático compuesto por uno o más anillos y que tiene 5 o 6-14 átomos de carbono y preferentemente 5 o 6-10 átomos de carbono, tales como fenilo, naftilo, bifenilo, fluorenilo, indanilo o similares. Cualquier resto arilo de un compuesto descrito en el presente documento puede estar sustituido con uno o más grupos, tales como halógeno, OH, SH, NH₂, monoalquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, COOH, CN, NO₂, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄. El resto arilo es preferentemente fenilo sustituido o no sustituido.

El término "arilalquilo" o "aralquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales que tienen de 6 a 20 átomos de carbono que combinan tanto un grupo arilo como un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente. Cualquier resto aralquilo de un compuesto descrito en el presente documento puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos grupos sustituyentes mencionados anteriormente en referencia a la radical arilo.

El término "halógeno" o "halo", como se usa en el presente documento, se refiere a F, Cl, Br y I.

El término "alcoxi" se refiere a alquil-O-, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente.

El término "alquiltio" se refiere a alquil-S-, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente.

El término "carboxi" se refiere al resto -C(=O)OH.

El término "carbalcoxi" se refiere al resto -C(=O)O-alquilo, en el que alquilo es como se define anteriormente.

El término "carboxamido" se refiere al resto -C(=O)O-NR'R", en el que R' y R", cada uno de manera independiente, representa H, alquilo, arilo o aralquilo, todo como se ha definido anteriormente.

El término "alquilsulfonilo" se refiere al resto -S(=O)₂-alquilo, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente.

El término "alquilsulfoniloxi" se refiere al resto -OS(=O)₂-alquilo, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente.

El término "amino(monoalquilamino-, dialquilamino-)sulfonilo" se refiere al resto -S(=O)₂NR'R", en el que R' y R" representan, cada uno de manera independiente, H, alquilo, arilo o aralquilo, todo como se define anteriormente.

El término "amino(monoalquilamino-, dialquilamino-)sulfonilo" se refiere al resto -S(=O)₂NR'R", en el que R' y R" representan, cada uno de manera independiente, H, alquilo, arilo o aralquilo, todo como se ha definido anteriormente.

El término "alquilsulfonilamino" se refiere al resto -NHS(=O)₂-alquilo, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente.

El término "hidroxisulfoniloxi" se refiere al resto -OS(=O)₂OH.

El término "alcoxisulfoniloxi" se refiere al resto -OS(=O)₂O-alquilo, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente.

El término "alquilsulfoniloxi" se refiere al resto -OS(=O)₂-alquilo, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente.

El término "hidroxisulfonilo" se refiere al resto -S(=O)₂OH.

El término "alcoxisulfonilo" se refiere al resto $-S(=O)_2O$ -alquilo, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente.

5 El término "alquilsulfonilalquilo" se refiere al resto $-alquil-S(=O)_2$ -alquilo, en el que alquilo (en cada caso) es como se ha definido anteriormente.

10 El término "amino(monoalquilamino-, dialquilamino)sulfonilalquilo" se refiere a los restos $-alquil-S(=O)_2-NR'R''$, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente, y R' y R'' representan, cada uno de manera independiente, H, alquilo, arilo o aralquilo, todos como se han definido anteriormente.

10 El término "amino(monoalquilamino-, dialquilamino)sulfonilalquilo" se refiere a los restos $-alquil-S(=O)-NR'R''$, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente, y R' y R'' representan, cada uno de manera independiente, H, alquilo, arilo o aralquilo, todos como se han definido anteriormente.

15 Se prefieren los compuestos de Fórmula (I) anteriores, en los que los anillos de fenilo A y/o B están mono- o disustituídos. Cuando el anillo A y/o B está monosustituído, se prefiere la sustitución en *para*. Cuando el anillo A y/o B está disustituído, se prefiere la sustitución doble en 3,4. Los más preferidos son los compuestos en los que el anillo A está sustituido en *para*, por ejemplo, 3-(*p*-metilbencil)sidnominin-*N*-fenilcarbamoilo, los compuestos en los que el anillo B está 3,4-di-sustituído, por ejemplo, 3-fenetil-sidnominin-*N*-(3',4'-diclorofenil)carbamoilo y los compuestos en los que el anillo A está sustituido en *para* y el anillo B está 3,4-di-sustituído, por ejemplo, 3-(*p*-nitrofenil)-sidnominin-*N*-(3',4'-dinitro-fenil)carbamoilo. También se prefieren los compuestos en los que $m + n = 1$ o 3 en la fórmula (I) anterior.

25 El término "sales farmacéuticamente aceptables", como se usa en el presente documento, se refiere a sales derivadas de ácidos y bases fisiológicamente compatibles no tóxicas, que pueden ser bien inorgánicas u orgánicas. Por lo tanto, cuando un compuesto de Fórmula I tiene un resto ácido, por ejemplo, 3-(*p*-carboxibencil), sidnominin-*N*-fenilcarbamoilo, se pueden formar sales útiles a partir de bases orgánicas e inorgánicas fisiológicamente compatibles, incluyendo, sin limitación, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, Na, Li, K, Ca, Mg, así como sales de amonio y sales de aminas orgánicas, por ejemplo, sales de amonio, trimetilamonio, dietilamonio y tris-(hidroximetil)metilamonio. Los compuestos de la invención también forman sales con ácidos orgánicos e inorgánicos, incluyendo, sin limitación, ácidos acético, ascórbico, láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, ftálico, salicílico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metanosulfónico, naftalenosulfónico, bencenosulfónico, toluenosulfónico y ácidos fisiológicamente compatibles similares conocidos. Además, cuando un compuesto de fórmula I contiene tanto un resto básico como un resto ácido, se pueden formar zwitteriones ("sales internas"), estando incluidos en el término "sal/es" como se usa en el presente documento.

40 En general, los compuestos de la invención se pueden administrar para conseguir la inhibición específica de la recaptación de la dopamina mediante el uso de cualquier medio aceptable conocido en la técnica, ya sea solo o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos. Por lo tanto, el/los agente/s activo/s se puede/n administrar por vía oral, parenteral, tal como por infusión intravenosa o intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, inyección intratecal o subcutánea, mediante la administración mediada por liposomas, por vía rectal, vaginal, por inhalación o insuflación, transdérmica o por administración ótica.

45 El método de tratamiento de los síntomas de la diabetes y de retraso o prevención de las afecciones patológicas asociadas con la diabetes descrito en el presente documento se puede usar como complemento a la norma actual de cuidado de la diabetes tanto de tipo I como de tipo II. Para ello, uno o más de los inhibidores de la recaptación de la dopamina descritos en el presente documento se pueden administrar junto con insulina, para el tratamiento de la diabetes de tipo I, o con cualquiera de los numerosos agentes administrados para el tratamiento de la diabetes de tipo II. Estos últimos incluyen, sin limitación, glucofago, gliburida, repaglinida, acarbosa, pramlintida y sitagliptina. Estos agentes se pueden administrar como unidades de dosificación separadas o formularse para la administración en conjunto, de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", XX ed., A. Genaro *et al.*, Lippencot, Williams & Wilkins, Baltimore, MD (2000).

55 Los inhibidores de la recaptación de la dopamina descritos anteriormente se pueden administrar por separado o conjuntamente, así como en combinación (individual o conjuntamente) con al menos un agonista del receptor de la dopamina. Los agonistas de los receptores de la dopamina que se pueden usar de acuerdo con la presente invención incluyen, sin limitación, cabergolina, pergolida, pramipexol, ropinirol, apomorfina, rotigotina, fenoldopam, dopamina y levodopa. Se trata de agonistas del receptor de la dopamina clínicamente eficaces, que se deben administrar de acuerdo con las recomendaciones de los fabricantes.

65 Los inhibidores de la recaptación de la dopamina descritos anteriormente se pueden administrar por separado o conjuntamente, así como en combinación (individual o conjuntamente) con al menos uno de entre un inhibidor de la monoamina oxidasa (MAOI) y un inhibidor de la catecolamina O-metil-transferasa (COMT).

Un MAOI, cuando se usa en la práctica de la presente invención, tiene el efecto de promover las funciones dopaminérgicas mediante la inhibición del metabolismo de la dopamina, prolongando y ampliando así la duración y el dominio funcional de las actividades dopaminérgicas.

5 Los MAOI adecuados incluyen, sin limitación, harmina, harmalina, tetrahydroharmina, harmalol, benmoxin (Nerusil, Neuralex), hidralazina (Apresolina) hidracina, iproclozida (Sursum), iproniazida (Marsilid, Iprozid, Ipronid, Rivivol, Propilniazida), isocarboxazida (Marplan), Mebanazina (Actomol), Metfendrazina (H.M.-11), monometilhidracina, nialamida (Niamid), fenelzina (Nardil), feniprazina (Catron), fenoxipropazina (Drazina), fenilhidracina
10 pivalilbenzidrazina (Tersavid, Neomarsilid), Safrazina (Safra), no hidrazinas, tranilcipromina (Parnate), befloxatona, brofaromina (Consonar), cimoxatona, clorgilina, curcumina, isoniazida, minaprina (Cantor), moclobemida (Aurorix, Manerix), pirlindol (Pirazidol), toloxatona (Humoryl), tirimā (CX157), catequina desmetoxiangonina, epicatequina, lazabemida, pargilina (Eutonyl), piperina, rasagilina (Azilect), selegilina.

15 El COMTI se puede usar en la realización del método de la invención, con el fin de inhibir el metabolismo de la dopamina, prolongando y ampliando así la duración y el dominio funcional de las actividades dopaminérgicas.

El COMTI adecuado para este fin incluye, sin limitación, la tolcapona y la entacapona.

20 El MAOI y COMTI descritos anteriormente son agentes terapéuticos clínicamente útiles que se deberían administrar de acuerdo con las recomendaciones de los fabricantes.

25 Cada uno de los agentes terapéuticos anteriormente mencionados, es decir, el/los inhibidor/es de la recaptación de la dopamina, MAOI y COMTI se pueden administrar conjuntamente en forma de unidades de dosificación diferenciadas, o formularse para la administración conjunta, usando procedimientos descritos en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", *supra*.

30 Normalmente, se puede administrar una dosis diaria del compuesto de la invención en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. Una dosis diaria de 0,1 a 100, y preferentemente de 1 a 30 mg/kg al día en una o más aplicaciones al día debería ser eficaz para producir el resultado deseado. A modo de ejemplo, una dosis adecuada para la administración oral estaría en el intervalo de 1-30 mg/kg de peso corporal al día, mientras que una dosis típica para la administración intravenosa estaría en el intervalo de 1-10 mg/kg de peso corporal al día. Por supuesto, como los expertos en la materia apreciarán, la dosis realmente administrada dependerá de la afección que se esté tratando, la edad, la salud y el peso del receptor, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hay, y la frecuencia del tratamiento. Por otra parte, la cantidad de dosificación
35 eficaz puede ser determinada por un experto en la materia basándose en los ensayos habituales de actividades empíricas para medir la bioactividad del/de los compuesto/s en un bioensayo, y así establecer la dosis adecuada para su administración.

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "un método de tratamiento de los síntomas de la diabetes" se refiere a un tratamiento en el que se usan uno o más de los inhibidores de la recaptación de la dopamina descritos en el presente documento, con o sin los MAOI y COMTI anteriormente mencionados, que alivia o alivia los síntomas clínicamente reconocidos de la diabetes, incluyendo, sin limitación, la hiperglucemia. Los métodos descritos en el presente documento también se pueden usar para retrasar el comienzo o prevenir la aparición de afecciones patológicas asociadas con la diabetes. Los tipos más comunes de complicaciones de la diabetes son la neuropatía diabética sensorial, neuropatía autonómica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética y angiopatía diabética.

50 Por lo general, los compuestos de la invención se administrarán de 1-4 veces al día, para administrar la dosis diaria mencionada anteriormente. Sin embargo, la pauta exacta de administración de los compuestos y las composiciones descritos en el presente documento dependerá necesariamente de las necesidades de cada sujeto que se esté tratando, del tipo de tratamiento administrado y de la opinión del especialista médico tratante. Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" incluye tanto seres humanos como animales.

55 Los compuestos de la invención se pueden administrar como tales o en una forma de la que se pueda obtener el agente activo, tal como un profármaco. Un profármaco es un derivado de un compuesto descrito en el presente documento, cuya acción farmacológica da lugar a la conversión mediante procesos químicos o metabólicos *in vivo* en el compuesto activo. Los profármacos incluyen, sin limitación, derivados de éster de los compuestos de fórmula I anterior. Se pueden preparar otros profármacos de acuerdo con procedimientos bien conocidos en el campo de la química medicinal y la ciencia de la formulación farmacéutica. Véase, por ejemplo, Lombaert *et al.*, *J. Med. Chem.*, 37: 498-511 (1994); y Vepsäläinen, *Tet. Letters*, 40: 8.491 hasta 8493 (1999).

60 La unidad de dosificación administrada por vía oral puede estar en forma de comprimidos, comprimidos oblongos, grageas, píldoras, semisólidos, cápsulas de gelatina blandas o duras, soluciones acuosas u oleosas, emulsiones, suspensiones o jarabes. Las formas de dosificación adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables, supositorios, formulaciones en polvo, tales como microcristales o pulverizados en aerosol. El agente activo también se puede incorporar a un sistema de administración transdérmica convencional.

Como se usa en el presente documento, la expresión "medio portador farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, adyuvantes de la dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes, cargas y similares adecuados para la forma de dosificación que se desee en particular. "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", XX edición, A. R. Genaro *et al.*, Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing", pág. 669-1015 (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD/Filadelfia, PA) (2000)) desvela diversos vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para la preparación de los mismos. Excepto en caso de que cualquier medio portador farmacéutico convencional sea incompatible con los compuestos de la presente invención, tal como mediante la producción de un efecto biológico no deseado o que interactúe de una manera perjudicial con cualquier otro/s componente/s de una formulación que comprenda dichos compuestos, se contempla su uso dentro del alcance de la presente invención.

Para la producción de formas de dosificación sólidas, incluyendo las cápsulas duras y blandas, el agente terapéutico se puede mezclar con excipientes farmacéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos, tales como lactosa, sacarosa, glucosa, gelatina, malta, gel de sílice, almidón o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales, leche en polvo descremada, vegetales, petróleo, aceites animales o sintéticos, cera, grasas, polioles y similares. Para la producción de soluciones líquidas, emulsiones o suspensiones o jarabes, se pueden usar excipientes tales como agua, alcoholes, solución salina acuosa, dextrosa acuosa, polioles, glicerina, lípidos, fosfolípidos, ciclodextrinas, vegetales, petróleo, aceites animales o sintéticos. Para los supositorios, se pueden usar excipientes tales como vegetales, petróleo, aceites animales o sintéticos, cera, grasa y polioles. Para las formulaciones de aerosol, se pueden usar gases comprimidos adecuados para este fin, tales como oxígeno, nitrógeno y dióxido de carbono. La composición farmacéutica o formulación también puede contener uno o más aditivos incluyendo, sin limitación, conservantes, estabilizantes, por ejemplo, estabilizantes UV, emulsionantes, edulcorantes, sales para ajustar la presión osmótica, tampones, materiales de recubrimiento y antioxidantes.

Además, la presente invención proporciona formas de dosificación terapéuticas de liberación controlada, de liberación sostenida o de liberación prolongada para la composición farmacéutica, en las que la composición se incorpora en un sistema de administración. Esta forma de dosificación controla la liberación del/de los agente/s activo/s de manera que se pueda mantener una concentración eficaz del/de los agente/s activo/s en el torrente sanguíneo durante un período prolongado de tiempo, permaneciendo la concentración en la sangre relativamente constante, para mejorar los resultados terapéuticos y/o reducir al mínimo los efectos secundarios. Además, un sistema de liberación controlada proporcionaría un pico mínimo a las fluctuaciones valle en los niveles en plasma sanguíneo del agente activo.

En las composiciones farmacéuticas de la invención, el/los agente/s activo/s puede/n estar presente/s en una cantidad de al menos 0,5 y generalmente no superior al 95 % en peso, basada en el peso total de la composición, incluyendo el medio portador y/o el/los agente/s activo/s suplementario/s, si los hubiera. Preferentemente, la proporción de agente/s activo/s varía entre 30-90 % en peso de la composición.

La síntesis, la formulación de composiciones farmacéuticas, la preparación de formas de dosificación adecuadas, el modo y las cantidades de administración de dichos inhibidores de la recaptación de la dopamina se describen en detalle en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N° US 2009/0215839.

Un compuesto que se ha ensayado para su uso en el método de la invención es 3-(fenilpropil)-sidnonimina-*N*-fenilcarbamoilo, como se muestra en los siguientes ejemplos. Los compuestos adicionales que también son inhibidores de la recaptación de la dopamina y se pueden usar en el presente método incluyen: 3-(*p*-metilbencil)-sidnonimin-*N*-fenilcarbamoilo, 3-(*p*-carboxibencil)-sidnonimin-*N*-fenilcarbamoilo, 3-fenetil-sidnonimin-*N*-fenilcarbamoilo, 3-fenetil-sidnonimin-*N*-(3',4'-dicloro-fenil)carbamoilo, 3-(*p*-nitrofenil)-sidnonimin-*N*-(3',4'-dinitro-fenil)carbamoilo, 3-(*p*-fluorobencil)-sidnonimin-*N*-fenilcarbamoilo, 3-bencil-sidnonimin-*N*-fenilcarbamoilo, 3-fenetil-(*p*-clorofenil)carbamoil-*N*-sidnonimina, 3-fenetil-sidnonimin-*N*-(*m*-trifluorometil)-fenilcarbamoilo, 3-(3',5'-difluorobencil)-sidnonimin-*N*-fenilcarbamoilo, 3-(*m*-fluorobencil)-sidnonimin-*N*-fenilcarbamoilo, 3-(*p*-trifluorometil-bencil)-sidnonimin-*N*-fenilcarbamoilo, 3-(*p*-*terc*-butilbencil)-sidnonimin-*N*-fenilcarbamoilo, 3-(*p*-metilbencil)-sidnonimin-*N*-(*p*'-trifluorometil-fenil)carbamoilo y 3-(*p*-metilbencil)-sidnonimin-*N*-(*p*-dimetilamino-fenil)carbamoilo.

Los métodos de la presente invención normalmente incluirán el seguimiento médico para determinar el efecto terapéutico o profiláctico provocado en el paciente sometido a tratamiento con el/los compuesto/s y/o la/s composición/es descritos en el presente documento.

Los estudios descritos a continuación indican que el aumento de la actividad dopaminérgica central y/o simpática que se traduce en la inhibición de la recaptación de la dopamina mediará las afecciones asociadas con la diabetes.

Aunque no se desea quedar ligados a ninguna teoría en particular en cuanto al mecanismo de acción de los inhibidores de la recaptación de la dopamina en el tratamiento de los síntomas de la diabetes y el retraso o la prevención de las afecciones patológicas asociadas con la diabetes, como las descritas en el presente documento, se cree que la atenuación observada de las manifestaciones diabéticas se debe a las mejoras de las transmisiones dopaminérgicas.

Tras la liberación de la dopamina en la hendidura sináptica, la concentración extracelular de los neurotransmisores está regulada por la proteína de la recaptación (DAT) y por difusión. Un inhibidor de la recaptación bloqueará la recaptación de la dopamina, prolongando, por consiguiente, la interacción de los neurotransmisores con sus receptores y ampliando el dominio de interacción ligando-receptor dopaminérgico. Es decir, la inhibición de la recaptación de la dopamina aumenta la neurotransmisión de la dopamina temporal y espacialmente en el sistema nervioso tanto central como simpático.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para describir la invención con mayor detalle. Estos ejemplos se proporcionan solo a efectos ilustrativos y no pretenden limitar la invención de ninguna manera.

Ejemplo 1

Mediación de afecciones hiperglucémicas. En el presente estudio, se usó la cepa de ratones FVB. En el estudio anterior (inédito) de los presentes inventores, se señaló que la cepa FVB ofrece una amplia ventana fenotípica para la mayoría de los parámetros de las afecciones diabéticas humanas de manera similar a C57B1/6. Por ejemplo, se observó un aumento de peso y obesidad inducidos por dietas altas e intermedias en grasas. Una dieta rica en grasas persistente induce afecciones relativamente potentes de hiperglucemia y una eliminación ineficaz de la glucosa, pero se observan pocos efectos en la tasa metabólica. Hay poco impacto circadiano y cambios en los patrones de actividad con la dieta rica en grasas.

Se separaron aleatoriamente veinte ratones FVB (~ 12 semanas de edad) en dos grupos (n = 10). Un grupo (de diez ratones) fue alimentado con una dieta rica en grasas (ResearchDiets, New Brunswick, NJ, y N° de cat. D12492); con los siguientes componentes calóricos: 20 por ciento de proteínas, 20 por ciento de hidratos de carbono y 60 por ciento de grasas; 5,24 kcal/gramo. Otro grupo fue alimentado con comida normal para roedores (LabDiet, Richmond, IN, código de producto 5010); 28,7 por ciento de proteínas, 12,7 por ciento de grasas y 58,6 por ciento de hidratos de carbono; 3,43 kcal/gramo. Tras siete semanas, se examinaron los niveles de glucosa en sangre (y el peso corporal) de los dos grupos diferentes. Como se muestra en la Figura 1, hubo una clara distinción entre los niveles de glucosa en sangre (comparaciones con el control de comida normal usando el método de Dunnett, p = 0,0003) entre los ratones con la dieta rica en grasas y con la comida normal. El grupo alimentado con la dieta rica en grasas desarrolló claramente una afección hiperglucémica. La diferencia en la masa corporal también fue claramente significativa.

A continuación, se separó cada uno de los dos grupos además en dos subgrupos (n = 5). Para el grupo de dieta rica en grasas, la separación de los animales del grupo hiperglucémico/dieta rica en grasas en dos subgrupos se normalizó basándose en los niveles de glucosa en sangre. Se trató un grupo, designado rica en grasas_F, con un inhibidor de la recaptación de la dopamina (3-(fenilpropil)-sidnonimina-N-fenilcarbamoilo), el otro grupo, designado rica en grasas_N, se trató con vehículo (captosol al 30%), Tween al 1% (Tween® 20, ésteres de polioxitilensorbitán disponibles de Sigma) y HCl 1 N al 1% en H₂O; denominado de aquí en adelante vehículo). Para el grupo de comida normal, la separación fue aleatoria, pero se designó y separó de manera similar en los tratados con fármaco (Normal-F) y los controles de vehículo (normal-N). En la Figura 1, se muestra el análisis ANOVA de una vía de los valores medios. El grupo de alto contenido en grasas se mantuvo con la dieta rica en grasas; y el grupo de dieta normal permaneció con la dieta normal durante el resto del estudio. Dentro de cada rutina dietética, había dos subgrupos (n = 5), es decir, el tratado con fármaco y los controles de placebo/vehículos.

A la octava semana de la rutina dietética designada, ambos grupos tratados con fármaco recibieron 3-(fenilpropil)-sidnonimin-N-fenilcarbamoilo a 10 mg/kg (p.o.), mientras que los grupos de control recibieron un volumen igual de vehículo. Para evitar cualquier perturbación del ritmo circadiano, las administraciones de fármaco (o vehículo) se llevaron a cabo diariamente a aproximadamente las 17:00 seis días a la semana.

Tras 4 semanas de tratamiento, se examinaron de nuevo los niveles de glucosa en sangre de los ratones de los diferentes grupos y su masa corporal. Cabe señalar que la masa corporal de los grupos que estaban con la dieta rica en grasas siguió siendo notablemente superior a la de los grupos con la dieta normal, independientemente de la exposición al fármaco. Los resultados de los niveles de glucosa en sangre fueron diferentes. Todos los grupos tratados con el fármaco mostraron niveles más bajos de glucosa en sangre en comparación con sus respectivos grupos de tratamiento simulado; y lo que es más importante, no hubo diferencias apreciables entre los grupos que fueron alimentados con una dieta rica en grasas-tratados con fármaco y el grupo que tuvo dieta normal con el tratamiento vehículo. En la Figura 2, se muestra un análisis estadístico de los diferentes grupos.

Ejemplo 2

Salud y comportamiento en la jaula. No se trata de una medida cualitativa, sino del patrón de comportamiento observado por los presentes inventores durante el estudio. Los 4 grupos de animales fueron alojados por parejas o tríos de acuerdo con la estratificación de lo tratados bien con fármaco o con vehículo. Para tres de los 4 grupos, por ejemplo, el de dieta normal-tratado con fármaco, dieta normal-tratado con vehículo y dieta rica en grasas-tratado con fármaco, los animales parecieron estar sanos, fueron dóciles a los manipuladores y no agresivos con los demás. Sin embargo, el grupo tratado con vehículo y dieta rica en grasas comenzó a desarrollar lesiones bajo el vientre, marcas

de mordiscos y un comportamiento agresivo hacia los miembros de la misma camada. Este patrón de comportamiento se hizo especialmente notable tras el ayuno durante la noche (para el nivel de glucosa en sangre en ayunas). De hecho, tras el segundo examen anteriormente mencionado (examen del nivel de glucosa en sangre en ayunas tras 4 semanas de tratamiento de con fármaco), uno de los ratones del grupo tratado con vehículo y dieta rica en grasas tuvo que ser sacrificado debido a las heridas y las lesiones. El resto de los ratones (de los cuatro ratones) se alojaron posteriormente individualmente. Probablemente, estos cambios en los patrones de conducta y comportamientos extraños indican cambios neurológicos en condiciones prediabéticas o diabéticas. En contraste con el grupo tratado con vehículo y dieta rica en grasas, los ratones del grupo correspondiente que fueron tratados con el inhibidor de la recaptación de la dopamina 3-(fenilpropil)-sidnonimin-*N*-fenilcarbamoilo permanecieron sanos, dóciles y juguetones con sus compañeros de camada.

Ejemplo 3

Mediación de la hipoalgesia inducida por la diabetes (ensayo de la placa caliente). Se trasladaron los ratones a la sala de ensayos y se aclimataron durante una hora antes del ensayo. Se miden los reflejos de dolor en respuesta a un estímulo térmico usando un medidor de la analgesia de placa caliente de Harvard Apparatus. Se mantuvo la superficie de la placa a 48 °C, temperatura que fue medida con un termómetro digital incorporado. Se colocaron los ratones en la placa caliente que estaba rodeada por una jaula acrílica transparente con el gatillo de inicio/detención en el temporizador. Se observaron las latencias de la respuesta indicada por la agitación o el lamido o la retirada de una pata trasera (si un ratón no responde en el transcurso de 120 segundos, se finaliza el ensayo y se retira el ratón de la placa caliente) y se registraron. Para cada sujeto, el ensayo se realizó tres veces con aproximadamente 30 minutos de descanso entre los ensayos. Los animales se ensayaron de uno en uno y no se habituaron al aparato antes del ensayo.

Los resultados se analizaron mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Pruebas de Wilcoxon/Kruskal-Wallis (Sumas de rangos)

Nivel	Recuento	Suma de puntuaciones	Puntuación media	(Media-Media)/D.E. ⁰
Rica en grasas-F	5	33,000	6,600	-1,528
Rica en grasas-N	4	41,000	10,250	0,050
Normal-F	5	71,000	14,200	1,898
Normal-N	5	45,000	9,000	-0,417

Los resultados indican que la inhibición de la recaptación de la dopamina media las condiciones hipoalgésicas (reducción de la sensación de dolor por estimulación térmica) inducidas por las afecciones diabéticas.

Ejemplo 4

Mediación de la hipoalgesia diabética (ensayo de retirada de la cola). Se trasladaron los ratones a la sala de ensayos, donde se aclimataron y recibieron 3-(fenilpropil)-sidnonimin-*N*-fenilcarbamoilo (5,0 mg/kg; p.o.) una hora antes del ensayo. Se miden los reflejos de dolor en respuesta a un estímulo térmico usando un medidor de la analgesia de retirada de la cola con un temporizador con detención incorporado de Columbus Instruments. Se registraron las latencias de la respuesta a la estimulación térmica. Para cada sujeto, el ensayo se realizó tres veces con aproximadamente 30 minutos de descanso entre los ensayos. Los animales se ensayaron de uno en uno y no se habituaron al aparato antes del ensayo.

Los resultados se analizaron mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon, como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Pruebas de Wilcoxon/Kruskal-Wallis (Sumas de rangos)

Nivel	Recuento	Suma de puntuaciones	Puntuación media	(Media-Media)/D.E. ⁰
Rica en grasas-F	5	25,000	5,000	-2,268
Rica en grasas-N	4	60,000	1,000	1,950
Normal-F	5	48,000	9,600	-0,139
Normal-N	5	57,000	11,400	0,602

Los resultados indican que la inhibición de la recaptación de la dopamina media las condiciones hipoalgésicas (reducción de la sensación de dolor por estimulación térmica) inducidas por las afecciones diabéticas.

Con diferentes métodos de ensayo y pautas de administración de fármacos, los resultados comparativos entre los diferentes grupos de ratones han sido constantes. Como se muestra en la Figura 3 y 4, hay un aumento significativo en la latencia de la respuesta a la estimulación térmica con el grupo tratado con vehículo, alimentado con la dieta

rica en grasas, y que mostró signos de hiperglucemia y comportamiento agresivo (sin tensión). En otras palabras, el grupo de ratones que estuvo con dieta rica en grasas y sin tratamiento farmacológico desarrolló hipoalgesia. De hecho, este es el grupo de ratones que desarrolló manifestaciones fenotípicas diabéticas que reúnen muchos aspectos de los síntomas diabéticos de los seres humanos.

5 Es igualmente destacable la comparación de las respuestas térmicas entre los sujetos tratados con el fármaco con una dieta rica en grasas (que, de otro modo, habrían desarrollado hipoalgesia sin la intervención del fármaco) y los sujetos tratados con vehículo y con una dieta normal (supuestamente con umbral nociceptivo normal). Entre estos dos grupos, no se observó prácticamente ninguna diferencia, lo que indica que el aumento de la neurotransmisión dopaminérgica mediante la neuropatía sensorial mediada por el inhibidor de la recaptación. En seres humanos, dicha implicación puede indicar la atenuación o la mediación de la pérdida de la sensibilidad distal debido a la neuropatía diabética.

10 En la anterior memoria descriptiva, se cita una serie de documentos de patente y documentos no de patente con el fin de describir el estado de la técnica a la que pertenece la presente invención.

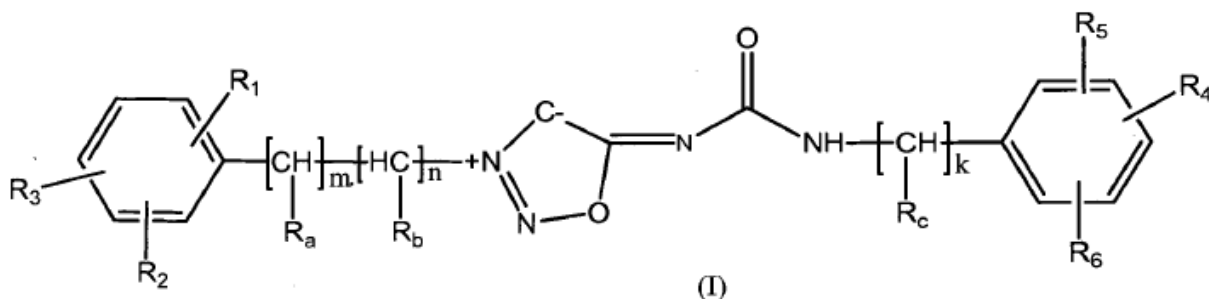
15 Aunque anteriormente se han descrito y/o ilustrado diversas realizaciones de la presente invención, otras numerosas realizaciones serán evidentes para los expertos en la materia tras la revisión de la divulgación anterior. Por lo tanto, la presente invención no se limita a las realizaciones descritas y/o ilustradas en particular, sino que se puede variar y modificar considerablemente sin apartarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Además, las expresiones de transición "que comprende", "que consiste esencialmente en" y "que consiste en", cuando se usan en las reivindicaciones adjuntas, en su forma original y modificada, definen el alcance de la reivindicación con respecto a que los elementos o las etapas de reivindicaciones adicionales no citados, si los hay, se excluyen del alcance de la/s reivindicación/es. La expresión "que comprende" pretende ser incluyente o abierta, y no excluye ningún elemento, método, etapa o material no citado adicional. La expresión "que consiste en" excluye cualquier elemento, etapa o material distinto de los especificados en la reivindicación y, en este último caso, las impurezas habituales asociadas con el/los material/es especificado/s. La expresión "que consiste esencialmente en" limita el alcance de la reivindicación a los elementos, las etapas o el/los material/es especificados, y a los que no afectan sustancialmente a la/s característica/s básica/s y nueva/s de la invención reivindicada. Todos los sensores resonantes y los métodos de uso de los mismos incorporados en la presente invención se pueden definir, en realizaciones alternativas, más específicamente mediante cualquiera de las expresiones de transición "que comprende", "que consiste esencialmente en" y "que consiste en".

Lista de referencias

- 35 1. Blum, K., Chen, A. L. C., Braverman, E. R., Comings, D. E., Chen, T. J. H., Arcuri, V., Blum, S., Downs, B. W., Waite, R. L., Notaro, A., Lubar, J., Williams, L., Prihoda, T. J., Palomo, T. y Oscar-Berman, M. "Attention-deficit-hyperactivity disorder and reward deficiency syndrome, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*", 4:893-917 (2008).
- 40 2. Campbell, B. C. y Eisenberg, D., "Obesity, Attention Deficit-Hyperactivity Disorder and the Dopaminergic Reward System", *Coll. Antropol.*, 1:33-8 (2007).
3. Gallego, M., Setién, Izquiero, M. J., Casis, O. y Casis, E. "Diabetes-Induced Biochemical Changes in Central and Peripheral Catecholaminergic Systems", *Physiol. Res.*, 52:735-41 (2003).
- 45 4. Morrison, J. F. B., Shehab, S., Sheen, R., Dhanasekeran, S., Shaffiullah, M. y Mensah-Brown, E. "Sensory and autonomic nerve changes in the monosodium glutamate-treated rat: a model of type II diabetes". *Exp Physiol*, 93:213-22 (2007).
5. Ramakrishan, R., Kempuraj, D., Prabhakaran, K., Jayakumar, A. R., Devi, R. S., Suthanthirarajan, N. y Namasivayam, A. "A short-term diabetes induced changes of catecholamines and p38-MAPK in discrete areas of rat brain". *Life Sciences*, 77:1825-35 (2005).
- 50 6. Russell, V. A., Oades, R. D., Tannock, R., Killeen, P. R., Auerbach, J. G., Johansen, E. B. y Sagvolden, T. "Response variability in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a neuronal and glial energetics hypothesis". *Behavioral and Brain Functions*, 2:30 (2006).
7. Publicación de patente de Estados Unidos N° US2009/0215839.

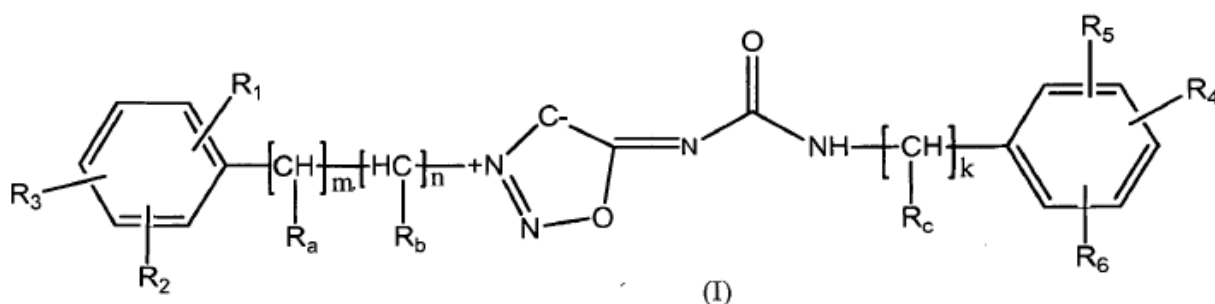
REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor de la recaptación de la dopamina para su uso en un método de tratamiento de los síntomas de la diabetes de tipo II y de retraso del comienzo o de prevención de la aparición de las afecciones patológicas asociadas con la diabetes de tipo II, en donde dicho inhibidor de la recaptación de la dopamina es un compuesto de fórmula:



- en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆, de manera independiente entre sí, son sustituyentes seleccionados entre H, alquilo C₁-C₆, OH, halógeno, arilo C₅-C₁₄, aralquilo C₆-C₂₀, alquiltio C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, SH, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, CN, NO₂, carboxi, carbalcoxi, carboxamido, alquilsulfonilo, alquilsulfoniloxi, aminosulfonilo, monoalquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, aminosulfonilo, monoalquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxisulfoniloxi, alcoxisulfoniloxi, alquilsulfoniloxi, hidroxisulfonilo, alcoxisulfonilo, alquilsulfonilalquilo, aminosulfonilalquilo, monoalquilaminosulfonilalquilo, dialquilaminosulfonilalquilo, aminosulfonilalquilo, monoalquilaminosulfonilalquilo, dialquilaminosulfonilalquilo, estando dichos sustituyentes alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo opcionalmente sustituidos con al menos un grupo halógeno, OH, SH, NH₂, alquilmetilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, COOH, CN, NO₂, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄, estando dichos sustituyentes arilo y aralquilo opcionalmente sustituidos con al menos un grupo halógeno, OH, SH, NH₂, alquilmetilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, COOH, CN, NO₂, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;
- R_a, R_b y R_c, de manera independiente entre sí, representan sustituyentes seleccionados entre H, alquilo C₁-C₄, fenilo o fenilalquilo C₁-C₄, estando dicho sustituyente alquilo, dicho sustituyente fenilo y dicho sustituyente fenilalquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituidos con al menos un grupo halógeno, OH, SH, NH₂, alquilmetilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, COOH, CN, NO₂, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;
- k es un número entero independiente de 0-4, excepto que m + n = 1 o 3; y las sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

2. Uso de un inhibidor de la recaptación de la dopamina en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los síntomas de la diabetes de tipo II y el retraso del comienzo o la prevención de la aparición de las afecciones patológicas asociadas con la diabetes de tipo II, en donde dicho inhibidor de la recaptación de la dopamina es un compuesto de fórmula



- en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆, de manera independiente entre sí, son sustituyentes seleccionados entre H, alquilo C₁-C₆, OH, halógeno, arilo C₅-C₁₄, aralquilo C₆-C₂₀, alquiltio C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, SH, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, CN, NO₂, carboxi, carbalcoxi, carboxamido, alquilsulfonilo, alquilsulfoniloxi, aminosulfonilo, monoalquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, aminosulfonilo, monoalquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxisulfoniloxi, alcoxisulfoniloxi, alquilsulfoniloxi, hidroxisulfonilo, alcoxisulfonilo, alquilsulfonilalquilo, aminosulfonilalquilo, monoalquilaminosulfonilalquilo, dialquilaminosulfonilalquilo, aminosulfonilalquilo, monoalquilaminosulfonilalquilo, dialquilaminosulfonilalquilo, estando dichos sustituyentes alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo opcionalmente sustituidos con al menos un grupo halógeno, OH, SH, NH₂, alquilmetilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, COOH, CN, NO₂, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄, estando dichos sustituyentes arilo y aralquilo opcionalmente sustituidos con al menos un grupo halógeno, OH, SH, NH₂, alquilmetilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, COOH, CN, NO₂, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;
- R_a, R_b y R_c, de manera independiente entre sí, representan sustituyentes seleccionados entre H, alquilo C₁-C₄, fenilo o fenilalquilo C₁-C₄, estando dicho sustituyente alquilo, dicho sustituyente fenilo y dicho sustituyente fenilalquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituidos con al menos un grupo halógeno, OH, SH, NH₂, alquilmetilamino C₁-C₄, dialquilamino

C₁-C₄, COOH, CN, NO₂, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;

k es un número entero independiente de 0-4, excepto que m + n = 1 o 3;

y las sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

- 5 3. El inhibidor de la recaptación de la dopamina para su uso en un método de tratamiento de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en donde dicho inhibidor de la recaptación de la dopamina se selecciona del grupo que consiste en 3-(fenilpropil)-sidnonimina-*N*-fenilcarbamoilo, 3-(*p*-metilbencil)-sidnonimina-*N*-fenilcarbamoilo, 3-(*p*-carboxibencil)-sidnonimina-*N*-fenilcarbamoilo, 3-(*p*-fluorobencil)-sidnonimina-*N*-fenilcarbamoilo, 3-(3',5'-difluorobencil)-sidnonimina-*N*-fenilcarbamoilo, 3-(*m*-fluorobencil)-sidnonimina-*N*-fenilcarbamoilo, 3-(*p*-trifluorometilbencil)-sidnonimina-*N*-fenilcarbamoilo, 3-(*p*-*terc*-butilbencil)-sidnonimina-*N*-fenilcarbamoilo, 3-(*p*-metilbencil)-sidnonimina-*N*-(*p*'-trifluorometil-fenil)carbamoilo y 3-(*p*-metilbencil)-sidnonimina-*N*-(*p*-dimetilamino-fenil)carbamoilo.
- 10
4. El inhibidor de la recaptación de la dopamina para su uso en un método de tratamiento de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en donde dicho inhibidor de la recaptación de la dopamina es 3-(fenilpropil)-sidnonimina-*N*-fenilcarbamoilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15
5. El inhibidor de la recaptación de la dopamina para su uso en un método de tratamiento o el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho inhibidor de la recaptación de la dopamina se administra en combinación con un agente terapéutico para la diabetes de tipo II seleccionado del grupo que consiste en glucofago, gliburida, repaglinida, acarbosa, pramlintida y sitagliptina.
- 20
6. El inhibidor de la recaptación de la dopamina para su uso en un método de tratamiento o el uso de la reivindicación 5, en donde el inhibidor de la recaptación de la dopamina y el agente terapéutico para la diabetes de tipo II se administran como unidades de dosificación separadas.
- 25
7. El inhibidor de la recaptación de la dopamina para su uso en un método de tratamiento o el uso de la reivindicación 5, en donde el inhibidor de la recaptación de la dopamina y el agente terapéutico para la diabetes de tipo II se formulan para la administración simultánea a dicho paciente.
- 30
8. El inhibidor de la recaptación de la dopamina para su uso en un método de tratamiento o el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:
- (a) dichos síntomas diabéticos son síntomas de una afección prediabética; y/o
- (b) dichos síntomas diabéticos incluyen al menos hiperglucemia; y/o
- 35 (c) dichas afecciones patológicas asociadas con la diabetes comprenden al menos una seleccionada del grupo de neuropatía sensorial diabética, neuropatía autonómica diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética y angiopatía diabética.
9. El inhibidor de la recaptación de la dopamina para su uso en un método de tratamiento o el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho paciente es un mamífero.
- 40
10. El inhibidor de la recaptación de la dopamina para su uso en un método de tratamiento o el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho paciente es un ser humano.
- 45
11. El inhibidor de la recaptación de la dopamina para su uso en un método de tratamiento de la reivindicación 1, en donde dicho inhibidor de la recaptación de la dopamina se administra junto con al menos un agonista de receptor de la dopamina, opcionalmente seleccionado del grupo que consiste en cabergolina, pergolida, pramipexol, ropinirol, apomorfina, rotigotina, fenoldopam, dopamina y levodopa.
- 50
12. El inhibidor de la recaptación de la dopamina para su uso en un método de tratamiento de la reivindicación 1, en donde dicho inhibidor de la recaptación de la dopamina se administra junto con al menos uno de entre un inhibidor de la monoamina oxidasa (MAOI) y un inhibidor de la catecolamina O-metil-transferasa (COMTI);
- (a) opcionalmente, en donde dicho MAOI es al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en harmina, harmalina, tetrahydroharmina, harmalol, benmoxin (Nerusul, Neuralex), hidralazina (Apresolina) hidracina, iproclozida (Sursum), iproniazida (Marsilid, Iprozid, Ipronid, Rivivol, Propilniazida), isocarboxazida (Marplan), Mebanazina (Actomol), Metfendrazina (H.M.-11), monometilhidracina, nialamida (Niamid), fenzilina (Nardil), feniprazina (Catron), fenoxipropazina (Drazina), fenilhidracina pivalilbenzidrazina (Tersavid, Neomarsilid), Safrazina (Safra), no hidrazinas, tranilcipromina (Parnate), befloxatona, brofaromina (Consonar), cimoxatona, clorgilina, curcumina, isoniazida, minaprina (Cantor), moclobemida (Aurorix, Manerix), pirlindol (Pirazidol), toloxatona (Humoryl), tirimağ (CX157), catequina desmetoxiangonina, epicatequina, lazabemida, pargilina (Eutonyl), piperina, rasagilina (Azilect) y selegilina; y
- (b) opcionalmente en donde dicho COMTI es al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en tolcapona y entacapona.
- 60
- 65

13. El inhibidor de la recaptación de la dopamina para su uso en un método de tratamiento de la reivindicación 12, en donde dicho inhibidor de la recaptación de la dopamina se administra junto con un MAOI y un COMTI.
- 5 14. El inhibidor de la recaptación de la dopamina para su uso en un método de tratamiento o el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho inhibidor de la recaptación de la dopamina se formula con un medio portador farmacéuticamente aceptable para la administración a dicho paciente.
- 10 15. El inhibidor de la recaptación de la dopamina para su uso en un método de tratamiento de la reivindicación 1, en donde dicho inhibidor de la recaptación de la dopamina se formula con al menos uno de entre un inhibidor de la monoamina oxidasa (MAOI) y un inhibidor de la catecolamina O-metil-transferasa (COMTI) para la administración simultánea a dicho paciente;
- 15 (a) opcionalmente en donde dicho MAOI es al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en harmina, harmalina, tetrahidroharmina, harmalol, benmoxin (Nerusil, Neuralex), hidralazina (Apresolina), hidracina, iproclozida (Sursum), iproniazida (Marsilid, Iprozid, Ipronid, Rivivol, Propilniazida), isocarboxazida (Marplan), Mebanazina (Actomol), Metfendrazina (H.M.-11), monometilhidracina, nialamida (Niamid), fenelzina (Nardil), feniprazina (Catron), fenoxipropazina (Drazina), fenilhidracina pivalilbenzidrazina (Tersavid, Neomarsilid), Safrazina (Safra), no hidrazinas, tranilcipromina (Parnate), befloxatona, brofaromina (Consonar), cimoxatona, clorgilina, curcumina, isoniazida, minaprina (Cantor), moclobemida (Aurorix, Manerix), pirlindol (Pirazidol), toloxatona (Humoryl), tirimã (CX157), catequina desmetoxiangonina, epicatequina, lazabemida, pargilina (Eutonyl), piperina, rasagilina (Azilect) y selegilina; y
- 20 (b) opcionalmente, en donde dicho COMTI es al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en tolcapona y entacapona.
- 25 16. El inhibidor de la recaptación de la dopamina para su uso en un método de tratamiento de la reivindicación 15, en donde dicho inhibidor de la recaptación de la dopamina se formula con un MAOI y un COMTI
- 30 17. El inhibidor de la recaptación de la dopamina para su uso en un método de tratamiento o el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho inhibidor de la recaptación de la dopamina se administra a través de una vía de administración seleccionada del grupo de administración oral, parenteral, intravenosa, infusión intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, intratecal, inyección subcutánea, mediada por liposomas, rectal, vaginal, inhalación, insuflación, transdérmica u ótica.

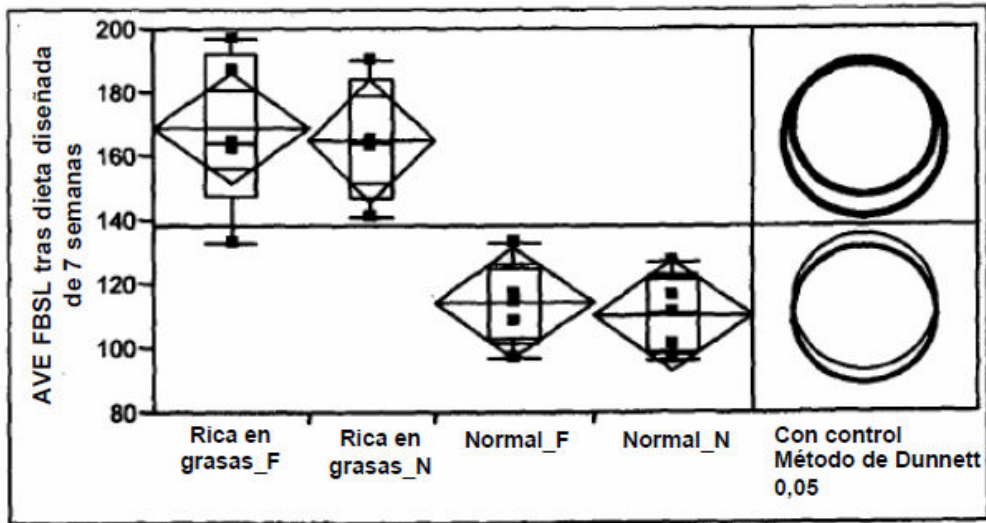


Figura 1

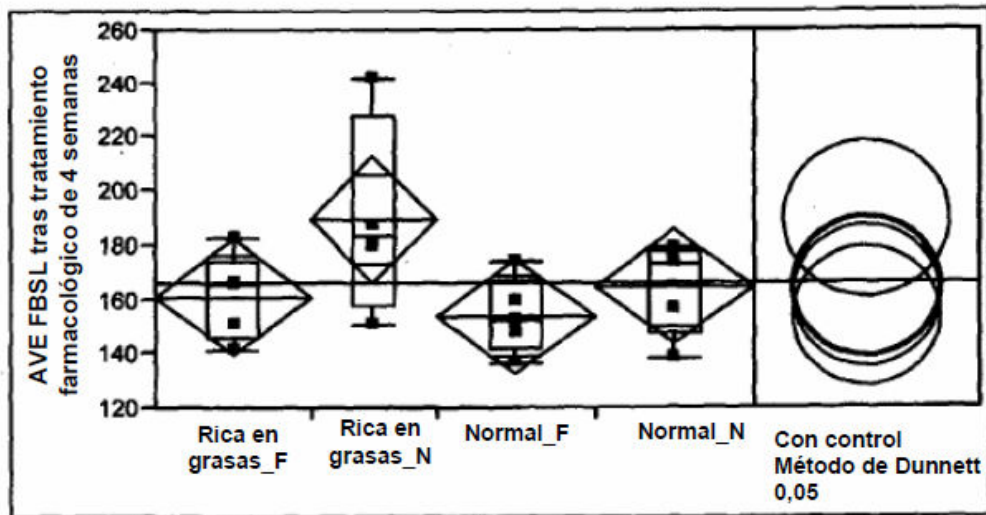


Figura 2

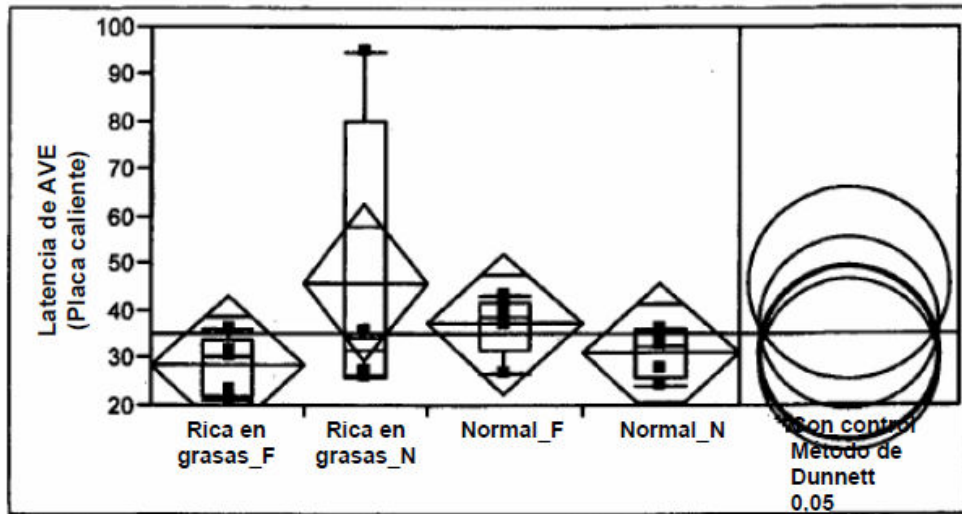


Figura 3

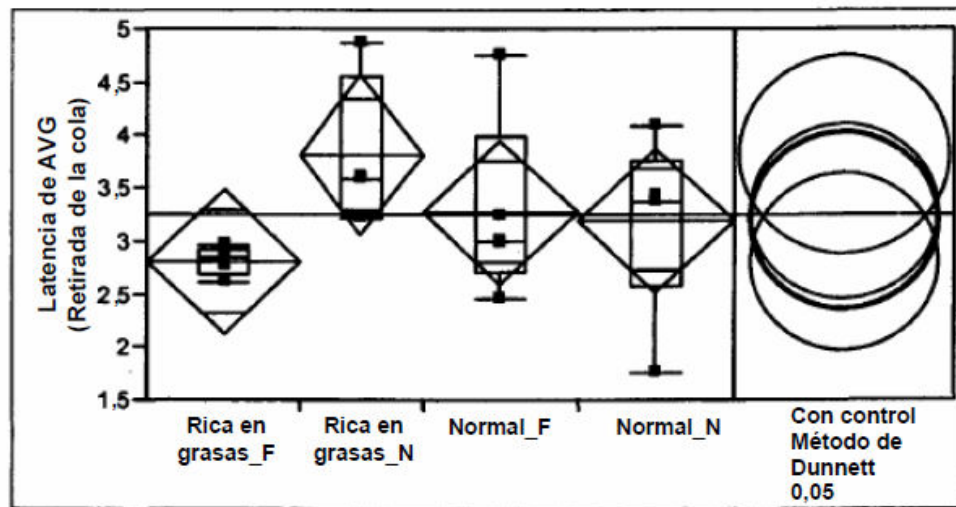


Figura 4