

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 949**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.04.2010 PCT/EP2010/002606**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.11.2010 WO10124856**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2010 E 10721109 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 2424514**

54 Título: **Tapentadol para el tratamiento del dolor artrítico reumatoide**

30 Prioridad:

30.04.2009 EP 09005980

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

21.07.2017

73 Titular/es:

GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)

**Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE**

72 Inventor/es:

**JAHNEL, ULRICH y
SCHIENE, KLAUS**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 625 949 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

Tapentadol para el tratamiento del dolor artrítico reumatoide

La presente invención se refiere al uso de compuestos de (1R,2R)-3-(3-
5 dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol en la forma preparada o en forma de sus sales fisiológicamente aceptables, o en forma de sus solvatos, como único principio activo, para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor artrítico reumatoide, preferentemente dolor artrítico reumatoide crónico.

La artritis reumatoide es un trastorno inflamatorio crónico asociado con dolor
10 artrítico crónico, en contraste con los trastornos agudos de artritis como la artritis gotosa o la artritis séptica, que se asocian con dolor inflamatorio agudo. Por tanto, el dolor reumatoide, el dolor artrítico reumatoide y el dolor artrítico reumatoide crónico están claramente separados del dolor inflamatorio agudo (Wilson et al., 2006).

15 Así, el objeto de la presente invención era proporcionar compuestos que fueran efectivos en el tratamiento del dolor artrítico reumatoide, preferentemente del dolor artrítico reumatoide crónico. Esto se complica por el hecho que una gran proporción de las sustancias efectivas en el tratamiento del dolor nociceptivo, tal como el dolor agudo, son en todo caso menos efectivas en el tratamiento del dolor reumatoide.

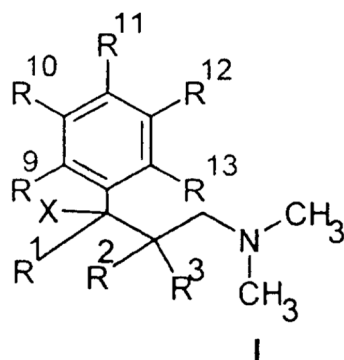
20 COOK, CHARLES D et al., "Nociceptive Sensitivity and Opioid Antinociception and Antihyperalgesia in Freund's Adjuvant Induced Arthritic Male and Female Rats", The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 313, nº 1, abril 2005, páginas 449-459, refieren el uso de agonistas opioides para el tratamiento de la artritis reumatoide.

25 Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que los compuestos aquí descritos más adelante son muy efectivos en el tratamiento del dolor reumatoide y, en particular, son sorprendentemente efectivos en el tratamiento del dolor artrítico reumatoide y especialmente preferentes en el tratamiento del dolor artrítico reumatoide crónico.

30 Por consiguiente, la presente invención proporciona el uso de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol en la forma preparada o en forma de sus sales fisiológicamente aceptables, o en forma de sus solvatos, como único principio activo, para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor artrítico reumatoide, preferentemente dolor artrítico reumatoide crónico.

En una realización preferente según la invención, el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol está presente como sal clorhidrato.

Así, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto 1-fenil-3-diimetilaminopropano según la fórmula general I



5

donde X se selecciona de entre OH, F, Cl, OC(O)CH₃ o H, preferentemente OH, F, OC(O)CH₃ o H, y/o

R¹ se selecciona de alquilo(C₁₋₄) saturado y no sustituido, lineal o ramificado; preferentemente CH₃, C₂H₅, C₄H₉ o t-butilo, en particular CH₃ o C₂H₅, y/o

10 R² y R³, independientemente entre sí, se seleccionan de H, alquilo(C₁₋₄) saturado y no sustituido, lineal o ramificado; preferentemente H, CH₃, C₂H₅, i-propilo o t-butilo, en particular H o CH₃, preferentemente R³ = H, y/o

R⁹ a R¹³, donde tres o cuatro de los grupos R⁹ a R¹³ deben ser H, se seleccionan independientemente entre sí de entre H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ o alquilo(C₁₋₄) saturado y no sustituido, lineal o ramificado; OR¹⁴ o SR¹⁴, donde R¹⁴ se selecciona de entre alquilo(C₁₋₃) saturado y no sustituido, lineal o ramificado; de manera preferente H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ o SCH₃

o R¹² y R¹¹ forman un anillo 3,4-OCH=CH, en particular

si R⁹, R¹¹ y R¹³ corresponden a H, uno de R¹⁰ y R¹² también corresponde a H, mientras que el otro se selecciona de: Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ o SR¹⁴, preferentemente OH, CF₂H, OCH₃ o SCH₃, o

si R⁹ y R¹³ corresponden a H y R¹¹ corresponde a OH, OCH₃, Cl o F, preferentemente Cl, entonces uno de R¹⁰ y R¹² también corresponde a H, mientras que el otro corresponde a OH, OCH₃, Cl o F, preferentemente Cl, o

25 si R⁹, R¹⁰, R¹² y R¹³ corresponden a H, R¹¹ se selecciona de CF₃, CF₂H, Cl o F, preferentemente F, o

si R¹⁰, R¹¹ y R¹² corresponden a H, uno de R⁹ y R¹³ también corresponde a H, mientras que el otro se selecciona de OH, OC₂H₅ u OC₃H₇,

opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier
5 proporción de mezcla; en la forma preparado o en formas de sus ácidos o bases o en forma de sus sales, en particular sales fisiológicamente compatibles, o en forma de sus solvatos, en particular de hidratos;

para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor artrítico reumatoide, preferentemente dolor artrítico reumatoide crónico.
10

Sorprendentemente, se ha encontrado que las sustancias arriba mencionadas son extremadamente efectivas en el modelo *in vivo* de dolor artrítico reumatoide crónico de Wilson et al., Pain 2006.

En el contexto de la presente invención, los grupos alquilo y cicloalquilo se entiende que denotan hidrocarburos saturados e insaturados (pero no aromáticos), lineales
15 o ramificados y cíclicos, que pueden ser no sustituidos o estar monosustituidos o polisustituidos. A este respecto, alquilo(C₁₋₂) denota C1- o C2-alquilo, alquilo(C₁₋₃) denota C1-, C2- o C3-alquilo, alquilo(C₁₋₄) denota C1-, C2-, C3- o C4-alquilo, alquilo(C₁₋₅) denota C1-, C2-, C3-, C4- o C5-alquilo, alquilo(C₁₋₆) denota C1-, C2-,
20 C3-, C4-, C5- o C6-alquilo, alquilo(C₁₋₇) denota C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6- o C7-alquilo, alquilo(C₁₋₈) denota C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7- o C8-alquilo, alquilo(C₁₋₁₀) denota C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9- o C10-alquilo y alquilo(C₁₋₁₈) denota C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9-, C10-, C11-, C12-, C13-, C14-, C15-, C16-, C17- o C18-alquilo. Además, cicloalquilo(C₃₋₄) denota C3-
25 o C4-cicloalquilo, cicloalquilo(C₃₋₅) denota C3-, C4- o C5-cicloalquilo, cicloalquilo(C₃₋₆) denota C3-, C4-, C5- o C6-cicloalquilo, cicloalquilo(C₃₋₇) denota C3-, C4-, C5-, C6- o C7-cicloalquilo, cicloalquilo(C₃₋₈) denota C3-, C4-, C5-, C6-, C7- o C8-cicloalquilo, cicloalquilo(C₄₋₅) denota C4- o C5-cicloalquilo, cicloalquilo(C₄₋₆) denota C4-, C5- o C6-cicloalquilo, cicloalquilo(C₄₋₇) denota C4-, C5-, C6- o C7-cicloalquilo,
30 cicloalquilo(C₅₋₆) denota C5- o C6-cicloalquilo y cicloalquilo(C₅₋₇) denota C5-, C6- o C7 -cicloalquilo. Con respecto al cicloalquilo, el término también incluye cicloalquilos saturados donde uno o dos átomos de carbono se han reemplazado por un heteroátomo S, N u O. Sin embargo, el término cicloalquilo además también incluye en particular cicloalquilos monoinsaturados o poliinsaturados,
35 preferentemente monoinsaturados sin heteroátomo en el anillo, con la condición de que el cicloalquilo no forme un sistema aromático. Los grupos alquilo y cicloalquilo son preferentemente 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,
 5 CHF₂, CF₃ o CH₂OH, así como pirazolinona, oxopirazolinona, [1,4]-dioxano o dioxolano.

Al mismo tiempo, en relación con alquilo y cicloalquilo, a menos que se defina expresamente lo contrario, el término “sustituido” dentro del significado de la presente invención denota la sustitución de al menos un (opcionalmente también
 10 varios) átomos de hidrógeno por F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH, donde “polisustituido” y “sustituido” en el caso de polisustitución se entiende que significa que la sustitución aparece de forma múltiple con los mismos o diferentes sustituyentes en diferentes o en los mismos átomos, por ejemplo, sustitución triple en el mismo átomo de C como en el caso de CF₃, o en diferentes sitios, como en el caso de -
 15 CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Los sustituyentes particularmente preferentes a este respecto son F, Cl y OH. Con respecto al cicloalquilo, el átomo de hidrógeno también se puede remplazar por O-alquilo(C₁₋₃) o alquilo(C₁₋₃) (en cada caso monosustituido o polisustituido, o no sustituido), en particular por metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, CF₃, metoxi o etoxi.

20 El término (CH₂)₃₋₆ se entiende que denota -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, el término (CH₂)₁₋₄ se entiende que denota -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, y de manera similar el término (CH₂)₄₋₅ se entiende que denota -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, etc.

25 Se entiende que un grupo arilo denota sistemas de anillo con al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos en sólo uno de los anillos. Ejemplos son fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo, en particular grupos 9H-fluorenilo o antracenilo, que pueden estar no sustituidos o monosustituidos o polisustituidos.

30 Se entiende que un grupo heteroarilo denota sistemas de anillos heterocíclicos con al menos un anillo insaturado que puede contener uno o más heteroátomos del grupo del nitrógeno, oxígeno y/o azufre y también pueden estar monosustituidos o polisustituidos. Ejemplos de compuestos heteroarilo que se puede mencionar incluyen furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina,
 35 pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo[1,2,5]tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol, indol y quinazolina.

El término sal se entiende que denota cualquier forma del constituyente activo de acuerdo con la invención donde éste adopta una forma iónica o está cargado y se acopla a un contraión (catión o anión) o está presente en solución. También se entiende que el término incluye complejos del constituyente activo con otras moléculas e iones, en particular complejos complejados por interacciones iónicas. En particular, el término se entiende que denota (y esto también es una realización preferente de la invención) sales fisiológicamente compatibles, en particular sales fisiológicamente compatibles con cationes o bases y sales fisiológicamente compatibles con aniones o ácidos o también una sal formada con un ácido fisiológicamente compatible o un catión fisiológicamente compatible.

Se entiende que el término fisiológicamente compatible significa que la sustancia, en particular la sal como tal, es compatible cuando se usa en humanos o mamíferos, y, por tanto, por ejemplo no actúa de manera no fisiológica (por ejemplo no es tóxica).

El término sal fisiológicamente compatible con aniones o ácidos se entiende dentro del significado en la presente invención que denota sales de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención, en general protonado, por ejemplo en el átomo de nitrógeno, como catión, con al menos un anión, que son fisiológicamente compatibles, especialmente cuando se usa en humanos y/o mamíferos. En particular, el término se entiende dentro del significado de la presente invención para denotar la sal formada con un ácido fisiológicamente compatible, específicamente sales del constituyente activo respectivo con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente compatibles, especialmente cuando se usa en humanos y/o mamíferos. Ejemplos de sales fisiológicamente compatibles de ácidos específicos son sales de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, málico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro-1λ⁶-benzo[3]isotiazol-3-ona (ácido sacarínico), ácido monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α-lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico. La sal de clorhidrato es particularmente preferente.

El término sal formada con un ácido fisiológicamente compatible se entiende dentro del significado de la presente invención que denota sales del constituyente activo respectivo con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente compatibles, especialmente cuando se usan en humanos y/o mamíferos. Es particularmente preferente el clorhidrato. Ejemplos de ácidos fisiológicamente compatibles incluyen los siguientes ácidos: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico,

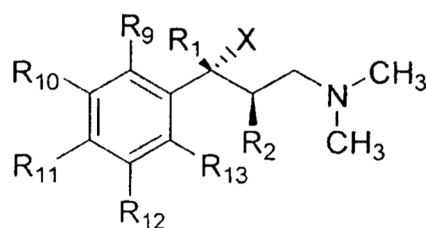
metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro-1λ⁶-benzo[3]isotiazol-3-ona (ácido sacarínico), ácido monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α-lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico.

El término sales fisiológicamente compatibles con cationes o bases se entiende dentro del significado de la presente invención que denota sales de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención, en general un ácido (desprotonado), como anión, con al menos un catión, preferentemente inorgánico, que son fisiológicamente compatibles, especialmente cuando se usan en humanos y/o mamíferos. Son particularmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, pero también sales de NH₄⁺, en particular, sin embargo sales de (mono) o (di)-sodio, (mono) o (di)-potasio, magnesio o calcio.

El término sal formada con un catión fisiológicamente compatible se entiende dentro del significado de la presente invención para denotar sales de al menos uno de los compuestos respectivos, como anión, con al menos un catión inorgánico, que son fisiológicamente compatibles, especialmente cuando se usan en humanos y/o mamíferos. Son particularmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, pero también de NH₄⁺, en particular sin embargo sales de (mono) o (di)-sodio, (mono) o (di)-potasio, magnesio o calcio.

Los compuestos usados de acuerdo con la invención y su preparación se conocen en principio de la DE 44 26 245 A1 en relación a los compuestos de 1-fenil-3-dimetilaminopropano según la fórmula general I.

En una variante particularmente preferente de esta realización, con respecto a los compuestos de 1-fenil-3-dimetilaminopropano de fórmula general I usados de acuerdo con la invención donde R³=H, éstos están presentes en forma de diastereómeros con la configuración relativa la



Ia

en particular en mezclas con mayor proporción de este diastereómero en comparación con los otros diastereómeros, o se usan como diastereómero puro.

Es particularmente preferente si el compuesto de 1-fenil-3-dimetilaminopropano de fórmula general I usado de acuerdo con la descripción se selecciona del siguiente grupo:

- (2RS, 3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol,
- 5 • (+)-(2R, 3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol, y
- (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol,
- (-)-(2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol,
- (2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol,
- (2RS, 3RS)-3-(3,4-diclorofenil)-1-dimetilamino-2-metilpentan-3-ol,
- 10 • (2RS,3RS)-3-(3-difluorometilfenil)-1-dimetilamino-2-metilpentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-1-dimetilamino-2-metil-3-(3-metilsulfanilfenil)pentan-3-ol,
- (3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-4,4-dimetilpentan-3-ol,
- (2RS, 3RS)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metilpropil)fenol,
- (1RS,2RS)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)fenol,
- 15 • (+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)fenol,
- (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)fenol,
- (-)-(1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)fenol,
- (1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)fenol,
- (+)-(1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol,
- 20 • (1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol
- 3-dimetilamino-1-etil-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropil éster de ácido (+)-(1R,2R)-acético
- (2RS,3RS)-3-(4-clorofenil)-1-dimetilamino-2-metilpentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metilpropil)fenol,
- 25 • (2RS,3RS)-4-dimetilamino-2-(3-metoxifenil)-3-metilbutan-2-ol y
- (+)-(2R,3R)-4-dimetilamino-2-(3-metoxifenil)-3-metilbutan-2-ol,

preferentemente como clorhidrato,

en particular

- (-)-(1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol,
- 30 • (1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol,

Los medicamentos para el tratamiento del dolor artrítico reumatoide, preferentemente artrítico reumatoide crónico, para la preparación de los cuales se usan los compuestos mencionados anteriormente de acuerdo a la invención,

contienen al menos un constituyente activo de acuerdo a la invención, así como opcionalmente aditivos y/o sustancias auxiliares adecuados.

Aditivos y/o sustancias auxiliares adecuados dentro del significado de la presente invención son todas aquellas sustancias conocidas por el experto en la técnica para
5 producir formulaciones galénicas. La selección de estas sustancias auxiliares, así como de la cantidad a utilizar de las mismas dependen de si el medicamento se va administrar vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal o tópica. Para la administración oral, las preparaciones adecuadas están en forma de tabletas, tabletas masticables, píldoras revestidas, cápsulas,
10 gránulos, gotas, jugos o jarabes, mientras que para la administración tópica e inalada, preparaciones adecuadas son soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles, así como pulverizaciones. Otra posibilidad son supositorios para uso rectal. El uso en un depósito en forma disuelta, en una película portadora o en un emplaste, opcionalmente con la adición de agentes que
15 promueven la penetración en la piel, son ejemplos de formas de administración percutánea adecuadas. Ejemplos de sustancias auxiliares y aditivos para las formas de administración oral son disgregantes, lubricantes, aglutinantes, agentes de carga, agentes de liberación de molde, opcionalmente disolventes, mejoradores de sabor, azúcares, en particular vehículos, diluyentes, colorantes, antioxidantes,
20 etc. Para supositorios se pueden usar *inter alia* ceras o ésteres de ácidos grasos y para la administración parenteral se pueden emplear agentes vehículos, conservantes, ayudas de suspensión, etc. La cantidad del constituyente activo a administrar al paciente varía dependiendo del peso del paciente, del tipo de administración y de la severidad de la condición médica. Los compuestos según la
25 invención se pueden liberar de forma retrasada a partir de formas de preparación oral, rectal o percutánea. En las indicaciones médicas para el uso de acuerdo a la invención correspondientes, las formulaciones retardadas, en particular en la forma de una preparación “una vez al día”, que se necesita tomar sólo una vez al día, son especialmente preferentes.

30 Son preferentes medicamentos que contienen al menos un 0,05 a un 90,0 % del constituyente activo, en particular bajas dosis del activo, con el fin de evitar efectos secundarios. Normalmente, se administran de 0,1 a 5.000 mg/kg, en particular de 1 a 500 mg/kg y de manera preferente 2 a 250 mg/kg de peso corporal de al menos un compuesto usado según la invención. Sin embargo, también es preferente y
35 habitual la administración de 0,01 - 5 mg/kg, de manera preferente de 0,03 a 2 mg/kg y especialmente de 0,05 a 1 mg/kg de peso corporal.

Ejemplos de sustancias auxiliares incluyen las siguientes: agua, etanol, 2-propanol, glicerol, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, melazas, almidón, almidón modificado, gelatina, sorbitol, inositol, manitol, celulosa microcristalina, metilcelulosa, 5 carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, goma laca, alcohol cetílico, polivinilpirrolidona, parafinas, ceras, gomas naturales y sintéticas, goma de acacia, alginatos, dextrano, ácidos grasos saturados e insaturados, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, aceites comestibles, aceite de ajonjolí, aceite de coco, aceite de nuez, aceite 10 de soja, lecitina, lactato de sodio, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno y polioxipropileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitano, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tánico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, óxido de zinc, óxido de magnesio, dióxido de silicio, óxido de titanio, dióxido de titanio, sulfato de magnesio, sulfato de 15 zinc o sulfato de calcio, carbonato de potasio, fosfato de calcio, fosfato de dicalcio, bromuro de potasio, yoduro de potasio, talco, caolín, pectina, crospovidona, agar y bentonita.

La preparación de estos medicamentos y de composiciones farmacéuticas se lleva a cabo con la ayuda de agentes, equipo, métodos y procesos bien conocidos en la 20 técnica de las formulaciones farmacéuticas, tal como se describen por ejemplo en "Remington's Pharmaceutical Sciences", editado por A. R. Gennaro, 17th Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa (1985), en particular Parte 8, Capítulos 76 a 93.

Así, por ejemplo, para una formulación sólida tal como una tableta, el constituyente activo del medicamento se puede granular con un vehículo farmacéutico, por 25 ejemplo constituyentes convencionales de tableta tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas farmacéuticamente aceptables, y diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, con el fin de formar una composición sólida que contiene el constituyente activo en una distribución homogénea. Una distribución homogénea se entiende 30 aquí que significa que el constituyente activo se distribuye de forma uniforme en toda la composición, de modo que ésta última se puede subdividir sin ningún problema en formas de dosis unitarias idénticamente activas, como tabletas, píldoras o cápsulas. La composición sólida entonces se subdivide en formas de dosificación unitarias. Las tabletas o píldoras del medicamento de acuerdo con la 35 invención o de las composiciones de acuerdo con la invención también se pueden revestir o combinar de alguna otra manera forma producir una forma de dosificación de liberación retardada. Agentes de revestimiento adecuados son *inter alia* ácidos

poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y/o acetato de celulosa.

Incluso si los medicamentos preparados según la invención sólo tienen efectos secundarios ligeros, por ejemplo puede ser ventajoso, a fin de evitar ciertas formas de dependencia, emplear además del compuesto mencionado anteriormente de acuerdo con la invención también antagonistas de morfina, en particular naloxona, naltrexona y/o levalorfan.

La descripción también se refiere a un método para tratar el dolor reumatoide, preferentemente artrítico reumatoide, muy preferentemente artrítico reumatoide crónico, donde al menos uno de los compuestos mencionados anteriormente se usa de acuerdo a la invención.

Se proponen los siguientes ejemplos para describir la invención en más detalle.

Ejemplo

Se ensayó el compuesto Tapentadol ((-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol) y se abrevia de aquí en adelante como compuesto (o Comp.) 1.

Se usa un modelo preclínico de dolor reumatoide de acuerdo con Wilson et al., Pain 2006.

Los experimentos se llevaron a cabo en ratas albinas macho (Sprague Dawley) de 135 - 170 g de peso corporal. Todas las ratas se usaron sólo una vez. Se indujo artritis reumatoide por inyección intra-articular de CFA en una articulación de rodilla de la almohadilla trasera de la rata. Para ello, las ratas se anestesiaron usando isoflurano al 3% en oxígeno. La rodilla izquierda se limpió usando una solución Cutasept^{MR}. La rodilla izquierda de cada rata se inyectó con 150 µl de CFA; que contiene 2 mg/ml de Mycobacterium tuberculosis. Las articulaciones no se trataron. Se valoraron los animales en cuanto al cambio en el peso cinco días después de la inyección articular.

Las ratas sin tratamiento previo distribuyen su peso corporal por igual entre sus dos patas traseras. Después de la inducción de dolor inflamatorio artrítico, el peso se redistribuye de forma que se coloca menos peso en la pata afectada. El peso que se soporta en cada pata trasera se determinó usando una prueba de incapacidad de rata (Somedic Sales AB, Horby, Suecia). Las ratas se colocaron en una cámara de plexiglas en ángulo del probador de incapacidad con sus patas traseras en sensores separados y se calculó el porcentaje de distribución de peso corporal durante un período de 30 s. Los datos se expresaron como porcentaje de peso

contralateral que se soporta, donde valores del 100% resultan de la igual distribución de peso en ambas extremidades posteriores.

El presente estudio se diseñó para investigar los efectos analgésicos del Tapentadol en el dolor artrítico crónico de articulación de rodilla en ratas después de aplicación intravenosa (i.v.). Se ensayó la oxycodona como comparador.

Resultados

El tapentadol redujo significativamente la disminución inducida por CFA en el soporte de peso de forma dosis-dependiente, con un efecto máximo de $51,0 \pm 11,2\%$ a la dosis de 4,64 mg/kg (i.v.). La eficiencia analgésica del Tapentadol era cercana a los comparadores morfina (59,6% a la dosis de 2,15 mg/kg), ibuprofeno (54,7% de eficiencia a la dosis de 147 mg/kg) y oxycodona (46,1% de eficiencia a la dosis de 0,464 mg/kg). Altas dosis de los compuestos ensayados, Tapentadol, morfina, ibuprofeno y oxycodona, dieron como resultado efectos secundarios que confunden las lecturas (el soporte de peso) y no se analizaron.

Efecto analgésico de Tapentadol, morfina, ibuprofeno y oxycodona en el dolor artrítico crónico inducido por CFA. Los datos se expresan como porcentaje medio del posible efecto máximo \pm S.E.M a la más alta dosis posible sin efectos secundarios que confunden la lectura, (n = 10):

Compuesto	Eficiencia Analgésica a Dosis [mg/kg]
Tapentadol (iv)	51,0 % a 4,64 mg/kg
Morfina (iv)	59,6 % a 2,15 mg/kg
Ibuprofeno (ip)	54,7 % a 147 mg/kg
Oxycodona (iv)	46,1 a 0,464 mg/kg

iv = aplicación intravenosa; ip = aplicación intraperitoneal

Literatura:

Colpaert FC. Evidence that adjuvant arthritis in the rat is associated with chronic pain. *Pain*. 1987; 28 (2): 201-22. Review.

Pearson CM, Wood FD. Studies of arthritis and other lesions induced in rats by the injection of mycobacterial adjuvant. VII. Pathologic details of the arthritis and spondylitis. *Am J Pathol* 1963; 42:73-95.

Hu SJ, Zhu J. Sympathetic facilitation of sustained discharges of polymodal nociceptors. *Pain*. 1989; 38 (1):85-90.

Schaible HG, Schmidt RF. Time course of mechanosensitivity changes in articular afferents during a developing experimental arthritis. *J Neurophysiol*. 1988; 60(6):2180- 2195.

Wilson AW, Medhurst SJ, Dixon CI, Bontoft NC, Winyard LA, Brackenborough KT, De Alba J, Clarke CJ, Gunthorpe MJ, Hicks GA, Bountra C, McQueen DS, Chessell IP. An animal model of chronic inflammatory pain: pharmacological and temporal differentiation from acute models. *Eur J Pain*. 2006; 10 (6): 537-549.

5

Reivindicaciones

1. Utilización de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol en forma preparada o en forma sus sales fisiológicamente aceptables, o en forma de sus solvatos, como único principio activo, para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor artrítico reumatoide.
5
2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque el dolor artrítico reumatoide es dolor artrítico reumatoide crónico.
3. Utilización según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol está presente como sal clorhidrato.