



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2117525 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/137 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.04.22
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.12.25
(86)	Europeisk søknadsnr	08716394.5
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.03.10
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2009.11.18
(30)	Prioritet	2007.03.12, DE, 102007012165
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Grünenthal GmbH, Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Tyskland
(72)	Oppfinner	CHRISTOPH, Thomas, Schilderstrasse 42, 52080 Aachen, Tyskland KÖGEL, Babette-Yvonne, Am Daens 28, 52379 Langerwehe-Hamich, Tyskland FRIDERICH, Elmar, Zehntweg 24, 52223 Stolberg, Tyskland MEEN, Muriel, Dr., 10 chemin du Souleihat, 31450 AYGUESVIVES, Frankrike
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	ANVENDELSE AV 1-FENYL-3-DIMETYLAMIN0-PROPANFORBINDELSER TIL BEHANDLING AV NEVROPATISMESMERTE
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2004/047823 WO-A-2007/128413 TZSCHENTKE T M ET AL: "Tapentadol hydrochloride. Analgesic, Mu-opioid receptor agonist, noradrenaline reuptake inhibitor" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, Bd. 31, Nr. 12, 1. Dezember 2006 (2006-12-01), Seiten 1053-1061, XP002438122 ISSN: 0377-8282

ANVENDELSE AV 1-FENYL-3-DIMETYLAMINO-PROPANFORBINDELSER TIL BEHANDLING AV NEVROPATISMESMERTE

5 Oppfinnelsen vedrører anvendelsen av (1R,2R)-3-(3-dimetylamino-1-etyl-2-metylpropyl)-fenol til fremstilling av legemidler til behandling av diabetisk nevropatisk smerte eller diabetisk nevropati; foretrukket diabetisk perifer nevropatisk smerte, videre foretrukket til behandling av diabetisk perifer nevropati.

10

Den normale fysiologiske følsomheten for smerter som organismen har som beskyttelsesfunksjon, formidles via nervefiberne ved av tilsvarende smertefulle stimuli. Man snakker om nociseptiv smerte. Denne nociseptive smerten kan foreligge akutt eller kronisk, somatisk eller visceral, med eller uten
15 betennelseskompont. Adekvate stimuli kan være mekanisk (f.eks. trykk), termisk (f.eks. varme) eller kjemisk (f.eks. syre). Også elektriske irritasjoner kan oppfattes som smertefullt.

20

I motsetning til nociseptiv smerte - og som oftest heller ikke med muligheten til å behandles med de samme midlene - utmerker nevropatisk smerte (en ikke-nociseptiv smerte; for oversikt se Hansson et al., 2001 nevrathic Pain: Patophysiology and Treatment in Progress in Pain Research and Management, Vol.21 eds. Hansson et al. IASP Press, Seattle; Bridges et al., 2001 Br J Anaesthesia 87:12-26) seg ved at det opptre spontane smerter og/eller smerter
25 utløst av abnorme stimuli. Spontant opptredende smerter resulterer f.eks. av såkalt ektopisk aktivitet i de smerteledende nervefiberne. I dette tilfellet sender nervefiberne et smertesignal fra periferien til sentralnervesystemet uten at det finnes en adekvat stimulus. Et eksempel på smerte utløst av en abnorm stimulus er fenomenet allodyn. Allodyn er definert som en smertefull fornemmelse av en
30 vanligvis ikke-smertefull stimulus. Allodyn er ikke begrenset til nevropatisk smerte. Allodyn opptre f.eks. i ikke-nevropatiske betingelser som solbrenthet eller leddbetennelser. Mekanismene som ligger til grunn for allodyn, er imidlertid prinsipielt forskjellige fra hverandre og kan klassifiseres ved hjelp av nøyaktig medisinsk anamnese og undersøkelse.

35

Et ytterligere eksempel på abnorm følsomhet for smerter er hyperalgesi. I dette tilfellet blir en til vanligvis smertefull stimulus oppfattet som en sterkere smerte

enn det som er tilfelle i en frisk situasjon. Denne typen forsterket iakttagelse av smerter forekommer ikke bare i nevropatismerten, men for eksempel også i betennelsessmerten, hvor den imidlertid har en annen årsak (betennelse) enn i nevropatismerten.

5

Forskjellige stoffskiftesykdommer kan være årsaken til nevropatiske endringer og kan som følge føre med seg nevropatiske smerter. Et eksempel på en slik nevropati er diabetisk nevropati som opptrer hos et stort antall pasienter med diabetes mellitus, og som kan skje samtidig med en flerhet kliniske symptomer som for eksempel følelsesløshet, kribling eller smerter. Den hyppigste formen av diabetisk nevropati er distal symmetrisk sensomotorisk polynevropati.

10

Nevropatisk smerte opptrer bl.a. etter skader på perifere eller sentrale nerver og kan derfor induseres og observeres i dyreforsøk ved målrettede lesjoner av enkelte nerver. To mulige dyremodeller er nervelesjonene ifølge Bennett (Bennett and Xie, 1988 Pain 33: 87-107) samt ifølge Chung (Kim and Chung, 1992 Pain 50:355-363). I modellen ifølge Bennett blir isjiasnerven unilateralt utstyrt med løse ligaturer; i modellen ifølge Chung blir to spinalnerver bundet av unilateralt. I begge tilfellene kan en utvikling av tegn på nevropatismerte observeres og kvantifiseres ved hjelp av termisk eller mekanisk allodyni.

15

20

En kjent dyremodell for undersøkelse av diabetisk nevropati er induksjonen av diabetes hos gnagere ved engangs administrering av streptozotocin, et antibiotisk ekstrakt av streptomyces acromogenes som selektivt skader β -sellene i pankreas. Etter noe tid viser dyrene typiske symptomer på diabetisk nevropatismerte, som for eksempel mekanisk, termisk eller kjemisk hyperalgesi (Courteix et al., 1993 Pain 53: 81-88).

25

T.M. Tzschenhe et al., Drugs of the Future 2006, 31(12): 1053-1061 omtaler at tapentadol viser analgetisk virkning i dyremodellen, bl.a. mot kronisk nevropatisk smerte.

30

Til behandlingen anvendes bl.a. gabapentin som imidlertid kun viser en relativt liten virkning, eller som først virker ved betydelige doseringer. På den annen side anvendes ofte også morfin hvis bivirkningsprofil som kjent ikke er uproblematisk. Med hensyn til denne teknikkens stand var det behov for

35

forbindelser med et gunstig forhold mellom virkning og bivirkning hhv. forbindelser til behandling av nevropatisk smerte.

5 Formålet med den foreliggende oppfinnelsen var derfor å finne forbindelser med virkning i nevropatisk, spesielt polynevropatisk og spesielt diabetisk smerte. Dette er vanskelig fordi en stor til overveiende del av substansene som er virksomme i nociseptiv smerte - som akuttsmerte - er ikke i det hele tatt eller kun svakt virksomme i nevropatisk smerte.

10 Det har nå overraskende blitt funnet at (1R,2R)-3-(3-dimetylamino-1-etyl-2-metylpropyl)-fenol var i høy grad virksom i diabetisk nevropatisk smerte.

15 Derfor er gjenstanden for oppfinnelsen anvendelsen av (1R,2R)-3-(3-dimetylamino-1-etyl-2-metylpropyl)-fenol i vist form eller i form av syrer derav eller baser derav eller i form av salter derav, spesielt de fysiologisk akseptable saltene, eller i form av solvater derav, spesielt hydratene; til fremstilling av et legemiddel til behandling av diabetisk nevropatisk smerte, foretrukket diabetisk perifer nevropatisk smerte, eller av diabetisk nevropati og særlig foretrukket av diabetisk perifer nevropati.

20 Omtrent 1 % av befolkningen lider av nevropatisk, spesielt av polynevropatisk smerte som er en av de smertetyperne som er vanskeligst å behandle. Det er behov for virksomme medikamenter til behandling av spesielle diabetiske nevropatiske smerter, spesielt for pasienter som er følsomme mht. bivirkninger av smertestillende NSAID og av μ -opioide agonister, antidepressiva og antikonvulsiva som er tilgjengelige på markedet, hhv. der deres smerter ikke kan behandles tilstrekkelig med andre ikke-opioide analgetika, antidepressiva og antikonvulsiva.

30 Overraskende har det vist seg at substansen ifølge oppfinnelsen viser utmerket virkning i de to viktigste in-vivo-modellene av nevropatisk smerte og spesielt i in-vivo-modellen for diabetisk nevropati, noe som er spesielt overraskende og bør fremheves. Den spesielle selektiviteten med hensyn til polynevropatisk og diabetisk nevropatisk smerte blir videre vist i in-vivo-modeller (eksempel 6); dokumentert ved en klar forskjell i virkningsstyrken (faktor 3!). Forøvrig var gabapentin betydelig mindre virksom enn denne forbindelsen.

35

Gjenstand for oppfinnelsen er anvendelsen av substansen (1R,2R)-3-(3-dimetylamino-1-etyl-2-metyl-propyl)-fenol, et sentralt aktivt analgetikum som har en "dual mode of action" (μ -opioid reseptor agonist og en inhibitor av noradrenaline uptake) og er forbundet med få opioid-typiske bivirkninger, i motsetning til de for tiden brukte og på markedet tilgjengelige opioder, til behandling av diabetisk nevropatisk, foretrukket diabetisk perifer nevropatisk smerte.

I denne oppfinnelsen forstand blir alkyl- hhv. sykloalkyl-rester forstått som mettede og umettede (men ikke aromatiske), forgrenede, uforgrenede og sykliske hydrokarboner som kan være usubstituert eller substituert én gang eller flere ganger. Ved dette står C_{1-2} -alkyl for C1- eller C2-alkyl, C_{1-3} -alkyl for C1-, C2- eller C3-alkyl, C_{1-4} -alkyl for C1-, C2-, C3- eller C4-alkyl, C_{1-5} -alkyl for C1-, C2-, C3-, C4- eller C5-alkyl, C_{1-6} -alkyl for C1-, C2-, C3-, C4-, C5- eller C6-alkyl, C_{1-7} -alkyl for C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6- eller C7-alkyl, C_{1-8} -alkyl for C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7- eller C8-alkyl, C_{1-10} -alkyl for C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9- eller C10-alkyl og C_{1-18} -alkyl for C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9-, C10-, C11-, C12-, C13-, C14-, C15-, C16-, C17- eller C18-alkyl. Videre står C_{3-4} -sykloalkyl for C3- eller C4-sykloalkyl, C_{3-5} -sykloalkyl for C3-, C4- eller C5-sykloalkyl, C_{3-6} -sykloalkyl for C3-, C4-, C5- eller C6-sykloalkyl, C_{3-7} -sykloalkyl for C3-, C4-, C5-, C6- eller C7-sykloalkyl, C_{3-8} -sykloalkyl for C3-, C4-, C5-, C6-, C7- eller C8-sykloalkyl, C_{4-5} -sykloalkyl for C4- eller C5-sykloalkyl, C_{4-6} -sykloalkyl for C4-, C5- eller C6-sykloalkyl, C_{4-7} -sykloalkyl for C4-, C5-, C6- eller C7-sykloalkyl, C_{5-6} -sykloalkyl for C5- eller C6-sykloalkyl og C_{5-7} -sykloalkyl for C5-, C6- eller C7-sykloalkyl. Med hensyn til sykloalkyl omfatter begrepet også mettede sykloalkyler i hvilke ett eller 2 karbonatomer er erstattet av et heteroatom, S, N eller O. Til begrepet sykloalkyl hører imidlertid spesielt også én- eller flergangs, foretrukket éngangs umettede sykloalkyler uten heteroatom i ring, så lenge sykloalkylet ikke fremstiller et aromatisk system. Alkyl- hhv. sykloalkyl-restene er fortrinnsvis etyl, vinyl (etenyl), propyl, allyl (2-propenyl), 1-propinyl, metyletyl, butyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl, 1,1-dimetyletyl, pentyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,2-dimetylpropyl, 2,2-dimetylpropyl, heksyl, 1-metylpentyl, syklopropyl, 2-metylsyklopropyl, syklopropylmetyl, syklobutyl, syklopentyl, syklopentylmetyl, sykloheksyl, sykloheptyl, syklooktyl, men også adamantyl, CHF_2 , CF_3 eller CH_2OH samt pyrazolinon, oksopyrazolinon, [1,4]dioksan eller dioksolan.

Ved dette forstås i denne oppfinnelsens forstand i sammenheng med alkyl og sykloalkyl - så lenge dette ikke er uttrykkelig definert annerledes - med begrepet substituert substitusjonen av minst én (eventuelt også flere) hydrogenrest(er) med F, Cl, Br, I, NH₂, SH eller OH, hvor det med "flergangs substituert" eller "substituert" ved flergangs substitusjon skal forstås at substitusjonen foregår både på forskjellige og på like atomer flere ganger med de samme eller forskjellige substituentene, eksempelvis tre ganger på det samme C-atomet som ved CF₃ eller på forskjellige steder som ved -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Særlig foretrukne substituent er her F, Cl og OH. Med hensyn til sykloalkyl kan hydrogenresten også være erstattet av OC₁₋₃-alkyl eller C₁₋₃-alkyl (henholdsvis én- eller flergangs substituert eller usubstituert), spesielt metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, CF₃, metoksy eller etoksy.

Med begrepet (CH₂)₃₋₆ skal det forstås -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- og CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, med (CH₂)₁₋₄ skal det forstås -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- og -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, med (CH₂)₄₋₅ skal det forstås -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- og -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, osv.

Med en aryl-rest forstås ringsystemer med minst én aromatisk ring, men uten heteroatomer i én eneste av ringene. Eksempler er fenyl-, naftyl-, fluorantenyl-, fluorenyl-, tetralinyl- eller indanyl, spesielt 9H-fluorenyl- eller antracenyler som kan være usubstituert eller engangs eller flergangs substituert.

Med en heteroaryl-rest forstås heterosykliske ringsystemer med minst én umettet ring som inneholder ett eller flere heteroatomer fra gruppen nitrogen, oksygen og/eller svovel, og som også kan være engangs eller flergangs substituert. Eksempelvis kan det, fra gruppen av heteroarylene, nevnes furan, benzofuran, tiofen, benzotiofen, pyrrol, pyridin, pyrimidin, pyrazin, kinolin, isokinolin, ftalazin, benzo[1,2,5]tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioksolan, benzodioksan, karbazol, indol og kinazolin.

Med begrepet salt forstås enhver form av virkestoffet ifølge oppfinnelsen der dette inntar en ionisk form hhv. er ladet og koplet med en motion (en kation eller anion) hhv. befinner seg i løsning. Med dette skal det også forstås komplekser av virkestoffet med andre molekyler og ioner, spesielt komplekser som er kompleksert via ioniske vekselvirkninger. Spesielt forstås med dette (og dette er også en foretrukket utførelsesform av denne oppfinnelsen) fysiologisk

akseptable salter, spesielt fysiologisk akseptable salter med kationer eller baser og fysiologisk akseptable salter med anioner eller syrer eller også et salt dannet med en fysiologisk akseptabel syre eller et fysiologisk akseptabelt kation.

5 Med fysiologisk akseptabelt forstås at substansen, spesielt saltet som sådan, er akseptabel ved anvendelse i mennesket eller pattedyret, altså eksempelvis ikke virker ufysiologisk (f.eks. giftig).

10 Med begrepet fysiologisk akseptabelt salt med anioner eller syrer forstås i denne oppfinnelsens forstand salter med minst én av forbindelsene ifølge oppfinnelsen - som oftest protonert, eksempelvis på nitrogen - som kation med minst ett anion, som er fysiologisk akseptable - spesielt ved anvendelse i mennesket og/eller pattedyret. Spesielt forstås med dette i denne oppfinnelsens forstand saltet som er dannet med en fysiologisk akseptabel syre, nemlig salter av det respektive

15 virkestoffet med anorganiske hhv. organiske syrer som er fysiologisk akseptable - spesielt ved anvendelse i mennesket og/eller pattedyret. Eksempler på fysiologisk akseptable salter av bestemte syrer er salter av: saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, metansulfonsyre, maursyre, eddiksyre, oksalsyre, ravsyre, eplesyre, vinsyre, mandelsyre, fumarsyre, melkesyre,

20 sitronsyre, glutaminsyre, 1,1-diokso-1,2-dihydro1b6-benzo[d]isotiazol-3-on (sakkarinsyre), monometylsebacinsyre, 5-okso-prolin, heksan-1-sulfonsyre, nikotinsyre, 2-, 3- eller 4-aminobenzoesyre, 2,4,6-trimetylbenzoesyre, a-liponsyre, acetylglycin, acetylsalicylsyre, hippursyre og/eller asparaginsyre. Spesielt foretrukket er hydroklorid-saltet.

25 Med begrepet av et salt dannet med en fysiologisk akseptabel syre forstås i denne oppfinnelsens forstand salter av det respektive virkestoffet med anorganiske hhv. organiske syrer som er fysiologisk akseptable - spesielt ved anvendelse i mennesket og/eller pattedyret. Spesielt foretrukket er hydroklorid.

30 Eksempler på fysiologisk akseptable syrer er: saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, metansulfonsyre, maursyre, eddiksyre, oksalsyre, ravsyre, vinsyre, mandelsyre, fumarsyre, melkesyre, sitronsyre, glutaminsyre, 1,1-diokso-1,2-dihydro1λ⁶-benzo[d]isotiazol-3-on (sakkarinsyre), monometylsebacinsyre, 5-okso-prolin, heksan-1-sulfonsyre, nikotinsyre, 2-, 3- eller 4-aminobenzoesyre,

35 2,4,6-trimetylbenzoesyre, α-liponsyre, acetylglycin, acetylsalicylsyre, hippursyre og/eller asparaginsyre.

Med begrepet av det fysiologisk akseptable saltet med kationer eller baser forstås i denne oppfinnelsens forstand salter av minst én av forbindelsene ifølge oppfinnelsen - som oftest av en (deprotonert) syre - som anion med minst ett, fortrinnsvis anorganisk kation, som er fysiologisk akseptable - spesielt ved anvendelse i mennesket og/eller pattedyret. Spesielt foretrukket er saltene av alkali- og jordalkalimetaller, men også med NH_4^+ , men spesielt (mono-) eller (di-) natrium-, (mono-) eller (di-) kalium-, magnesium- eller kalsium-salter.

Med begrepet av et salt dannet med et fysiologisk akseptabelt kation forstås i denne oppfinnelsens forstand salter av minst én av de respektive forbindelsene som anion med minst ett anorganisk kation, som er fysiologisk akseptabelt - spesielt ved anvendelse i mennesket og/eller pattedyret. Spesielt foretrukket er saltene av alkali- og jordalkalimetaller, men også NH_4^+ , men spesielt (mono-) eller (di-) natrium-, (mono-) eller (di-) kalium-, magnesium- eller kalsium-salter.

Forbindelsen anvendt ifølge oppfinnelsen og dens fremstilling er prinsipielt kjent fra DE 44 26 245 A1.

Legemidlene til behandling av diabetisk nevropatisk smerte, foretrukket diabetisk perifer nevropatisk smerte, eller til behandling av diabetisk nevropati, svært foretrukket diabetisk perifer nevropati, til fremstillingen av hvilke den nevnte forbindelsen anvendes ifølge oppfinnelsen, inneholder i det minste det nevnte virkestoffet anvendt ifølge oppfinnelsen samt eventuelt egnede tilsetnings- og/eller hjelpemidler.

Egnede tilsetnings- og/eller hjelpemidler i denne oppfinnelsens forstand er alle stoffene som er kjent for fagmannen fra teknikkens stand for å oppnå galeniske formuleringer. Utvalget av disse hjelpemidlene samt mengdene av disse som skal anvendes, er avhengig av om legemiddelet skal appliseres oralt, intravenøst, intraperitonealt, intradermalt, intramuskulært, intranasalt, bukkalt eller lokalt. For den orale appliseringen er tilberedninger i form av tabletter, tyggetabletter, drageer, kapsler, granulater, dråper, safter eller siruper egnet, og løsninger, suspensjoner, lett rekonstituerbare tørrpreparater samt sprayer for den parenterale, topiske og inhalative appliseringen. Det er også mulig med suppositorier for anvendelse i rektum. Anvendelsen i et depot i oppløst form, en bærefolie eller et plaster, eventuelt med tilsetning av midler som fremmer hudpenetreringen, er eksempler på egnede perkutante appliseringsformer.

Eksempler på hjelpe- og tilsetningsmidler for orale anvendelsesformer er desintegreringsmidler, smøremidler, bindemidler, fyllstoffer, formslippmidler, eventuelt løsemidler, smaksstoffer, sukker, spesielt bærestoffer, fortynningsmidler, fargestoffer, antioksidanter osv. For suppositorier kan det bl.a. anvendes vokser og fettsyreestere, og bæresubstanser, konserveringsmidler, suspensjonshjelpemidler osv. for parenterale appliseringsmidler. Mengdene av virkestoffet som skal gis til pasienter, varierer avhengig av pasientens vekt, typen applisering og sykdommens alvorlighet. Forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan bli frigitt forsinket fra preparater som kan anvendes oralt, rektalt eller perkutant. Ved indikasjonen ifølge oppfinnelsen er tilsvarende retard-formuleringer, spesielt i form av et "once-daily"-preparat som kun trenger å tas én gang per dag, spesielt foretrukket.

Foretrukket er legemidler som inneholder minst 0,05 til 90,0 % av virkestoffet, spesielt lave virksomme doseringer, for å unngå bivirkninger, Ifølge oppfinnelsen appliseres 0,01 - 5 mg/kg, foretrukket 0,03 til 2 mg/kg, spesielt 0,05 til 1 mg/kg kroppsvekt, av forbindelsen ifølge oppfinnelsen.

Hjelpemidler kan eksempelvis være: vann, etanol, 2-propanol, glyserol, etylenglykol, propylenglykol, polyetylenglykol, polypropylenglykol, glukose, fruktose, laktose, sakkarose, dekstrose, melasse, stivelse, modifisert stivelse, gelatin, sorbitol, inositol, mannitol, mikrokristallin cellulose, metylcellulose, karboksymetylcellulose, celluloseacetat, skjellakk, cetylalkohol, polyvinylpyrrolidon, paraffiner, vokser, naturlige og syntetiske gummier, akasiegummi, alginater, dekstran, mettede og umettede fettsyrer, stearinsyre, magnesiumstearat, sinkstearat, glycerylstearat, natriumlaurylsulfat, oljer som kan tåles, sesamolje, kokosnøttolje, jordnøttolje, soyabønneolje, lecitin, natriumlaktat, polyoksyetylen- og -propylen-fettsyreestere, sorbitanfettsyreestere, sorbinsyre, benzoesyre, sitronsyre, askorbinsyre, tanninsyre, natriumklorid, kaliumklorid, magnesiumklorid, kalsiumklorid. Magnesiumoksid, sinkoksid, silisiumdioksid, titanoksid, titandioksid, magnesiumsulfat, sinksulfat, kalsiumsulfat, pottakse, kalsiumfosfat, dikalsiumfosfat, kaliumbromid, kaliumiodid, talkum, kaolin, pektin, krospovidon, agar og bentonit.

Fremstillingen av disse legemidlene og farmasøytiske sammensetningene skjer ved hjelp av midler, innretninger, metoder og fremgangsmåter som er velkjent

innen teknikkens stand av farmasøytiske formuleringer, slik som de eksempelvis er beskrevet i "Remington's Pharmaceutical Sciences", Hrsg. A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), spesielt i del 8, kapittel 76 til 93.

5

Slik kan legemiddelets virkestoff f.eks. for en fast formulering, som en tablett, granuleres med en farmasøytisk bærer, f.eks. vanlige innholdsstoffer i tabletter som maisstivelse, laktose, sakkarose, sorbitol, talkum, magnesiumstearat. Dikalsiumfosfat eller farmasøytisk akseptable gummier og farmasøytiske fortynningsmidler, som f.eks. vann, kan granuleres for å danne en fast sammensetning som inneholder virkestoffet i homogen fordeling. Med en homogen fordeling forstås her at virkestoffet er jevnt fordelt gjennom hele sammensetningen, slik at den uten videre kan deles inn i identisk virksomme enhetsdoseformer som tabletter, piller eller kapsler. Den faste sammensetningen blir deretter delt inn i enhetsdoseformer. Tablettene eller pillene med legemiddelet ifølge oppfinnelsen eller sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan også være belagt eller på en annen måte satt sammen for å fremstille en doseform med forsinket frigivelse. Egnede beleggsmidler er bl.a. polymere syrer og blandinger av polymere syrer med materialer som f.eks. skjellakk, cetylalkohol og/eller celluloseacetat.

10

15

20

25

Selv om legemidlene fremstilt ifølge oppfinnelsen kun viser lette bivirkninger, kan det være fordelaktig, eksempelvis for å unngå bestemte former for avhengighet, å også anvende morfinantagonister, spesielt nalokson, naltrekson og/eller levallorfan, i tillegg til forbindelsen ifølge oppfinnelsen. I undersøkelser har det, eksempelvis for morfin og forbindelse 10 (s. eksempel 0, følger), blitt vist at substansene er virksomme i nevropatisk smerte også med nalokson.

30

De følgende eksemplene skal beskrive oppfinnelsen uten at oppfinnelsens gjenstand er begrenset til dem.

Eksempler

Eksempel 0: Testede substanser:

35

De følgende forbindelsene har blitt testet, og blir i henhold til tabell 1 i det følgende forkortet som forbindelse (hhv. forb.) 1 osv.:

Tabell 1:

Navn:	Forbindelse
(2RS,3RS)-1-dimetylamino-3-(3-metoksy-fenyl)-2-metyl-pentan-3-ol: hydroklorid	Ref. 1
(2S,3S)-1-dimetylamino-3-(3-metoksy-fenyl)-2-metyl-pentan-3-ol; hydroklorid	Ref. 2
(2R,3R)-1-dimetylamino-3-(3-metoksy-fenyl)-2-metyl-pentan-3-ol; hydroklorid	Ref. 3
(1RS,2RS)-3-(3-dimetylamino-1-hydroksy-1,2-dimetyl-propyl)-fenol; hydroklorid	Ref. 5
(1S,2S)-3-(3-dimetylamino-1-hydroksy-1,2-dimetyl-propyl)fenol; hydroklorid	Ref. 6
(1R,2R)-3-(3-dimetylamino-1-hydroksy-1,2-dimetyl-propyl)fenol; hydroklorid	Ref. 7
(2RS,3RS)-3-(difluorometyl-fenyl)-1-dimetylamino-2-metyl-pentan-3-ol; hydroklorid	Ref. 8
(1R,2R)-3-(3-dimetylamino-1-etyl-2-metyl-propyl)-fenol; hydroklorid	9
(1S,2S)-3-(3-dimetylamino-1-etyl-2-metyl-propyl)fenol; hydroklorid	Ref. 10
3-(3-dimetylamino-1,2-dimetyl-propenyl)-fenol; hydroklorid	Ref. 14
I tillegg:	
Morfin	Mor
Gabapentin	GBP

Ref. = referanse

Eksempel 1. Bennett

Nevropatisk smerte på rotter

5 Virkningen i\ nevropatisk smerte har blitt undersøkt i Bennett-modellen (chronic constriction injury; Bennett og Xie, 1988, Pain 33: 87-107).

10 Sprague-Dawley rotter med en vekt fra 140 - 160 g utstyres under nembutal-narkose med fire løse ligaturer av den høyre nervus ischiaticus. Dyrene utvikler en overfølsomhet på poten innervert av den skadete nerven, som etter en regenereringsfase på en uke kvantifiseres i omtrent fire uker ved hjelp av en 4 °C kald metallplate (kuldeallodyn timer). Dyrene observeres på denne platen i et tidsrom på 2 min., og antallet tilbaketrekningssreaksjoner av den skadete poten måles. Substansvirkningen i forhold til preverdien før substansappliseringen bestemmes på fire tidspunkter (15, 30, 45, 60 min. etter applisering) over et tidsrom på en time, og den resulterende flaten under kurven (AUD) samt hemmingen av kuldeallodyn timeren på de enkelte målepunktene uttrykkes i prosent virkning overfor bindemiddelkontroll (AUD) hhv. overfor utgangsverdien (enkeltmålepunkter). Gruppestørrelsen er n=10.

20 Resultatene er oppsummert sammen med dem fra eksempel 2, i tabell 2 (s.n.).

Eksempel 2: Chung

25 In vivo-eksperimenter ifølge Chung

I mannlige Sprague-Dawley rotter ble det anordnet spinalnerveligaturer på de venstre L5/L6-spinalnervene i henhold til Kim og Chung (1992 Pain 50, 355-363.). 4 til 6 dager etter operasjonen ble den taktile terskelbasislinjen (tilbaketrekningsterskler / withdrawal thresholds) målt på ipsi- og kontralateral bakpote ved et elektronisk vonFrey-anesthesiometer (IITC Life Science, USA). Etter testen og målingen av basislinjen ble det administrert morfin, gabapentin og noen av de ovenfor nevnte forbindelsene anvendt ifølge oppfinnelsen. De taktile tilbaketrekningstersklene (withdrawal thresholds) ble målt 30 minutter etter administreringen. Resultatene er oppgitt som ED50 hhv. % maximal

possible effect (% MPE; % av den maksimalt mulige effekten) på den ipsilaterale siden, hvor basislinjen antas som 0 % og en kontrollgruppes tilbaketrekningsterskel antas som 100 %MPE.

5 Resultatene er oppsummert i tabell 2 sammen med dem fra eksempel 1:

Tabell 2: Kontroll av hemmingen i nevropatisk smerte på rotter etter intraperitoneal (i.p.) eller peroral (p.o.) substansadministrering

10

Forbindelse	Kuldeallodyn ED50 mg/kg i.p. (95 % VB) [båndbredde av måleverdier]	Taktil allodyn ED50 mg/kg i.p. (95 % VB) [båndbredde av måleverdier]
Morfin	7,1 [5,7-9,4]	4,6 [3,8-5,7]
Gabapentin	214 (p.o.)	92,6
Ref. 1.	11,1 [9,9-12,3]	10,1
Ref. 2	26,0	-
Ref. 3	9,2	-
Ref. 5	15,0	-
Ref. 6	32,6	4,65
Ref. 7	11,1	-
Ref. 8	17,1	-
9	13	8,15 [3,8-14,5]
Ref. 10	1,2 [0,6-3,1]	1,5 [0,74-12,54]

Forbindelse	Kuldeallodyn ED50 mg/kg i.p. (95 % VB) [båndbredde av måleverdier]	Taktil allodyn ED50 mg/kg i.p. (95 % VB) [båndbredde av måleverdier]
14	3,6	-

Alle forbindelsene viser en tydelig og doseringsavhengig hemming av kuldeallodyn i Bennett-dyr og av taktil allodyn i Chung-dyr. Utover dette kan det i Chung-dyr delvis observeres en overraskende lang virkningsvarighet på inntil 30 timer etter ip-appliseringen.

Eksempel 3: In vivo-eksperimenter i rotter med diabetisk nevropati

Mannlige Sprague-Dawley rotter med en kroppsvekt på 160 - 180 g fikk en intraperitoneal injeksjon med streptozotocin (75 mg/kg kroppsvekt) løst opp i citratpuffer pH 4,6. En uke senere ble diabetiske dyr identifisert ved måling av blodsukkerspeilet og inkludert i studien ved et blodsukkerspeil på ≥ 17 mM. Tre og fire uker etter streptozotocinadministrering ble den mekaniske reaksjonsterskelen bestemt etter metoden ifølge Randall og Sellito (1957 Arch. Int. Pharmacodyn. 61: 409-419) før (pretest) og til forskjellige tidspunkter etter administreringen av testsubstans eller bindemiddel (posttest), diabetiske dyr viste en redusert mekanisk reaksjonsterskel og dermed en mekanisk hyperalgesi sammenlignet med kontroll dyr som hadde fått bindemiddelløsning i stedet for streptozotocin på samme tidspunkt. Det maksimale trykket utøvet på bakpoten var 250 g. Den mekaniske reaksjonsterskelens slutt punkt i gram ble bestemt ved hjelp av dyrets reaksjon (tilbaketrekning av bakpoten, vokalisering eller flyktreaksjon). Gruppestørrelsen i de enkelte dosettrinnene var $n=10$. Det maksimalt mulige svaret i prosent ($\% \text{ MPE} = \% \text{ av den maksimalt mulige effekten}$) ble beregnet etter formelen $\% \text{ MPE} = (\text{posttest} - \text{pretest}) / (250 - \text{pretest}) \times 100$. ED50-verdier (dose der det oppstod halvmaksimal hemming) ble bestemt ved regresjonsanalyse ut fra $\% \text{ MPE}$ -verdiene på tidspunktet av den maksimale virkningen.

Tabell 3: Kontroll av hemmingen i diabetiske nevropatisk smerte på rotter etter intraperitoneal (i.p.) substansadministrering

Forbindelse	Mekanisk hyperalgesia ED50 mg/kg i.p. (95 % praktisk feilgrense)	Mekanisk hyperalgesia maksimaleffekt i % MPE ved (dose mg/kg i.p.)
Morfin	3,0 (1,8-4,0)	89 % (10mg/kg)
Gabapentin	225 (186-274)	80 % (464mg/kg)
Tramadol	9,2 (7,0-11,8)	86 % (21,5mg/kg)
Forbindelse 9	8,9 (7,1-11,1)	100 % (31,6mg/kg)

Forbindelse **9** oppnådde den høyeste maksimaleffekten blant de testede forbindelsene.

Eksempel 4: Toleranser mot morfin

5

Spørsmålet som ligger til grunn er virkningen av en testsubstans med antatt opioid virkningsmekanisme i pasienter som er tolerante eller terapiresistente overfor morfin. I Bennett-dyr (ifølge eksempel 1) som har utviklet en toleranse overfor morfin, viser de testede forbindelsene fortsatt en tydelig antiallodynisk virkning. I tabell 4 er virkningen av testsubstanser i naive (ikke morfintolerante) dyr og morfintolerante dyr vist overfor hverandre. Morfin (Mor) viser forståelig nok ikke lenger noen virkning, mens de andre testede forbindelsene gir en tydelig hemming av kuldeallodyn i disse dyrene. Tilsvarende eksempel 1 ble det testet morfin [10 mg/kg i.p.], forbindelse 9 [10 og 21,5 mg/kg i.p.], forbindelse 10 [0,46 og 1 mg/kg i.p.], forbindelse 4 [21,5 mg/kg i.p.] og forbindelse 11 [21,5 mg/kg i.p.].

10

15

Tabell 4: Kontroll av hemmingen i nevropatisk smerte på rotter etter intraperitoneal (i.p.) substansadministrering i naive og morfintolerante dyr i % AUD.

20

Forbindelse [dose mg/kg i.p.]	Kuldeallodyn i (% AUD) morfintolerante dyr	Kuldeallodyn i (% AUD) naive dyr
Morfin [10]	-22,0	78,6
9 [10]	37,3	49,3
9 [21,5]	36,7	53,4

Forbindelse [dose mg/kg i.p.]	Kuldeallodyn timer (% AUD) morfintolerante dyr	Kuldeallodyn timer (% AUD) naive dyr
10 [0,46]	22,9	29,0
10 [1]	39,9	42,7
1 [2,15]	13,0	59,2
4 [21,5]	75,2	65,5
11 [21,5]	42,6	69,2

Eksempel 5: Parenteral appliseringsform

20 g forbindelse 9 blir løst opp i 1 l vann ved romtemperatur for injeksjonsformål, og deretter innstilt til isotone betingelser ved tilsetning av NaCl.

Eksempel 6: Sammenligning mono- og polyneuropatisk smerte

Eksperimentell gjennomføring

Mannlige Sprague-Dawley rotter (140 - 180 g, Janvier, Frankrike) blir ved standardbetingelser (kl. 6.00 - 18.00 lyst, kl. 18.00 - 6.00 mørkt; 20 - 24 °C romtemperatur; 35 - 70 % relativ luftfuktighet; vann fra springen og standardfor ad libitum) holdt i grupper på fem dyr i Macrolon type 4 bur.

Mononevropati (spinal nerveligatur, SNL) referanseeksempel

Under pentobarbitalnarkose (Narcoren, 60 mg/kg i.p., Merial GmbH, Tyskland) bindes unilateralt spinalnervene L5 og L6 på venstre siden av fast med en silkestråd (NC-silk black, USP 5/0, metric 1, Braun Melsungen AG, Tyskland) (Kim og Chung, Pain 1992; 50: 355-63). Etter operasjonen kan dyrene regenerere seg i en uke og utvikler i løpet av denne tiden en overfølsomhet på den ipsilaterale (venstre) poten. Overfølsomheten mot en trykkirritasjon kan måles ved hjelp av et elektronisk von Frey filament (Somedic, Sverige). Til dette settes dyrene på et gitter under en hette. Etter habituering til omgivelsen utsettes den skadete (ipsilaterale, venstre) og den uskadete (kontralaterale, høyre) bakpoten

for økende trykk på poteundersiden frem til den respektive poten trekkes bort. Medianen av fem forsøk bestemmer tilbaketrekningsterskelen på et testtidspunkt. Dyrene testes før og til forskjellige tider etter substans- eller bindemiddeladministreringen på begge bakpotene. For hvert dyr bestemmes differansen mellom testverdi og pretest for ipsi- og kontralateral side, og resultatet uttrykkes som middelerdi (MV) og standardfeil av middelerdien (SEM) for gruppene som er sammensatt av henholdsvis ti dyr. Forskjellen mellom de midtre differanseverdiene for ipsi- og kontralateral side definerer overfølsomhet induisert av mononevropati. Signifikansen av en substansvirkning bestemmes på grunnlag av differanseverdiene mot bindemiddelgruppen for ipsi- og kontralateral side ved hjelp av tofaktoriell variansanalyse og posthoc analyse i henhold til Bonferroni.

Polynevropati (diabetisk nevropati induisert av streptozotocin, STZ)

Rotter får en engangs i.p. administrering av streptozotocin (STZ, Sigma Aldrich Chemie, Tyskland) eller bindemiddel (0.1 mM citratpuffer, pH 4.6). Etter en uke bestemmes blodsukkerverdiene og STZ-behandlede dyr med en blodtrykkverdi på ≥ 17 mM inkluderes som diabetisk i forsøket. Diabetiske dyr utvikler en overfølsomhet på bakpotene. Overfølsomheten mot en trykkirritasjon kan bestemmes ved hjelp av et trykksmerteapparat (algesiometer; Ugo Basile, Italia) i henhold til metoden ifølge Randall og Selitto (Arch. Int. Pharmacodyn. 1957; 111: 409-19) i diabetiske i sammenligning med friske kontroll dyr med lik vekt i tredje uken etter STZ-behandlingen. Etter habituering til omgivelsen blir den høyre bakpoten på skadete (diabetisk) og uskadete (frisk) dyr utsatt for økende trykk på poteoversiden frem til den respektive poten trekkes bort eller dyret vokaliserer. Denne verdien bestemmer tilbaketrekningsterskelen på et testtidspunkt. Diabetiske og friske dyr testes før og til forskjellige tider etter substans- eller bindemiddeladministreringen. For hvert dyr bestemmes differansen mellom testverdi og pretest, og for gruppene som er sammensatt av henholdsvis ti dyr, uttrykkes resultatet som middelerdi (MV) og standardfeil av middelerdien (SEM). Forskjellen mellom de midtre differanseverdiene for diabetiske og friske dyr definerer overfølsomheten induisert av polynevropati. Signifikansen av en substansvirkning bestemmes på grunnlag av differanseverdiene mot bindemiddelgruppen for diabetiske og friske dyr ved hjelp av tofaktoriell variansanalyse og posthoc analyse i henhold til Bonferroni.

Resultater

Mononevropatisk smerte

5 (1R, 2R)-3-(3-dimetylamino-1-etyl-2-metyl-propyl)-fenol hydroklorid 9 (0,1 - 10 mg/kg, i.v., tab.1) viser en doseavhengig økning av tilbaketrekningsterskelen på den ipsilaterale bakpoten. Den minimale effektive dosen der statistisk signifikans oppnås, ligger ved 1 mg/kg. Den midtre differanseverdien mellom den ipsilaterale tilbaketrekningsterskelen for friske kontrolldyr og den ipsilateralen

10 tilbaketrekningsterskelen for mononevropatiske dyr er i denne forsøksrekken 36 g. Full hemming for den mononevropatisk induerte tilbaketrekningsterskelreduksjonen oppnås følgelig ved verdier (testverdi - preverdi) på ≥ 36 g på den ipsilaterale siden. Tidspunkter der denne verdien oppnås eller overskrides, har rammer og fet bakgrunn i tabellen. Kontralaterale

15 måleverdier er ikke inkludert i denne observasjonen. I gruppen med den høyeste dosen på 10 mg/kg i.v. oppnås full hemming av den mononevropatisk induerte tilbaketrekningsterskelreduksjonen ved 30 min. Også den kontralaterale tilbaketrekningsterskelen økes doseavhengig. Den minimale effektive dosen der statistisk signifikans oppnås, ligger ved 10 mg/kg.

20

Tab. 1: (1R, 2R)-3-(3-dimetylamino-1-etyl-2-metyl-propyl)-fenol hydroklorid (9) mononevropati (testverdi - pretest (g); * $p < 0.05$ mot bindemiddel; i.s. ikke signifikant mot bindemiddel)

Dose (mg/kg, i.v.)	Side		30 min	60 min	180 min
Bindemiddel	Ipsi	MW	0,70	0,06	-1,33
		SEM	1,16	1,31	1,09
		Signifikans	i.s.	i.s.	i.s.
	Contra	MW	-4,06	0,83	-3,79
		SEM	2,63	3,77	2,90
		Signifikans	i.s.	i.s.	i.s.
0,1	Ipsi	MW	1,74	-0,59	-2,24
		SEM	1,55	1,44	1,15
		Signifikans	i.s.	i.s.	i.s.

Dose (mg/kg, i.v.)	Side		30 min	60 min	180 min
	Contra	MW	0,06	-3,13	-4,30
		SEM	4,52	4,12	3,01
		Signifikans	i.s.	i.s.	i.s.
0,316	Ipsi	MW	5,78	2,21	1,68
		SEM	2,34	2,93	1,41
		Signifikans	i.s.	i.s.	i.s.
	Contra	MW	0,39	-6,20	2,21
		SEM	4,71	3,03	3,81
		Signifikans	i.s.	i.s.	i.s.
1	Ipsi	MW	12,86	7,09	2,01
		SEM	2,42	0,80	0,64
		Signifikans	*	i.s.	i.s.
	Contra	MW	2,90	2,45	-6,65
		SEM	3,32	3,92	2,45
		Signifikans	i.s.	i.s.	i.s.
3,16	Ipsi	MW	18,43	20,32	11,06
		SEM	2,90	2,39	1,45
		Signifikans	*	*	*
	Contra	MW	8,02	2,85	-0,34
		SEM	4,13	3,09	3,81
		Signifikans	i.s.	i.s.	i.s.
10	Ipsi	MW	42,05	19,47	13,65
		SEM	3,50	1,52	1,40
		Signifikans	*	*	*
	Contra	MW	31,85	10,62	4,51
		SEM	3,23	4,92	4,17
		Signifikans	*	i.s.	i.s.

Polyneuropatisk smerte

(1R, 2R)-3-(3-dimetylamino-1-etyl-2-metyl-propyl)-fenol hydroklorid 9 (0,1 -1 mg/kg, i.v., tab.2) viser en doseavhengig økning av tilbaketrekningsterskelen på diabetiske rotters bakpote. Den minimale effektive dosen der statistisk signifikans oppnås, ligger ved 0,3 mg/kg. Den midtre differanseverdien mellom tilbaketrekningsterskelen for naive kontrolldyr og tilbaketrekningsterskelen for polyneuropatiske dyr er i denne forsøksrekken 43 g. Full hemming av den polyneuropatisk induerte tilbaketrekningsterskelreduksjonen oppnås følgelig ved verdier (testverdi - preverdi) på ≥ 43 g i diabetiske dyr. Tidspunkter der denne verdien oppnås og overskrides har grå bakgrunn i tabellen. Måleverdier av naive dyr er ikke inkludert i denne observasjonen. I gruppen med den høyeste dosen på 1 mg/kg i.v. oppnås full hemming av den polyneuropatisk induerte tilbaketrekningsterskelreduksjonen ved 15 og 30 min.

Også tilbaketrekningsterskelen for friske kontrolldyr økes doseavhengig. Den minimale effektive dosen der statistisk signifikans oppnås, ligger ved 1 mg/kg.

Tab.2: (1R, 2R)-3-(3-dimetylamino-1-etyl-2-metyl-propyl)-fenol hydroklorid (9) polyneuropati (testverdi - pretest (g); *p < 0.05 mot bindemiddel; i.s. ikke signifikant mot bindemiddel)

Dose (mg/kg, i.v.)	Gruppe		15 min	30 min	45 min	60 min
0,1	Diabetes	MW	1,0	-2,0	6,0	-2,0
		SEM	6,4	5,5	3,4	5,5
Bindemiddel		MW	3,0	2,0	-11,0	0,0
		SEM	4,2	3,6	3,5	3,7
		Signifikans	i.s.	i.s.	i.s.	i.s.
0,1	Naiv	MW	4,0	-12,0	-2,0	-5,0
		SEM	4,8	7,7	5,3	6,2
Bindemiddel		MW	-9,0	-2,0	-5,0	-3,0
		SEM	4,8	5,1	4,5	2,1
		Signifikans	i.s.	i.s.	i.s.	i.s.

Dose (mg/kg, i.v.)	Gruppe		15 min	30 min	45 min	60 min
Dose (mg/kg, i.v.)			15 min	30 min	45 min	60 min
0,316	Diabetes	MW	35,0	30,0	24,0	16,0
		SEM	9,2	6,3	6,9	4,8
Bindemiddel		MW	-6,0	-5,0	0,0	1,0
		SEM	3,7	6,7	6,0	3,5
		Signifikans	*	*	*	i.s.
0,316	Naiv	MW	17,0	-5,0	-5,0	2,0
		SEM	3,3	7,3	4,5	2,5
Bindemiddel		MW	-6,0	-5,0	-14,0	2,0
		SEM	6,7	5,8	6,7	4,4
		Signifikans	i.s.	i.s.	i.s.	i.s.
Dose (mg/kg, i.v.)	Side		15 min	30 min	45 min	60 min
1	Diabetes	MW	54,0	49,0	34,0	27,0
		SEM	10,8	8,7	6,5	6,2
Bindemiddel		MW	1,0	-10,0	4,0	4,0
		SEM	5,9	3,3	6,4	3,4
		Signifikans	*	*	*	*
1	Naiv	MW	42,0	28,0	-2,0	7,0
		SEM	7,6	7,4	6,3	4,5
Bindemiddel		MW	-4,0	-5,0	-15,0	-2,0
		SEM	5,6	8,7	3,1	3,6
		Signifikans	*	*	i.s.	i.s.

5

(1R, 2R)-3-(3-dimetylamino-1-etyl-2-metyl-propyl)-fenol hydroklorid 9 fremkaller i mono- og polyneuropatisk smerte en doseavhengig økning av den trykkformidlede tilbaketrekningsterskelen. I begge smertemodellene fremkaller (1R, 2R)-3-(3-dimetylamino-1-etyl-2-metyl-propyl)-fenol en selektiv hemming av det patologisk induserte smertesvaret uten samtidig å påvirke det normale

smertesvaret. Det er en klar forskjell i virkningsstyrken av (1R, 2R)-3-(3-dimetylamino-1-etyl-2-metyl-propyl)-fenol i de to modellene. Mens det i den polynevropatiske smertemodellen allerede ved 0,316 mg/kg i.v. kan påvises en signifikant hemming, opptrer en signifikant hemming i den mononevropatiske smertemodellen først ved 1 mg/kg i.v., altså ved en tre ganger høyere dose. Lignende er det for dosen der den maksimale effekten oppnås. I den polynevropatiske smertemodellen oppnås den fullstendige hemmingen ved 1 mg/kg i.v., mens den i den mononevropatiske smertemodellen oppnås først ved 10 mg/kg i.v., altså ved en ti ganger høyere dose. Disse dataene viser at (1R, 2R)-3-(3-dimetylamino-1-etyl-2-metyl-propyl)-fenol er spesielt egnet til behandlingen av polynevropatiske smertetilstander.

P a t e n t k r a v

5 **1.** (1R,2R)-3-(3-dimetylamino-1-etyl-2-metylpropyl)-fenol i vist form eller i form av et fysiologisk akseptabelt salt for anvendelse i behandlingen av diabetisk nevropatisk smerte eller diabetisk nevropati ved applisering av 0,01 til 5 mg/kg kroppsvekt.

10 **2.** (1R,2R)-3-(3-dimetylamino-1-etyl-2-metylpropyl)-fenol for anvendelse ifølge krav 1, hvor den diabetiske nevropatiske smerten eller den diabetiske nevropatien er perifer.