

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 735**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2011 E 11745928 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2600846**

54 Título: **Forma de dosificación farmacéutica que comprende 6'-fluor-(N-metil- o N,N-dimetil-)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina**

30 Prioridad:

04.08.2010 US 370648 P

04.08.2010 EP 10008117

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

16.03.2016

73 Titular/es:

GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)

**Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE**

72 Inventor/es:

**SCHILLER, MARC;
GRÜNING, NADJA y
HEMANI, ASHISH**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 563 735 T3

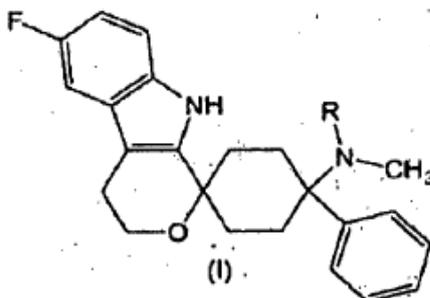
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Forma de dosificación farmacéutica que comprende 6'-fluor-(N-metil- o N,N-dimetil-)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina.

5 CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica para la administración oral dos veces al día, una vez al día o con menos frecuencia, que contiene un agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I)



10 donde R es -H o -CH₃,

o una sal fisiológicamente aceptable del mismo,

y un agente tensioactivo, teniendo el agente tensioactivo un valor HLB de al menos 10.

15 Los agentes farmacológicamente activos de acuerdo con la fórmula general (I) también se pueden denominar 6'-fluor-(N-metil- o N,N-dimetil-)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina. A no ser que se indique expresamente otra cosa, este término también incluye las sales fisiológicamente aceptables.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20 Los agentes farmacológicamente activos de acuerdo con la invención son conocidos del estado anterior de la técnica y pueden administrarse vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo en la piel, en las membranas mucosas o en los ojos. Los compuestos tienen propiedades analgésicas y son particularmente adecuados para el tratamiento del dolor agudo, visceral, neuropático o crónico (véanse, por ejemplo, los documentos WO 2004/043967 y WO 2008/040481).

25 La WO 2006/082099 se refiere a una forma de administración que se proporciona con una resistencia a la rotura mínima de 400 N a la vez que libera la sustancia fisiológicamente efectiva (A) al menos parcialmente de forma retardada en condiciones fisiológicas.

Los analgésicos convencionales están disponibles normalmente como formulaciones que proporcionan una liberación inmediata o como formulaciones que proporcionan una liberación prolongada.

30 Por un lado, las formulaciones que proporcionan una liberación inmediata tras la administración oral tienen la ventaja de que conducen a una liberación rápida del analgésico en el tracto gastrointestinal. Como resultado, se absorbe rápidamente una dosis relativamente alta del analgésico, lo que conduce a altos niveles plasmáticos en un corto período de tiempo y a un rápido comienzo del alivio del dolor, esto es el efecto analgésico comienza poco después de la administración. Esto es particularmente deseable en caso de dolor agudo.

35 Sin embargo, al mismo tiempo normalmente se observa una rápida disminución del efecto analgésico, ya que la metabolización y/o excreción del analgésico provocan una disminución de sus niveles plasmáticos. Por este motivo, las formulaciones que proporcionan una liberación inmediata de analgésicos normalmente deben administrarse con frecuencia, por ejemplo ocho veces al día. Esto no sólo es perjudicial en cuanto a la observancia del paciente, sino que además puede provocar concentraciones plasmáticas máximas del fármaco relativamente altas y grandes fluctuaciones entre los valores máximos y mínimos de la concentración de fármaco, lo que a su vez puede deteriorar la tolerabilidad.

Por otro lado, las formulaciones que proporcionan una liberación prolongada tras la administración oral tienen la ventaja de que deben administrarse con menor frecuencia, normalmente una o dos veces al día. Esto mejora la observancia del paciente y además puede reducir las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco y las fluctuaciones entre los valores máximos y mínimos de la concentración de fármaco, lo que a su vez puede mejorar la tolerabilidad.

Sin embargo, al mismo tiempo, la liberación del analgésico en el tracto gastrointestinal se prolonga. Como resultado, se absorbe rápidamente una dosis relativamente baja del analgésico, lo que conduce a bajos niveles plasmáticos y un comienzo retardado del alivio del dolor, esto es el efecto analgésico comienza bastante después de la primera administración.

Además, dado que las formulaciones que proporcionan una liberación prolongada normalmente contienen dosis de analgésicos más altas que las formulaciones que proporcionan una liberación inmediata, implican un mayor riesgo de abuso. Los pacientes mayores en particular con frecuencia tienen dificultades para ingerirlas formas de dosificación farmacéutica sólidas. Para hacer frente a este problema se han desarrollado aparatos que permiten desmenuzar o pulverizar las formas de dosificación farmacéutica sólidas ("tritadores de pastillas"). Estos aparatos son utilizados, por ejemplo, por el personal sanitario en residencias de ancianos. Las formas de dosificación farmacéutica no se administran entonces a las personas asistidas en forma de pastillas, etc., sino en forma de polvo, por ejemplo para evitar las dificultades que implica el tragar pastillas. Sin embargo, el desmenuzamiento de las formas de dosificación farmacéutica con estos aparatos resulta problemático cuando éstas son formulaciones de liberación prolongada. En general, el desmenuzamiento conduce a la destrucción de la estructura interna de la forma de dosificación farmacéutica, que es responsable de la liberación prolongada, eliminando así el efecto de liberación prolongada. Por consiguiente, después de la administración con frecuencia toda la sustancia fisiológicamente activa contenida originalmente en la forma de dosificación farmacéutica se libera en un tiempo relativamente corto, con lo que la concentración plasmática de la sustancia alcanza bruscamente un valor comparativamente muy alto durante un período relativamente corto (descarga abrupta de la dosis). De este modo, las formulaciones de liberación prolongada originales se convierten en formulaciones de liberación inmediata. Sin embargo, dependiendo de la actividad fisiológica de la sustancia, esto puede provocar unos efectos secundarios considerables y en casos extremos puede conducir incluso al fallecimiento del paciente (véase, por ejemplo, J. E. Mitchell, Oral Pharmaceutical dosage forms That Should Not Be Crushed: 2000 Update, Hospital Pharmacy, 2000; H. Miller y col., To Crush or Not to Crush, Nursing 2000; R. Griffith y col., Tablet Crushing and the law: the implications for nursing; Prof. Nurse 2003). Una masticación intencionada de las formulaciones de liberación prolongada también puede conducir a una sobredosis de la sustancia contenida en las mismas. A veces los pacientes mastican deliberadamente las formas de dosificación farmacéutica, aunque frecuentemente ignorando el tipo y el objetivo de una formulación de liberación prolongada, porque esperan un efecto más rápido.

También se conocen formulaciones que proporcionan un modo de liberación doble, es decir, una combinación de liberación inmediata y liberación prolongada (véase, por ejemplo, CM. Lopez y col., Compressed Matrix Core Tablet as a Quick/Slow Dual-Component Delivery System Containing Ibuprofen, AAPS Pharm Sci Tech 2007; 8(3), E1-E8). Sin embargo, estas formulaciones normalmente se basan en unidades de liberación inmediata y unidades de liberación prolongada que están dispuestas separadas entre sí y, en consecuencia, estas formas de dosificación farmacéutica sólo se pueden preparar mediante métodos específicos y costosos.

Un objeto de la invención es proporcionar formas de dosificación farmacéutica que contienen 6'-flour-(N-metil- o N,N-dimetil)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y que tienen ventajas en comparación con las formas de dosificación farmacéutica del estado anterior de la técnica. En particular, las formas de dosificación farmacéutica deben proporcionar una buena biodisponibilidad y un alivio rápido del dolor ya después de la primera administración, pero también deben tener una alta tolerabilidad, buena observancia del paciente y seguridad.

Este objeto se logrado mediante el contenido de las reivindicaciones.

Sorprendentemente se ha comprobado que la 6'-flour-(N-metil- o N,N-dimetil)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina tiene una solubilidad en agua relativamente baja. Además, también se ha comprobado sorprendentemente que, a pesar de dicha escasa solubilidad en agua, se pueden preparar formas de dosificación farmacéutica que proporcionan una liberación inmediata de 6'-flour-(N-metil- o N,N-dimetil)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro-[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y buena biodisponibilidad. Por otro lado también se ha comprobado sorprendentemente que la 6'-flour-(N-metil- o N,N-dimetil)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina tiene una semivida farmacocinética ($t_{1/2}$) relativamente grande y, por tanto, proporciona una actividad farmacológica durante un período de tiempo relativamente prolongado después de la administración.

Así, sorprendentemente se ha comprobado que después de la administración oral de la forma de dosificación farmacéutica que contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la invención se puede lograr

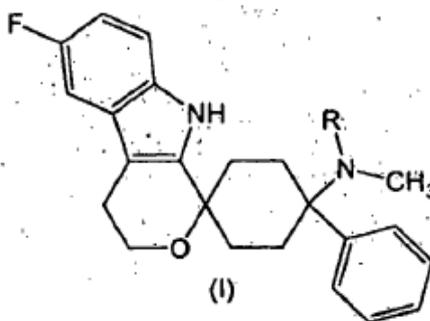
un rápido comienzo del alivio del dolor aunque, o incluso cuando, la forma de dosificación farmacéutica proporciona una liberación inmediata. En consecuencia, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención combina las propiedades ventajosas de las formulaciones convencionales que proporcionan una liberación inmediata (alivio rápido del dolor debido a una concentración adecuadamente alta de ingrediente activo justo después de la administración de la composición farmacéutica) con las propiedades ventajosas de las formulaciones convencionales que proporcionan una liberación prolongada (efecto analgésico duradero debido a un nivel adecuadamente alto de ingrediente activo a lo largo de un período de tiempo prolongado), y al mismo tiempo incluso supera las desventajas de dichas formulaciones convencionales. Tomando el agente farmacológicamente activo en la formulación de acuerdo con la invención, el paciente puede combatir eficazmente su dolor con rapidez y, al mismo tiempo, tratarlo eficazmente a lo largo de un período prolongado sin medidas adicionales y simplemente mediante una administración regular a intervalos de 12 (o por ejemplo 24) horas.

Resulta particularmente sorprendente que la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención no sólo permita que el agente farmacológicamente activo comience a fluir rápidamente en el plasma cuando la forma de dosificación farmacéutica se administra por primera vez, lo que conduce a un rápido comienzo del alivio del dolor en el paciente por la liberación inmediata, sino que al mismo tiempo asegura una eficacia terapéutica de larga duración a lo largo de un período relativamente grande (al menos 12 horas). Por consiguiente, la administración de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención permite aliviar con rapidez el dolor sufrido por un paciente, sin que el efecto analgésico desaparezca rápidamente.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención presenta buena observancia por parte del paciente y seguridad. Incluso aunque se manipule la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, por ejemplo con un triturador de pastillas, no se puede producir una descarga abrupta de la dosis: la trituración de la forma de dosificación farmacéutica no acelera el perfil de liberación inmediata.

La Figura 1 muestra los valores medios de la escala de valoración numérica (*numerical rating scale* - NRS) medidos a lo largo de un período de 24 horas después de la administración de diferentes dosis individuales del compuesto de acuerdo con la fórmula (I'b) (200, 400, 600 µg) en comparación con morfina y placebo en pacientes con dolor postoperatorio agudo después de cirugía ortopédica (bunionectomía).

La invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica para la administración oral dos veces al día, una vez al día o con menos frecuencia, que contiene un agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I)



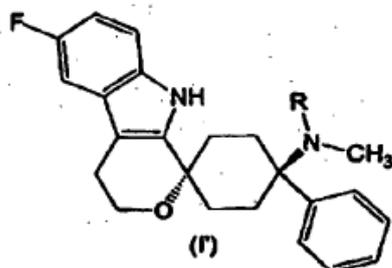
donde R es -H o -CH₃,

o una sal fisiológicamente aceptable del mismo,

y un agente tensioactivo, teniendo el agente tensioactivo un valor HLB de al menos 10.

Los agentes farmacológicamente activos de acuerdo con la fórmula general (I) también se pueden denominar "6'-fluor-N-metil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina", cuando R es -H, y como "6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b] indol]-4-amina", cuando R es -CH₃; para los fines de la especificación, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula (I) también se puede designar como "6'-fluor-(N-metil- o N,N-dimetil)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina".

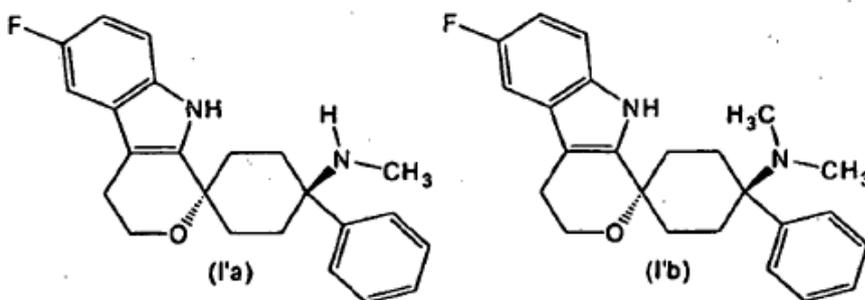
En una realización preferente, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) tiene una estereoquímica de acuerdo con la fórmula general (I')



donde R es -H o -CH₃, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

En otra realización de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre

5



en forma de base libre o de sal fisiológicamente aceptable del mismo.

La base libre de acuerdo con la fórmula general (I'a) se puede designar sistemáticamente como "1,1-(3-metilamino-3-fenilpentametileno)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol (trans)" o como "(1r,4r)-6'-fluor-N-metil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina", respectivamente.

15

La base libre de acuerdo con la fórmula general (I'b) se puede designar sistemáticamente como "1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol (trans)" o como "(1r,4r)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina", respectivamente.

15

La definición del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) tal como se utiliza aquí incluye 6'-fluor-(N-metil- o N,N-dimetil)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, derivados y estereoisómeros de los mismos en cualquier forma posible, incluyendo en particular solvatos y polimorfos, sales, en particular sales de adición de ácido, y solvatos y polimorfos correspondientes.

En una realización preferente, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está presente como el diastereoisómero único de acuerdo con la fórmula general (I').

20

En otra realización preferente, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está presente en forma de una mezcla de diastereoisómeros. Esta mezcla puede contener los diastereoisómeros en cualquier proporción. Por ejemplo, una mezcla diastereoisomérica podría contener los diastereoisómeros en una proporción 60±5:40±5, 70±5:30±5, 80±5:20±5, 90±5:10±5. Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el diastereoisómero de acuerdo con la fórmula general (I')

25

en un exceso diastereoisomérico (ed) de al menos un 50%ed, preferiblemente al menos un 60%ed, de forma todavía más preferente al menos un 70%ed, de forma especialmente preferente al menos un 80%ed, de forma incluso más preferente al menos un 90%ed, de forma totalmente preferente al menos un 95%ed, y en particular al menos un 98%ed, con respecto al otro diastereoisómero (es decir, trans frente a cis y anti frente a syn, respectivamente).

30

La 6'-fluor-(N-metil- o N,N-dimetil)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina puede estar presente en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención en forma de base libre o en forma de una sal de adición de ácido, pudiendo utilizarse cualquier ácido adecuado capaz de formar dicha sal de adición de ácido.

35

La conversión de la 6'-fluor-(N-metil- o N,N-dimetil)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en una sal de adición correspondiente, por ejemplo por reacción con un ácido

- 5 adecuado, se puede llevar a cabo de modo bien conocido por los expertos en la técnica. Los ácidos adecuados incluyen, de forma no exclusiva, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico y/o ácido aspártico. La salificación se efectúa preferentemente en un disolvente, por ejemplo dietiléter, diisopropiléter, acetatos de alquilo, acetona y/o 2-butanona. Además, el trimetilclorosilano en solución acuosa también es adecuado para la preparación de clorhidratos.
- 10 La forma de dosificación farmacéutica contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en una cantidad terapéuticamente eficaz. La cantidad que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz varía en función del compuesto, la enfermedad tratada, la gravedad de dicha enfermedad, el paciente tratado y si la forma de dosificación farmacéutica está concebida para una liberación inmediata o retardada.
- 15 En una realización preferente, el contenido de agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica según la invención es de como máximo un 95% en peso, preferiblemente como máximoun 50% en peso, de forma todavía más preferente como máximoun 25% en peso, de forma especialmente preferente como máximoun 10% en peso, de forma incluso más preferente como máximoun 5% en peso, de forma totalmente preferente como máximoun 1,0% en peso, y en particular como máximoun 0,5% en peso.
- 20 En otra realización preferente, el contenido de agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica según la invención es de al menos un 0,001% en peso, preferiblemente al menos un 0,005% en peso, de forma todavía más preferente al menos un 0,01% en peso, de forma especialmente preferente al menos un 0,05% en peso, de forma incluso más preferente al menos un 0,1% en peso, de forma totalmente preferente al menos un 0,5% en peso, y en particular al menos un 1,0% en peso.
- 25 En otra realización preferente, el contenido de agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica según la invención está dentro del intervalo del $0,320 \pm 0,315\%$ en peso, preferiblemente del $0,320 \pm 0,310\%$ en peso, de forma todavía más preferente del $0,320 \pm 0,305\%$ en peso, de forma especialmente preferente del $0,320 \pm 0,300\%$ en peso, de forma incluso más preferente del $0,320 \pm 0,295\%$ en peso, de forma totalmente preferente del $0,320 \pm 0,290\%$ en peso y en particular del $0,320 \pm 0,285\%$ en peso.
- 30 En otra realización preferente, el contenido del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica según la invención está dentro del intervalo del $0,040 \pm 0,035\%$ en peso, preferiblemente del $0,040 \pm 0,030\%$ en peso, de forma todavía más preferente del $0,040 \pm 0,025\%$ en peso, de forma especialmente preferente del $0,040 \pm 0,020\%$ en peso, de forma incluso más preferente del $0,040 \pm 0,015\%$ en peso, de forma totalmente preferente del $0,040 \pm 0,010\%$ en peso y en particular del $0,040 \pm 0,005\%$ en peso.
- 35 En otra realización preferente, el contenido del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica según la invención está dentro del intervalo del $0,6 \pm 0,35\%$ en peso, preferiblemente del $0,6 \pm 0,30\%$ en peso, de forma todavía más preferente del $0,6 \pm 0,25\%$ en peso, de forma especialmente preferente del $0,6 \pm 0,20\%$ en peso, de forma incluso más preferente del $0,6 \pm 0,15\%$ en peso, de forma totalmente preferente del $0,6 \pm 0,10\%$ en peso y en particular del $0,6 \pm 0,05\%$ en peso.
- 40 A no ser que se indique explícitamente otra cosa, en el sentido de la presente invención la indicación "% en peso" significa peso del ingrediente respectivo por peso total de la forma de dosificación farmacéutica. Si la forma de dosificación farmacéutica está revestida con una película o encapsulada con un medio de encapsulado que no contiene el agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) y rodea un núcleo que a su vez contiene la cantidad total del agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I), la indicación "% en peso" significa el peso del ingrediente respectivo con respecto al peso total de la composición que forma dicho núcleo.
- 45 Preferentemente, cuando la forma de dosificación farmacéutica está encapsulada o revestida con una película, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está distribuido homogéneamente en el núcleo de la forma de dosificación farmacéutica. Preferiblemente, el medio de encapsulado o el revestimiento de película no contienen agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I). La dosis del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) oscila preferentemente entre $0,1 \mu\text{g}$ y $5.000 \mu\text{g}$, de forma especialmente preferente entre $0,1 \mu\text{g}$ y $1.000 \mu\text{g}$, y de forma totalmente preferente entre $1,0 \mu\text{g}$ y $100 \mu\text{g}$ o entre $30 \mu\text{g}$ y $600 \mu\text{g}$.
- 50
- 55

- En una realización preferente, el contenido de agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica está dentro del intervalo de $25 \pm 20 \mu\text{g}$, preferiblemente $25 \pm 15 \mu\text{g}$, de forma especialmente preferente $25 \pm 10 \mu\text{g}$, y de forma totalmente preferente $25 \pm 5 \mu\text{g}$.
- 5 En otra realización preferente, el contenido de agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica está dentro del intervalo de $40 \pm 35 \mu\text{g}$, preferiblemente $40 \pm 30 \mu\text{g}$, de forma todavía más preferente $40 \pm 25 \mu\text{g}$, de forma especialmente preferente $40 \pm 20 \mu\text{g}$, de forma incluso más preferente $40 \pm 15 \mu\text{g}$, de forma totalmente preferente $40 \pm 10 \mu\text{g}$ y en particular $40 \pm 5 \mu\text{g}$.
- 10 En otra realización preferente, el contenido de agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica está dentro del intervalo de $50 \pm 35 \mu\text{g}$, preferiblemente $50 \pm 30 \mu\text{g}$, de forma todavía más preferente $50 \pm 25 \mu\text{g}$, de forma especialmente preferente $50 \pm 20 \mu\text{g}$, de forma incluso más preferente $50 \pm 15 \mu\text{g}$, de forma totalmente preferente $50 \pm 10 \mu\text{g}$ y en particular $50 \pm 5 \mu\text{g}$.
- 15 En otra realización preferente, el contenido de agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica está dentro del intervalo de $60 \pm 35 \mu\text{g}$, preferiblemente $60 \pm 30 \mu\text{g}$, de forma todavía más preferente $60 \pm 25 \mu\text{g}$, de forma especialmente preferente $60 \pm 20 \mu\text{g}$, de forma incluso más preferente $60 \pm 15 \mu\text{g}$, de forma totalmente preferente $60 \pm 10 \mu\text{g}$ y en particular $60 \pm 5 \mu\text{g}$.
- 20 En otra realización preferente, el contenido de agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica está dentro del intervalo de $100 \pm 90 \mu\text{g}$, preferiblemente $100 \pm 80 \mu\text{g}$, de forma todavía más preferente $100 \pm 60 \mu\text{g}$, de forma especialmente preferente $100 \pm 40 \mu\text{g}$, de forma incluso más preferente $100 \pm 20 \mu\text{g}$, de forma totalmente preferente $100 \pm 10 \mu\text{g}$ y en particular $100 \pm 5 \mu\text{g}$.
- 25 En otra realización preferente, el contenido de agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica está dentro del intervalo de $200 \pm 175 \mu\text{g}$, preferiblemente $200 \pm 150 \mu\text{g}$, de forma todavía más preferente $200 \pm 125 \mu\text{g}$, de forma especialmente preferente $200 \pm 100 \mu\text{g}$, de forma incluso más preferente $200 \pm 75 \mu\text{g}$, de forma totalmente preferente $200 \pm 50 \mu\text{g}$, y en particular $200 \pm 25 \mu\text{g}$.
- 30 En otra realización preferente, el contenido de agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica está dentro del intervalo de $400 \pm 350 \mu\text{g}$, preferiblemente $400 \pm 300 \mu\text{g}$, de forma todavía más preferente $400 \pm 250 \mu\text{g}$, de forma especialmente preferente $400 \pm 200 \mu\text{g}$, de forma incluso más preferente $400 \pm 150 \mu\text{g}$, de forma totalmente preferente $400 \pm 100 \mu\text{g}$, y en particular $400 \pm 50 \mu\text{g}$.
- 30 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica está prevista para su uso en el tratamiento del dolor agudo, oscilando la dosis del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) preferiblemente entre $50 \mu\text{g}$ y $3.000 \mu\text{g}$, de forma especialmente preferente entre $100 \mu\text{g}$ y $1.000 \mu\text{g}$, de forma todavía más preferente entre $300 \mu\text{g}$ y $500 \mu\text{g}$ y de forma totalmente preferente entre $350 \mu\text{g}$ y $450 \mu\text{g}$.
- 35 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica está prevista para su uso en el tratamiento del dolor agudo, oscilando la dosis del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) preferiblemente entre $200 \mu\text{g}$ y $400 \mu\text{g}$ y en particular entre $250 \mu\text{g}$ y $350 \mu\text{g}$.
- Para los fines de esta especificación, la expresión "estar previsto para su uso en el tratamiento del dolor" es equivalente a "estar adaptado para su uso en el tratamiento del dolor".
- 40 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica está prevista para su uso en el tratamiento del dolor agudo, oscilando la dosis del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) preferiblemente entre $200 \mu\text{g}$ y $400 \mu\text{g}$ y en particular entre $250 \mu\text{g}$ y $350 \mu\text{g}$.
- 45 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica está prevista para su uso en el tratamiento del dolor agudo, oscilando la dosis del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) preferiblemente entre $250 \mu\text{g}$ y $450 \mu\text{g}$ y en particular entre $300 \mu\text{g}$ y $400 \mu\text{g}$.
- En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica está prevista para su uso en el tratamiento del dolor agudo, oscilando la dosis del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) preferiblemente entre $300 \mu\text{g}$ y $500 \mu\text{g}$ y en particular entre $350 \mu\text{g}$ y $450 \mu\text{g}$.
- 50 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica está prevista para su uso en el tratamiento del dolor agudo, oscilando la dosis del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) preferiblemente entre $350 \mu\text{g}$ y $550 \mu\text{g}$ y en particular entre $400 \mu\text{g}$ y $500 \mu\text{g}$.

En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica está prevista para su uso en el tratamiento del dolor agudo, oscilando la dosis del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) preferiblemente entre 400 µg y 600 µg y en particular entre 450 µg y 550 µg.

- 5 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica está prevista para su uso en el tratamiento del dolor crónico, oscilando la dosis del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) preferiblemente entre 0,1 µg y 500 µg, de forma especialmente preferente entre 1 µg y 250 µg, de forma todavía más preferente entre 5 µg y 100 µ y de forma totalmente preferente entre 10 µg y 50 µg.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada vía oral, es decir, la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para ser administrada vía oral.

- 10 La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada dos veces al día, una vez al día o menos frecuentemente, es decir, la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para ser administrada dos veces al día, una vez al día o menos frecuentemente.

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada dos veces al día.

- 15 Para los fines de la especificación, la expresión "administración dos veces al día" (bid) significa preferiblemente que la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para ser administrada de acuerdo con un régimen que comprende la administración de una primera forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la administración posterior de una segunda forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, siendo administradas ambas, la primera y la segunda forma de dosificación farmacéutica, durante un intervalo de tiempo de aproximadamente 24 horas, pero siendo administrada la segunda forma de dosificación farmacéutica no antes de 6 horas, preferiblemente no antes de 8 horas, de forma especialmente preferente no antes de 10 horas y en particular aproximadamente 12 horas después de la administración de la primera forma de dosificación farmacéutica.
- 20

- 25 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada una vez al día.

- Para los fines de la especificación, la expresión "administración una vez al día" (sid) significa preferiblemente que la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para ser administrada de acuerdo con un régimen que comprende la administración de una primera forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la administración posterior de una segunda forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, siendo administradas ambas, la primera y la segunda forma de dosificación farmacéutica, durante un intervalo de tiempo de aproximadamente 48 horas, pero siendo administrada la segunda forma de dosificación farmacéutica no antes de 18 horas, preferiblemente no antes de 20 horas, de forma especialmente preferente no antes de 22 horas y en particular aproximadamente 24 horas después de la administración de la primera forma de dosificación farmacéutica.
- 30

- 35 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada una vez al día o menos frecuentemente.

- En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada con una frecuencia inferior a vez al día, preferiblemente tres veces cada cuatro días (3/4), dos veces cada tres días (2/3), tres veces cada cinco días (3/5), una vez cada dos días (1/2), tres veces por semana (3/7), dos veces cada cinco días (2/5), una vez cada tres días (1/3), dos veces por semana (2/7), una vez cada cuatro días (1/4), una vez cada cinco días (1/5), una vez cada seis días (1/6), o una vez por semana (1/7). De acuerdo con esta realización, la administración una vez cada dos días (1/2) es particularmente preferente.
- 40

- Los especialistas saben perfectamente que los regímenes de administración "dos veces al día, una vez al día o menos frecuentemente" se pueden realizar administrando una sola forma de dosificación farmacéutica que contiene la cantidad total del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) que se debe administrar en un momento particular o, alternativamente, administrando múltiples unidades de dosis, es decir, tres o más unidades de dosis, conteniendo la suma de dichas múltiples unidades de dosis la cantidad total del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) a administrar en dicho momento particular, estando previstas las unidades de dosis individuales para ser administradas simultáneamente o durante un breve período de tiempo, por ejemplo en un plazo de 5, 10 o 15 minutos.
- 45
- 50

- Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona una liberación inmediata del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I). Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica está concebida específicamente para proporcionar una liberación inmediata del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) *in vitro* de
- 55

acuerdo con Ph. Eur. Cuando la forma de dosificación farmacéutica está revestida, por ejemplo con un revestimiento soluble en los jugos gástricos, la cinética de liberación se controla preferentemente después de la disolución de dicho revestimiento.

5 Para los fines de la especificación, el concepto "liberación inmediata" se refiere a cualquier perfil de liberación que cumpla al menos uno de los dos siguientes requisitos, preferentemente ambos. En primer lugar, la forma de dosificación farmacéutica se debe desintegrar en 10 minutos o menos después de quedar expuesta a un medio de desintegración. Los expertos en la técnica conocen métodos para determinar el tiempo de desintegración. Por ejemplo, se puede determinar de acuerdo con el procedimiento de análisis de desintegración USO XXIV, utilizando, por ejemplo, un analizador de desintegración Erweka ZT-71.

10 En segundo lugar, la forma de dosificación farmacéutica debe liberar al menos un 70% en peso del fármaco en un plazo de 15 minutos después de la exposición a un medio de disolución. Preferentemente, las propiedades de liberación *in vitro* de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se determinan de acuerdo con el método de paletas con plomada a 50, 75 o 100 rpm, preferentemente bajo condiciones *in vitro* a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ en 900 ml de jugos gástricos artificiales, pH 1,2, o bajo las mismas condiciones en jugos gástricos no artificiales.

15 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica libera bajo condiciones *in vitro* en 900 ml de jugos gástricos artificiales, pH 1,2 y $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, después de 30 minutos de acuerdo con el método de paletas con plomada a 100 rpm, al menos un 50% en peso, preferiblemente al menos un 60% en peso, de forma especialmente preferente al menos un 70% en peso, de forma todavía más preferente al menos un 80% en peso, de forma totalmente preferente al menos un 90% en peso y en particular al menos un 95% en peso del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I), con respecto a la cantidad total del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) contenido originalmente en la forma de dosificación farmacéutica.

20 La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tiene un excelente período de validez y estabilidad de almacenamiento, es decir, ni la composición química, ni las características físicas, ni el perfil de disolución de la forma de dosificación farmacéutica se alteran significativamente con el almacenamiento.

25 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona suficiente estabilidad al agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) contenido en la misma, de forma que, después de almacenar la forma de dosificación farmacéutica a $40 \pm 2^\circ\text{C}$ con una HR del $75\% \pm 5\%$, durante un período de tiempo mínimo de 6 semanas, preferentemente 3 meses, las concentraciones de productos de la degradación e impurezas no deseables respectivamente resultantes preferentemente de una degradación o descomposición del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) como tal es de como máximo un 1,0% en peso, preferiblemente como máximo un 0,8% en peso, de forma especialmente preferente como máximo un 0,6%, de forma todavía más preferente como máximo un 0,4%, de forma incluso más preferente como máximo un 0,2% en peso, de forma totalmente preferente como máximo un 0,1% en peso y en particular como máximo un 0,05% en peso, con respecto al contenido original del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica, es decir, su contenido antes de someter la forma de dosificación farmacéutica a almacenamiento.

30 Se ha comprobado que el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se puede descomponer por eliminación del grupo $-\text{NRCH}_3$, resultando en 6'-fluor-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohex-3-eno-1,1'-pirano[3,4-b]indol], que parece ser farmacológicamente inactivo. Preferentemente, después de almacenar la forma de dosificación farmacéutica a $40 \pm 2^\circ\text{C}$ con una HR del $75\% \pm 5\%$, o a $25 \pm 2^\circ\text{C}$ con una HR del $60\% \pm 5\%$, durante un período de tiempo mínimo de 6 semanas, preferentemente 3 meses, la concentración de 6'-fluor-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohex-3-eno-1,1'-pirano[3,4-b]indol] es de como máximo un 1,0% en peso, preferiblemente como máximo un 0,8% en peso, de forma especialmente preferente como máximo un 0,6%, de forma todavía más preferente como máximo un 0,4%, de forma incluso más preferente como máximo un 0,2% en peso, de forma totalmente preferente como máximo un 0,1% en peso y en particular como máximo un 0,05% en peso, con respecto al contenido original del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica, es decir, su contenido antes de someter la forma de dosificación farmacéutica a almacenamiento.

35 Un ensayo acelerado generalmente aceptado para determinar la estabilidad de un fármaco de acuerdo con las directrices de la ICH y la FDA se refiere al almacenamiento de una formulación farmacéutica que contiene el fármaco (por ejemplo en su recipiente y embalaje). De acuerdo con las directrices de la ICH, el llamado ensayo de almacenamiento acelerado para formulaciones farmacéuticas se debería realizar a $40 \pm 2^\circ\text{C}$ con una HR del $75\% \pm 5\%$ durante un período de tiempo mínimo de 6 meses. Además, el llamado ensayo de almacenamiento a largo plazo para formulaciones farmacéuticas se debería realizar a $25 \pm 2^\circ\text{C}$ con una HR no inferior al $60\% \pm 5\%$ durante un período de tiempo mínimo de 12 meses. Si se han cumplido todos los criterios de las condiciones de ensayo de almacenamiento acelerado y de ensayo de almacenamiento a largo plazo

durante el período de 6 meses, el ensayo de almacenamiento a largo plazo se puede acortar a 6 meses y los datos correspondientes se pueden doblar para obtener los datos estimados para el período de 12 meses.

5 Durante el almacenamiento se toman muestras de la formulación farmacéutica a intervalos de tiempo específicos y se analizan en cuanto a su contenido de fármaco, presencia de impurezas, perfil de liberación y en caso aplicable otros parámetros. De acuerdo con las directrices de la ICH, en todas las muestras la pureza del fármaco debería ser $\geq 98\%$, el contenido de fármaco debería ser del 95-105% (directriz de la FDA: 90-110%). Además, la formulación farmacéutica debería liberar $>80\%$ del fármaco en un plazo de 30 minutos.

10 En caso de pastillas y cápsulas que contienen menos de 50 mg de fármaco, además se debe realizar un ensayo de uniformidad de contenido con 10 formas de dosificación elegidas aleatoriamente. La formulación farmacéutica cumple los requisitos si ningún contenido individual está fuera de los límites del 85% al 115% del contenido medio. Si un contenido individual está fuera de estos límites, entonces se deben analizar otras 30 cápsulas. La preparación no cumple los requisitos del ensayo si más de 3 contenidos individuales están fuera de los límites del 85 al 115% del contenido medio, o si uno o más contenidos individuales están fuera de los límites del 75% al 125% del contenido medio.

15 En una realización preferente, después de almacenar la forma de dosificación farmacéutica durante 6 meses bajo condiciones de almacenamiento a largo plazo (25°C y una humedad relativa del 60%) en un recipiente de vidrio cerrado herméticamente, la degradación del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) no es superior al 2,0%, preferiblemente al 1,5%, de forma especialmente preferente al 1,0% y de forma totalmente preferente al 0,5%.

20 En otra realización preferente, después de almacenar la forma de dosificación farmacéutica durante 6 meses bajo condiciones de almacenamiento acelerado (40°C y una humedad relativa del 75%) en un recipiente de vidrio cerrado herméticamente, la degradación del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) no es superior al 4%, preferiblemente al 3%, de forma especialmente preferente al 2%, de forma todavía más preferente al 1% y de forma totalmente preferente al 0,5%.

25 Preferentemente, después de almacenar la forma de dosificación farmacéutica durante 6 meses bajo condiciones de almacenamiento a largo plazo (25°C y una humedad relativa del 60%), la forma de dosificación farmacéutica libera bajo condiciones *in vitro* en 900 ml de jugos gástricos artificiales, pH 1,2 y $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, después de 30 minutos de acuerdo con el método de paletas con plumada a 100 rpm al menos un 50% en peso, preferiblemente al menos un 60% en peso, de forma especialmente preferente al menos un 70% en peso y de forma totalmente preferente al menos un 80% en peso del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I), con respecto a la cantidad total del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) contenido originalmente en la forma de dosificación farmacéutica.

30 Preferentemente, después de almacenar la forma de dosificación farmacéutica durante 6 meses bajo condiciones de almacenamiento acelerado (40°C y una humedad relativa del 75%), la forma de dosificación farmacéutica libera, bajo condiciones *in vitro* en 900 ml de jugos gástricos artificiales, pH 1,2 y $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, después de 30 minutos de acuerdo con el método de paletas con plumada a 100 rpm, al menos un 50% en peso, preferiblemente al menos un 60% en peso, de forma especialmente preferente al menos un 70% en peso, y de forma totalmente preferente al menos un 80% en peso del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I), con respecto a la cantidad total del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) contenido originalmente en la forma de dosificación farmacéutica.

35 Las propiedades de absorción de un agente farmacológicamente activo mediante una forma de dosificación farmacéutica se pueden describir mediante los parámetros farmacocinéticos $C_{\text{máx}}$, $t_{\text{máx}}$ y AUC_{0-t} . La determinación de $C_{\text{máx}}$ y $t_{\text{máx}}$ y el cálculo de una AUC son bien conocidos por los especialistas y se describen, por ejemplo, en Bauer, Frömmling, Führer, "Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie", 6ª Edición (1999), y en Shargel, Wu-Pong, Yu, "Applied Biopharmaceuticals & Pharmacokinetics", 5ª Edición (2005).

40 Existen pruebas experimentales que indican que la AUC_{0-t} y la $C_{\text{máx}}$ del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) son proporcionales a la dosis.

45 Para los fines de la especificación, $C_{\text{máx}}$ es la concentración plasmática máxima del agente farmacológicamente activo alcanzada después de una única administración de la forma de dosificación farmacéutica.

Para los fines de la especificación, $t_{\text{máx}}$ es el tiempo necesario para alcanzar $C_{\text{máx}}$.

Para los fines de la especificación, AUC_{0-t} es el área bajo la curva desde una única administración hasta el tiempo t de la última muestra que contenía una concentración analíticamente cuantificable del agente farmacológicamente activo.

Para los fines de la especificación, AUC_{0-72h} es el área bajo la línea de base de la curva desde después de una única administración hasta 72 horas después.

5 Preferentemente, la relación $C_{m\acute{a}x}/dosis$ está dentro del intervalo de $0,01\ m^{-3}$ a $3,00\ m^{-3}$, preferiblemente dentro del intervalo de $0,02$ a $2,50\ m^{-3}$, de forma especialmente preferente dentro del intervalo de $0,04$ a $2,00\ m^{-3}$, y de forma totalmente preferente dentro del intervalo de $0,06$ a $1,69\ m^{-3}$. En una realización preferente, la relación $C_{m\acute{a}x}/dosis$ está dentro del intervalo de $0,40 \pm 0,35\ m^{-3}$, preferiblemente $0,40 \pm 0,30\ m^{-3}$, de forma especialmente preferente $0,40 \pm 0,25\ m^{-3}$, de forma todavía más preferente $0,40 \pm 0,20\ m^{-3}$, de forma incluso más preferente $0,40 \pm 0,15\ m^{-3}$, de forma totalmente preferente $0,40 \pm 0,10\ m^{-3}$ y en particular $0,40 \pm 0,05\ m^{-3}$.
 10 En otra realización preferente, la relación $C_{m\acute{a}x}/dosis$ está dentro del intervalo de $0,80 \pm 0,70\ m^{-3}$, preferiblemente $0,80 \pm 0,60\ m^{-3}$, de forma especialmente preferente $0,80 \pm 0,50\ m^{-3}$, de forma todavía más preferente $0,80 \pm 0,40\ m^{-3}$, de forma incluso más preferente $0,80 \pm 0,30\ m^{-3}$, de forma totalmente preferente $0,80 \pm 0,20\ m^{-3}$ y en particular $0,80 \pm 0,10\ m^{-3}$. En otra realización preferente, la relación $C_{m\acute{a}x}/dosis$ está dentro del intervalo de $1,20 \pm 1,05\ m^{-3}$, preferiblemente $1,20 \pm 0,90\ m^{-3}$, de forma especialmente preferente $1,20 \pm 0,75\ m^{-3}$, de forma todavía más preferente $1,20 \pm 0,60\ m^{-3}$, de forma incluso más preferente $1,20 \pm 0,45\ m^{-3}$, de forma totalmente preferente $1,20 \pm 0,30\ m^{-3}$ y en particular $1,20 \pm 0,15\ m^{-3}$.

20 Preferentemente, $t_{m\acute{a}x}$ está dentro del intervalo entre 15 minutos y 24 horas, preferiblemente dentro del intervalo entre 20 minutos y 20 horas, de forma especialmente preferente dentro del intervalo entre 0,5 y 16 horas, de forma totalmente preferente dentro del intervalo entre 1 y 12 horas, y en particular dentro del intervalo entre 2 y 10 horas. En una realización preferente, $t_{m\acute{a}x}$ está dentro del intervalo de $4 \pm 3,5$ horas, preferiblemente 4 ± 3 horas, de forma especialmente preferente $4 \pm 2,5$ horas, de forma todavía más preferente 4 ± 2 horas, de forma incluso más preferente $4 \pm 1,5$ horas, de forma totalmente preferente 4 ± 1 horas, y en particular $4 \pm 0,5$ horas. En otra realización preferente, $t_{m\acute{a}x}$ está dentro del intervalo de 8 ± 7 horas, preferiblemente 8 ± 6 horas, de forma especialmente preferente 8 ± 5 horas, de forma todavía más preferente 8 ± 4 horas, de forma incluso más preferente 8 ± 3 horas, de forma totalmente preferente 8 ± 2 horas, y en particular 8 ± 1 horas. En otra realización preferente, $t_{m\acute{a}x}$ está dentro del intervalo de 12 ± 11 horas, preferiblemente 12 ± 9 horas, de forma especialmente preferente 12 ± 7 horas, de forma todavía más preferente 12 ± 5 horas, de forma incluso más preferente 12 ± 3 horas, de forma totalmente preferente 12 ± 2 horas, y en particular 12 ± 1 horas.

30 Preferentemente, la relación $AUC_{0-t}/dosis$ está dentro del intervalo de $0,3$ a $20\ h/m^3$, preferiblemente dentro del intervalo de $0,4$ a $18\ h/m^3$, de forma especialmente preferente dentro del intervalo de $0,5$ a $16,5\ h/m^3$, y de forma totalmente preferente dentro del intervalo de $0,55$ a $12,5\ h/m^3$. En una realización preferente, la relación $AUC_{0-t} / dosis$ está dentro del intervalo de $3 \pm 2,5\ h/m^3$, preferiblemente $3 \pm 2\ h/m^3$, de forma especialmente preferente $3 \pm 1,5\ h/m^3$, de forma todavía más preferente $3 \pm 1\ h/m^3$, de forma incluso más preferente $3 \pm 0,75\ h/m^3$, de forma totalmente preferente $3 \pm 0,5\ h/m^3$, y en particular $3 \pm 0,25\ h/m^3$.
 35 En otra realización preferente, la relación $AUC_{0-t}/dosis$ está dentro del intervalo de $6 \pm 5\ h/m^3$, preferiblemente $6 \pm 4\ h/m^3$, de forma especialmente preferente $6 \pm 3\ h/m^3$, de forma todavía más preferente $6 \pm 2\ h/m^3$, de forma incluso más preferente $6 \pm 1,5\ h/m^3$, de forma totalmente preferente $6 \pm 1\ h/m^3$, y en particular $6 \pm 0,5\ h/m^3$. En otra realización preferente, la relación $AUC_{0-t}/dosis$ está dentro del intervalo de $9 \pm 8\ h/m^3$, preferiblemente $9 \pm 7\ h/m^3$, de forma especialmente preferente $9 \pm 5\ h/m^3$, de forma todavía más preferente $9 \pm 4\ h/m^3$, de forma incluso más preferente $9 \pm 3\ h/m^3$, de forma totalmente preferente $9 \pm 2\ h/m^3$, y en particular $9 \pm 1\ h/m^3$.

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es monolítica.

45 En otra forma de realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende un núcleo rodeado por un revestimiento o por un material de encapsulado. En una realización preferente, el núcleo es líquido y el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está disperso, preferentemente disuelto, en el líquido.

50 Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en forma de sistemas de suministro de fármaco auto(micro)emulsionante, soluciones sólidas, nanopartículas, complejos de ciclodextrina, liposomas, micelas, estados micronizados y/o amorfos.

En términos generales, las opciones para la formulación de fármacos poco solubles en agua incluyen formulaciones sólidas cristalinas, amorfas y lipídicas.

55 La velocidad de disolución del agente farmacológicamente activo de las formulaciones cristalinas se puede aumentar reduciendo el tamaño de partícula, incrementando así el área superficial para la disolución, por ejemplo mediante micronización convencional del agente farmacológicamente activo hasta tamaños de partícula de aproximadamente 2-5 μm . En algunos casos esto no es suficiente y se aplica tecnología de

nanocristales. Los nanocristales tienen un tamaño de partícula de 100-250 nm, que se puede obtener mediante molienda con bolas o mediante tecnología de gas denso o de fluido supercrítico.

5 Las soluciones sólidas proporcionan y mantienen el agente farmacológicamente activo en un estado amorfo inmovilizado en un polímero. Las soluciones amorfas pueden contener agentes tensioactivos y polímeros, proporcionando así actividad superficial durante la dispersión al entrar en contacto con agua. Las soluciones sólidas se pueden formar utilizando diversas tecnologías, como secado por pulverización y extrusión en fusión.

10 Pueden emplearse formulaciones lipídicas de diferentes características para dispersar y formar soluciones micelares, incluyendo soluciones simples y sistemas de suministro de fármacos autoemulsionantes (*self-emulsifying drug delivery systems* - SEDDS). Dependiendo de los excipientes, algunos requieren digestión (por ejemplo, líquidos oleaginosos simples), otros pueden ser absorbidos fácilmente sin digestión. Las formulaciones lipídicas están clasificadas de acuerdo con el sistema de clasificación de formulaciones lipídicas (*lipid formulation classification system* - LFCS) de la siguiente manera:

Excipientes en formulación	Contenido de formulación (% en peso)				
	Tipo I	Tipo II	Tipo IIIA	Tipo IIIB	Tipo IV
Aceite: triglicéridos o mezcla de monoglicéridos y diglicéridos	100	40-80	40-80	< 20	-
Tensioactivos insolubles en agua (HLB < 12)	-	20-60	-	-	0-20
Tensioactivos solubles en agua (HLB > 12)	-	-	20-42	20-50	30-80
Codisolvente hidrófilo	-	-	0-40	20-50	0-50

15 Otra opción es la formación de complejos de ciclodextrina donde el agente farmacológicamente activo está localizado en la cavidad de la ciclodextrina y de este modo está presente molecularmente en una forma más soluble en presencia de medios acuosos. El éxito de la instalación depende en gran medida de la calidad de las ciclodextrinas y de las propiedades fisicoquímicas y del tamaño del agente farmacológicamente activo.

20 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se puede considerar como un sistema de suministro de fármaco autoemulsionante (SEDDS).

25 Con este fin, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) preferentemente está incorporado en una formulación autoemulsionante. Un, así llamado, sistema de suministro de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) es un sistema de suministro de fármacos que utiliza una emulsión obtenida por medios químicos más que por medios mecánicos. Es decir, mediante una propiedad intrínseca de la formulación de fármaco, más que mediante un mezclado y una manipulación especiales. Dicha formulación se diluye en medios acuosos y resulta en una emulsión. Si el tamaño de gota medio es menor o igual a 50 nm, el sistema de suministro de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) se designa como sistema de suministro de fármacos automicroemulsionantes (*self-micro emulsifying drug delivery system* - SMEDDS). De acuerdo con el sistema de clasificación de formulaciones lipídicas, estas formulaciones se asignan típicamente al grupo de formulaciones de tipo III.

35 Un subgrupo preferente de SEDDS son las formulaciones oleosas autoemulsionantes (*self-emulsifying oily formulations* - SEOF). Las SEOF comprenden normalmente un aceite natural o sintético, agente tensioactivo y disolvente hidrófilo, y a veces codisolventes. La característica principal de las SEOF es su capacidad para formar emulsiones finas de aceite en agua o microemulsiones después de una agitación suave tras dilución mediante fases acuosas. Estas formulaciones se pueden dispersar en el lumen gastrointestinal para formar microemulsiones o emulsiones finas después de su dilución con fluidos gastrointestinales.

40 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en forma de una solución sólida, es decir, dispersada molecularmente en una matriz sólida. La solución sólida preferentemente comprende el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en una forma molecular dispersa y una matriz polimérica amorfa con una superficie específica comparativamente grande. El agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está presente preferentemente en una forma molecular dispersa, es decir, el compuesto está realmente disuelto y uniformemente disperso en la solución solidificada. El tamaño de partícula del compuesto no es microcristalino ni cristalino fino. El tamaño de partícula típico oscila preferentemente entre 0,1 y 1 µm.

45 En otra realización preferente, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se proporciona mediante una formulación nanotecnológica con un tamaño medio de nanopartícula preferentemente inferior a 1 µm. En una realización preferente, el agente farmacológicamente activo de

acuerdo con la fórmula general (I) se proporciona en forma nanonizada. En otra realización preferente, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se mezcla con nanopartículas, preferentemente seleccionadas entre nanopartículas orgánicas y nanopartículas inorgánicas, y por tanto es adsorbido en la superficie de dichas partículas.

- 5 Las nanopartículas orgánicas contienen preferentemente proteínas pequeñas que están presentes en forma de un racimo o un aglomerado de pequeñas proteínas, oligopéptidos o lípidos.

Las nanopartículas inorgánicas contienen preferentemente silicatos cristalinos. Estos silicatos son de origen mineral o silicatos artificiales, como metalosilicatos (por ejemplo zeolitas). En una realización preferente, las nanopartículas se modifican de modo que portan una carga electrostática. Las nanopartículas consisten preferiblemente en silicatos molidos de forma ultrafina y el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) preferiblemente está unido a la superficie microporosa de las nanopartículas.

Los especialistas en la técnica conocen la formación de nanopartículas. Un método consiste en producir nanopartículas coloidales como soportes para la liberación de fármacos orales mediante pulverización del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) bajo presión, a una temperatura definida, junto con un material de soporte adecuado como protamina, a través de toberas equipadas con filtros perforados, en torres muy refrigeradas. El resultado del enfriamiento rápido es una fase amorfa de nanopartículas. Otro método consiste en mezclar el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) con macromoléculas adecuadas en solución. Mediante la adición de compuestos hidrófobos se eliminan las moléculas de disolvente de la solución y se produce una desolvatación. Por ello se forman partículas minúsculas en las que está integrado el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I). También se puede añadir un reticulante a la solución para endurecer las nanopartículas formadas.

Para producir por ejemplo una nanopartícula lipídica sólida se puede utilizar el método de homogeneización a alta presión y enfriamiento por pulverización posterior. Preferentemente, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se disuelve en un disolvente adecuado o en forma de partículas submicrónicas. En caso aplicable también se pueden añadir a la solución un vehículo lipídico y un agente tensioactivo. Por último, también es posible añadir materiales de carga finos como fase exterior y como fluidificantes y otros agentes tensioactivos para rellenar la formulación obtenida por ejemplo en cápsulas, como cápsulas de gelatina dura.

- 30 En otra realización preferente, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se proporciona en forma de complejos (de inclusión) de ciclodextrina.

Las ciclodextrinas están compuestas por moléculas de azúcar que forman un anillo y normalmente incluyen 5 o más unidades de α -D-piranosido unidas en la posición 1-4. La cantidad normal de monómeros de azúcar conectados oscila entre 6 y 8 unidades. Una molécula de anillo de azúcar de seis miembros se denomina α -ciclodextrina. Una molécula de anillo de azúcar de siete miembros se denomina β -ciclodextrina y una molécula de anillo de azúcar de ocho miembros se denomina γ -ciclodextrina. La forma de estos compuestos es un toroide con las aberturas mayor y menor expuestas al disolvente. Debido a esta formación, la parte interior del toroide no es hidrófoba, pero es considerablemente menos hidrófila que el entorno acuoso y, en consecuencia, puede alojar moléculas hidrófobas. La parte exterior del toroide es suficientemente hidrófila para hacer que las ciclodextrinas sean solubles en agua.

La inclusión del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en ciclodextrinas modifica en gran medida las propiedades físicas y químicas. En la mayoría de los casos, el mecanismo de degradación controlada de estos complejos y la liberación del fármaco resultante se basan en un cambio del pH de soluciones acuosas, que conduce a la disociación de hidrógeno o enlaces iónicos entre las ciclodextrinas y las moléculas incluidas. Otros medios alternativos para la ruptura de los complejos aprovechan el calentamiento o la acción de enzimas capaces de disociar los enlaces α 1-4 entre los α -D-glicopiranosidos.

En otra realización preferente, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se proporciona en forma de liposomas. Los liposomas están compuestos preferiblemente por fosfolípidos y tienen preferiblemente forma esférica. La envoltura de esta forma consiste preferentemente en una estructura laminar o bicapa. Otro tipo de estructura de fosfolípidos consiste en una monocapa.

Los fosfolípidos comprenden moléculas con carácter anfífilo, es decir, las moléculas tienen una parte hidrófoba (lipófila) y una parte hidrófila (lipófoba). En presencia de agua, la parte hidrófila es atraída hacia el agua y forma una superficie frente al agua, mientras que la parte hidrófoba es repelida por el agua y forma una superficie lejos del agua. Por tanto, las moléculas anfífilas se disponen por sí mismas en uno de los tipos mencionados.

5 Las estructuras bicapa se disponen preferentemente en una forma esférica, cuya parte interior está llena de una solución acuosa. Este tipo se llama "liposoma". Las partes hidrófobas de las moléculas están enfrentadas entre sí en el centro de la capa y las partes hidrófilas de las moléculas están situadas frente a las moléculas de agua fuera del liposoma. La solución acuosa dentro del liposoma es la misma que fuera del liposoma. De este modo, los ingredientes disueltos en esta solución acuosa, por ejemplo los agentes farmacológicamente activos de acuerdo con la fórmula general (I), están dentro del liposoma. El diámetro normal de los liposomas oscila entre 25 nm y 1 µm. Los más pequeños (25 nm - 200 nm) están formados por una sola bicapa, mientras que los más grandes (200 nm - 1 µm) incluyen más envolturas bicapa una sobre otra.

10 Las estructuras monocapa también se disponen en formas esféricas. Debido al carácter anfífilo de las moléculas y la forma esférica de las estructuras monocapa, la parte interior de las estructuras esféricas está llena de/formada por las partes hidrófobas de las moléculas. Estos tipos se llaman micelas. Dentro de la estructura no hay disolvente. En una realización preferente, las partes interiores de las micelas contienen los agentes farmacológicamente activos de acuerdo con la fórmula general (I).

15 En otra realización preferente, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se proporciona en un estado micronizado. Mediante una técnica de micronización se pueden preparar partículas del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) con un diámetro a escala nanométrica. Estas partículas tienen una gran relación superficie-volumen.

20 La molienda y trituración es un método útil para obtener partículas a escala nanométrica. Técnicas sofisticadas para la micronización incluyen RESS (*rapid expansion of supercritical solutions* - expansión rápida de soluciones supercríticas), SAS (*supercritical anti solvent* - antidisolvente supercrítico) y PGSS (*particles from gas saturated solutions* - partículas de soluciones saturadas de gases).

25 El método RESS utiliza un fluido supercrítico donde se disuelve el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) bajo alta presión y temperatura, produciendo así una fase supercrítica homogénea. Después de expandir la solución a través de una boquilla se forman pequeñas partículas. Debido a la expansión al final de la boquilla, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) disuelto precipita en forma de cristales y encierra pequeñas cantidades del disolvente. El disolvente cambia del estado de fluido supercrítico al estado normal, preferentemente la fase gaseosa, y rompe los cristales de adentro hacia afuera. De este modo y debido al hecho de que los cristales chocan entre sí, se forman partículas con un diámetro a escala nanométrica.

30 En el método SAS, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se disuelve en un disolvente preferiblemente orgánico. A la solución se añade un fluido supercrítico a presión y se así fuerza también su disolución en el disolvente. En consecuencia, el volumen del sistema completo aumenta y la solubilidad del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) disminuye. Debido a esta disminución de la solubilidad, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) precipita y forma partículas de pequeño diámetro. El método PGSS es similar al método SAS. En este caso, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se funde y en la masa fundida se disuelve un fluido supercrítico. Debido a la expansión a través de una boquilla, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) precipita y forma partículas a escala nanométrica.

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene

- 40 - un agente tensioactivo no iónico (por ejemplo Cremophor[®] EL, Cremophor[®] RH 40, Cremophor[®] RH 60, succinato de d-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000, polisorbato 20, polisorbato 80, Solutol[®] HS 15, monooleato de sorbitano, poloxámero 407, Labrafil[®] M-1944CS, Labrafil[®] M-2125CS, Labrasol[®], Gelucire[®] 44/14, Softigen[®] 767, y monoésteres y diésteres de ácido graso de PEG 300, 400 o 1750); y/o
- 45 - un agente tensioactivo aniónico, como lauril sulfato de sodio (dodecil sulfato de sodio, por ejemplo Texapon[®] K12), cetil sulfato de sodio (por ejemplo Lanette E[®]), cetilestearil sulfato de sodio, estearil sulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio (docusato de sodio); y/o
- 50 - un lípido insoluble en agua (por ejemplo aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de menta, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soja hidrogenado, y triglicéridos de cadena media de aceite de coco y aceite de palma); y/o
- un líquido/semisólido orgánico (por ejemplo cera de abejas, d-alfa-tocoferol, ácido oleico, monoglicéridos y diglicéridos de cadena media); y/o
- una ciclodextrina (por ejemplo alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrinas, y sulfobutiléter-beta-ciclodextrina); y/o

- un fosfolípido (por ejemplo fosfatidilcolina de soja hidrogenada, diestearoilfosfatidil-glicerol, L-alfa-dimiristoilfosfatidilcolina, y L-alfa-dimiristoilfosfatidil-glicerol.

Preferentemente, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está dispersado molecularmente en una matriz.

- 5 En una realización preferente, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está dispersado molecularmente en una matriz no cristalina.

En otra realización preferente, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está dispersado molecularmente en una matriz no amorfa.

- 10 Preferentemente, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está distribuido homogéneamente en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención. Los contenidos de agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) de dos segmentos de la forma de dosificación farmacéutica con un volumen de $1,0 \text{ mm}^3$ cada uno preferiblemente se diferencian entre sí no más del $\pm 10\%$, de forma especialmente preferente no más del $\pm 7,5\%$, de forma todavía más preferente no más del $\pm 5,0\%$, de forma totalmente preferente no más del $2,5\%$ y en particular no más del $\pm 1,0\%$. Cuando la forma de dosificación farmacéutica está encapsulada o revestida con una película, dichos dos segmentos de la forma de dosificación farmacéutica con un volumen de $1,0 \text{ mm}^3$ cada uno consisten preferentemente en segmentos del núcleo, es decir, no contienen medio de encapsulado ni revestimiento de película, respectivamente.

- 20 Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se caracteriza por una distribución relativamente homogénea de la densidad. Preferentemente, las densidades de dos segmentos de la forma de dosificación farmacéutica con un volumen de $1,0 \text{ mm}^3$ cada uno se diferencian entre sí no más del $\pm 10\%$, de forma especialmente preferente no más del $\pm 7,5\%$, de forma todavía más preferente no más del $\pm 5,0\%$, de forma totalmente preferente no más del $2,5\%$ y en particular no más del $\pm 1,0\%$. Cuando la forma de dosificación farmacéutica está encapsulada, dichos dos segmentos de la forma de dosificación farmacéutica con un volumen de $1,0 \text{ mm}^3$ cada uno consisten preferentemente en segmentos del núcleo, es decir, no contienen medio de encapsulado ni revestimiento de película, respectivamente.

La forma de dosificación farmacéutica contiene además un agente tensioactivo.

- 30 Para los fines de la especificación, el concepto "agente tensioactivo" se refiere a cualquier compuesto que contenga al menos un grupo hidrófobo y al menos un grupo hidrófilo. Preferentemente, el agente tensioactivo contiene al menos un grupo hidrófobo terminal (cola) y al menos un grupo terminal hidrófilo (cabeza).

El grupo hidrófobo se selecciona preferentemente entre el grupo consistente en los grupos hidrocarburo, alquiléter, fluorocarburo y siloxano.

- 35 En una realización preferente, el agente tensioactivo contiene al menos un grupo alifático con al menos 3 átomos de carbono, de forma especialmente preferente al menos 4 átomos de carbono, de forma todavía más preferente al menos 6 átomos de carbono, de forma incluso más preferente de 6 a 30 átomos de carbono y de forma totalmente preferente de 8 a 24 átomos de carbono. El grupo alifático puede ser un grupo alifático saturado o insaturado, ramificado o no ramificado (lineal), terminal o interior.

- 40 Preferentemente, el agente tensioactivo contiene al menos un grupo derivable de un ácido graso saturado o insaturado o de un alcohol graso saturado o insaturado, consistiendo dicho grupo preferentemente en un grupo éter, éster de ácido carboxílico o éster de ácido sulfúrico. Preferiblemente, el ácido graso o alcohol graso saturado o insaturado incluye al menos 6 átomos de carbono, de forma especialmente preferente de 6 a 30 átomos de carbono y de forma totalmente preferente de 8 a 24 átomos de carbono.

- 45 En una realización preferente, el agente tensioactivo contiene al menos un grupo derivable de un ácido graso saturado o insaturado, preferiblemente un ácido graso C_8 a C_{30} , de forma especialmente preferente un ácido graso C_8 a C_{24} , y de forma totalmente preferente un ácido graso C_{12} a C_{22} . Ejemplos de ácidos grasos adecuados son los ácidos láurico, mirístico, palmítico, esteárico, araquídico, behénico, lignocérico, 12-hidroxiesteárico, oleico y ricinoleico.

- 50 En otra realización preferente, el agente tensioactivo contiene al menos un grupo derivable de un alcohol graso saturado o insaturado, preferiblemente un alcohol graso C_8 a C_{30} , de forma especialmente preferente un alcohol graso C_8 a C_{24} , y de forma totalmente preferente un alcohol graso C_{12} a C_{22} . Ejemplos de alcoholes grasos adecuados son alcohol cetílico, alcohol estearílico, 2-octildodecan-1-ol y 2-hexildecán-1-ol.

Preferentemente, el agente tensioactivo tiene un peso molecular de como máximo 20.000 g/mol , preferiblemente como máximo 15.000 g/mol , de forma especialmente preferente como máximo 10.000 g/mol ,

de forma todavía más preferente como máximo 5.000 g/mol, de forma incluso más preferente como máximo 4.000 g/mol, de forma totalmente preferente como máximo 3.000 g/mol, y en particular dentro del intervalo de 100 g/mol a 2.500 g/mol.

5 Preferentemente, el agente tensioactivo está contenido en una matriz donde el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está dispersado, preferentemente de forma molecular.

10 En una realización preferente, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) y el agente tensioactivo están distribuidos homogéneamente de forma íntima en una matriz, de modo que la matriz no contiene ningún segmento en el que el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está presente en ausencia del agente tensioactivo o en el que el agente tensioactivo está presente en ausencia del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I).

La forma de dosificación farmacéutica contiene un agente tensioactivo. En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica contiene una mezcla de dos o más agentes tensioactivos.

En una realización preferente, el agente tensioactivo actúa como un emulsionante de aceite/agua (O/W). En otra realización preferente, el agente tensioactivo actúa como un emulsionante de agua/aceite (W/O).

15 La forma de dosificación farmacéutica contiene un agente tensioactivo con un balance hidrófilo-lipófilo (*hydrophilic-lipophilic balance* - HLB) de al menos 10 o preferentemente al menos 11. De forma especialmente preferente, el balance hidrófilo-lipófilo (HLB) es de al menos 12 o al menos 13. De forma totalmente preferente, el balance hidrófilo-lipófilo (HLB) oscila entre 14 y 16.

20 En otra realización preferente, el balance hidrófilo-lipófilo (HLB) del agente tensioactivo es de al menos 27, preferiblemente al menos 29, de forma especialmente preferente al menos 31, de forma todavía más preferente al menos 33, de forma incluso más preferente al menos 35, de forma totalmente preferente al menos 37 y en particular al menos 39. Un agente tensioactivo especialmente preferente de este tipo es el lauril sulfato de sodio con un valor HLB de aproximadamente 40.

25 En una realización preferente, el valor HLB del agente tensioactivo está dentro del intervalo de 12 ± 2 , de forma especialmente preferente $12 \pm 1,5$, de forma totalmente preferente 12 ± 1 , y en particular $12 \pm 0,5$. En otra realización preferente el valor HLB del agente tensioactivo está dentro del intervalo de $14 \pm 3,5$, preferiblemente 14 ± 3 , de forma especialmente preferente $14 \pm 2,5$, de forma todavía más preferente 14 ± 2 , de forma incluso más preferente $14 \pm 1,5$, de forma totalmente preferente 14 ± 1 , y en particular $14 \pm 0,5$. En otra realización preferente el valor HLB del agente tensioactivo está dentro del intervalo de $15 \pm 3,5$, preferiblemente 15 ± 3 , de forma especialmente preferente $15 \pm 2,5$, de forma todavía más preferente 15 ± 2 , de forma incluso más preferente $15 \pm 1,5$, de forma totalmente preferente 15 ± 1 , y en particular $15 \pm 0,5$. En otra realización preferente el valor HLB del agente tensioactivo está dentro del intervalo de $16 \pm 3,5$, preferiblemente 16 ± 3 , de forma especialmente preferente $16 \pm 2,5$, de forma todavía más preferente 16 ± 2 , de forma incluso más preferente $16 \pm 1,5$, de forma totalmente preferente 16 ± 1 , y en particular $16 \pm 0,5$. En otra realización preferente el valor HLB del agente tensioactivo está dentro del intervalo de $18 \pm 3,5$, preferiblemente 18 ± 3 , de forma especialmente preferente $18 \pm 2,5$, de forma todavía más preferente 18 ± 2 , de forma incluso más preferente $18 \pm 1,5$, de forma totalmente preferente 18 ± 1 , y en particular $18 \pm 0,5$.

30 En otra realización preferente el valor HLB del agente tensioactivo está dentro del intervalo de $30 \pm 3,5$, preferiblemente 30 ± 3 , de forma especialmente preferente $30 \pm 2,5$, de forma todavía más preferente 30 ± 2 , de forma incluso más preferente $30 \pm 1,5$, de forma totalmente preferente 30 ± 1 , y en particular $30 \pm 0,5$. En otra realización preferente el valor HLB del agente tensioactivo está dentro del intervalo de $32 \pm 3,5$, preferiblemente 32 ± 3 , de forma especialmente preferente $32 \pm 2,5$, de forma todavía más preferente 32 ± 2 , de forma incluso más preferente $32 \pm 1,5$, de forma totalmente preferente 32 ± 1 , y en particular $32 \pm 0,5$. En otra realización preferente el valor HLB del agente tensioactivo está dentro del intervalo de $34 \pm 3,5$, preferiblemente 34 ± 3 , de forma especialmente preferente $34 \pm 2,5$, de forma todavía más preferente 34 ± 2 , de forma incluso más preferente $34 \pm 1,5$, de forma totalmente preferente 34 ± 1 , y en particular $34 \pm 0,5$. En otra realización preferente el valor HLB del agente tensioactivo está dentro del intervalo de $36 \pm 3,5$, preferiblemente 36 ± 3 , de forma especialmente preferente $36 \pm 2,5$, de forma todavía más preferente 36 ± 2 , de forma incluso más preferente $36 \pm 1,5$, de forma totalmente preferente 36 ± 1 , y en particular $36 \pm 0,5$. En otra realización preferente el valor HLB del agente tensioactivo está dentro del intervalo de $38 \pm 3,5$, preferiblemente 38 ± 3 , de forma especialmente preferente $38 \pm 2,5$, de forma todavía más preferente 38 ± 2 , de forma incluso más preferente $38 \pm 1,5$, de forma totalmente preferente 38 ± 1 , y en particular $38 \pm 0,5$. En otra realización preferente el valor HLB del agente tensioactivo está dentro del intervalo de $40 \pm 3,5$, preferiblemente 40 ± 3 , de forma especialmente preferente $40 \pm 2,5$, de forma todavía más preferente 40 ± 2 , de forma incluso más preferente $40 \pm 1,5$, de forma totalmente preferente 40 ± 1 , y en particular $40 \pm 0,5$.

El agente tensioactivo puede ser iónico, anfótero o no iónico.

Agentes tensioactivos anfóteros adecuados incluyen fosfolípidos, en particular lecitinas como lecitinas de soja.

5 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica contiene un agente tensioactivo iónico, en particular un agente tensioactivo aniónico.

Agentes tensioactivos aniónicos adecuados incluyen, de forma no limitativa, ésteres de ácido sulfúrico tales como lauril sulfato de sodio (dodecil sulfato de sodio, por ejemplo Texapon® K12), cetil sulfato de sodio (por ejemplo Lanette E®), cetilestearil sulfato de sodio, estearil sulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio (docusato sódico); y las sales potásicas o cálcicas correspondientes de los mismos.

10 Preferentemente, el agente tensioactivo aniónico tiene la fórmula general (II-a)



donde n es un número entero de 8 a 30, preferentemente de 10 a 24, de forma especialmente preferente de 12 a 18; y M se selecciona entre Li⁺, Na⁺, K⁺, NH₄⁺, 1/2 Mg²⁺ y 1/2 Ca²⁺.

15 Otros agentes tensioactivos aniónicos adecuados incluyen sales de ácido cólico, incluyendo glicolato de sodio (por ejemplo Konakion® MM, Cernevit®), taurocolato de sodio y las sales potásicas o amónicas correspondientes.

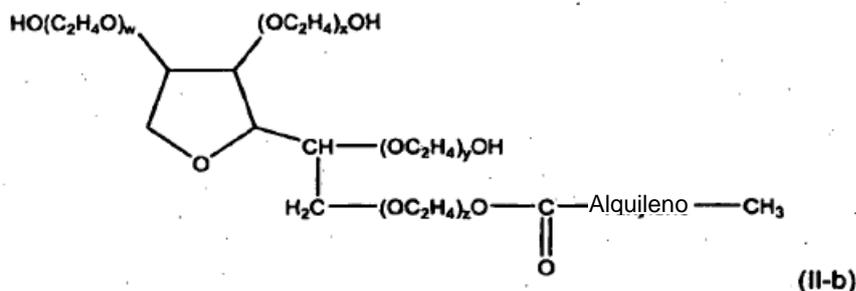
En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica contiene un agente tensioactivo no iónico. Agentes tensioactivos no iónicos adecuados incluyen, de forma no limitativa,

20 - alcoholes grasos que pueden ser lineales o ramificados, como alcohol cetílico, alcohol esterarílico, alcohol cetilestearílico, 2-octildodecan-1-ol y 2-hexildecan-1-ol;

- esteroides, como colesterol;

25 - ésteres parciales de ácido graso de sorbitano tales como monolaurato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, tristearato de sorbitano, monooleato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano y trioleato de sorbitano;

30 - ésteres parciales de ácido graso de polioxietilensorbitano (ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitano), preferentemente un monoéster de ácido graso de polioxietilensorbitano, un diéster de ácido graso de polioxietilensorbitano, o un triéster de ácido graso de polioxietilensorbitano; por ejemplo ésteres mono- y triáuricos, palmitílicos, estearílicos y oleílicos, como los del tipo conocido por el nombre de "polisorbato" y comercialmente disponibles bajo el nombre comercial "Tween" incluyendo Tween® 20 [monolaurato de polioxietileno(20)sorbitano], Tween® 21 [monolaurato de polioxietileno(4)sorbitano], Tween® 40 [monopalmitato de polioxietileno(20)sorbitano], Tween® 60 [monoestearato de polioxietileno(20)sorbitano], Tween® 65 [tristearato de polioxietileno(20)sorbitano], Tween® 80 [monooleato de polioxietileno(20)sorbitano], Tween 81 [monooleato de polioxietileno(5)sorbitano], y Tween® 85 [trioleato de polioxietileno(20)sorbitano]; preferentemente un monoéster de ácido graso de polioxietilensorbitano de acuerdo con la fórmula general (II-b)

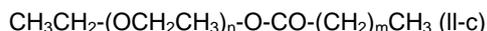


40 donde (w + x + y + z) está dentro del intervalo de 15 a 100, preferentemente de 16 a 80, de forma especialmente preferente de 17 a 60, de forma todavía más preferente de 18 a 40 y de forma totalmente preferente de 19 a 21; y el alquileno es un grupo alquileno opcionalmente insaturado que comprende de

ES 2 563 735 T3

6 a 30 átomos de carbono, de forma especialmente preferente de 8 a 24 átomos de carbono y de forma totalmente preferente de 10 a 16 átomos de carbono;

- 5 - ésteres de ácido graso de polioxietilenglicerol, como mezclas de mono-, di- y triésteres de glicerol y di- y monoésteres de macrogles con pesos moleculares dentro del intervalo de 200 a 4000 g/mol, por ejemplo caprilocaprato de macroglicérol, laurato de macroglicérol, cocoato de macroglicérol, linoleato de macroglicérol, monoestearato de macroglicérol-20-glicerol, caprilocaprato de macroglicérol-6-glicerol, oleato de macroglicérol; estearato de macroglicérol, hidroxistearato de macroglicérol (por ejemplo Cremophor® RH 40), y ricinoleato de macroglicérol (por ejemplo Cremophor® EL);
- 10 - ésteres de ácido graso de polioxietileno, teniendo el ácido graso preferentemente entre aproximadamente 8 y aproximadamente 18 átomos de carbono, por ejemplo oleato de macroglicérol, estearato de macroglicérol, 15-hidroxistearato de macroglicérol, ésteres de polioxietileno de ácido 12-hidroxistearílico, tales como los del tipo conocido y comercialmente disponible bajo el nombre comercial "Solutol HS 15"; preferentemente de acuerdo con la fórmula general (II-c)



- 15 donde n es un número entero de 6 a 500, preferentemente de 7 a 250, de forma especialmente preferente de 8 a 100, de forma todavía más preferente de 9 a 75, de forma aún más preferente de 10 a 50, de forma incluso más preferente de 11 a 30, de forma totalmente preferente de 12 a 25 y en particular de 13 a 20; y m es un número entero de 6 a 28, de forma especialmente preferente de 6 a 26, de forma todavía más preferente de 8 a 24, de forma aún más preferente de 10 a 22, de forma incluso más preferente de 12 a 20, de forma totalmente preferente de 14 a 18 y en particular 16;

- éteres de alcohol graso de polioxietileno, por ejemplo éter macroglicérolcetilestearílico, éter macroglicérolarílico, éter macroglicérololéílico, éter macroglicérolstearílico;
- copolímeros en bloque de polioxipropileno-polioxietileno (poloxámeros);
- 25 - ésteres de ácido graso de sacarosa, por ejemplo diestearato de sacarosa, dioleato de sacarosa, dipalmitato de sacarosa, monoestearato de sacarosa, monooleato de sacarosa, monopalmitato de sacarosa, monomiristato de sacarosa y monolaurato de sacarosa;
- ésteres de ácido graso de poliglicerol, por ejemplo oleato de poliglicerol;
- ésteres polioxietilénicos de succinato de alfa-tocoferilo, por ejemplo D-alfa-tocoferil-PEG-1000-succinato (TPGS);
- 30 - glicéridos poliglicolizados, como los de los tipos conocidos y comercialmente disponibles bajo los nombres comerciales "Gelucire 44/14", "Gelucire 50/13" y "Labrasol";
- productos de reacción de aceite de ricino natural o hidrogenado y óxido de etileno, como los diversos agentes tensioactivos líquidos conocidos y comercialmente disponibles bajo el nombre comercial "Cremophor"; y
- 35 - ésteres parciales de ácido graso de alcoholes multifuncionales, como ésteres de ácido graso de glicerol, por ejemplo los ésteres mono- y triláurico, palmitílico, estearílico y oleílico, por ejemplo monoestearato de glicerol, monooleato de glicerol, por ejemplo monooleato de glicerilo 40, conocido y comercialmente disponible bajo el nombre comercial "Peceol"; dibehenato de glicerol, diestearato de glicerol, monolinoleato de glicerol; monoestearato de etilenglicol, monopalmitoestearato de etilenglicol,
- 40 monoestearato de pentaeritritol.

Los agentes tensioactivos de esta clase especialmente preferentes que están incluidos en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención son agentes tensioactivos no iónicos con un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) de al menos 10, en particular agentes tensioactivos no iónicos con un valor HLB de al menos 12, más particularmente agentes tensioactivos no iónicos que tienen un valor HLB entre 14 y 16. Algunos ejemplos de este tipo de agentes tensioactivos son los agentes tensioactivos "Tween® 80" y "Solutol® HS 15" arriba mencionados.

El Solutol® HS-15 es una mezcla de polietilenglicol 660 12-hidroxistearato y polietilenglicol. Se trata de una pasta blanca a temperatura ambiente que se vuelve líquida a aproximadamente 30°C y un HLB de aproximadamente 15.

El Tween® 80 [monooleato de polioxietileno(20)sorbitano] es líquido a temperatura ambiente, tiene una viscosidad de 375-480 mPa·s y un HLB de aproximadamente 15.

- 5 En una realización preferente, el contenido del agente tensioactivo es de al menos un 0,001% en peso o al menos un 0,005% en peso, de forma especialmente preferente al menos un 0,01% en peso o al menos un 0,05% en peso, de forma todavía más preferente al menos un 0,1% en peso, al menos un 0,2% en peso, o al menos un 0,3% en peso, de forma aún más preferente al menos un 0,4% en peso, al menos un 0,5% en peso, o al menos un 0,6% en peso, y en particular al menos un 0,7% en peso, al menos un 0,8% en peso, al menos un 0,9% en peso, o al menos un 1,0% en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.
- 10 En otra realización preferente, en particular cuando la forma de dosificación farmacéutica contiene un núcleo encapsulado, el contenido del agente tensioactivo es de al menos un 10% en peso, de forma especialmente preferente al menos un 15% en peso, de forma todavía más preferente al menos un 20% en peso, de forma aún más preferente al menos un 25% en peso y en particular al menos un 30% en peso, basado en el peso total de la composición que forma el núcleo. En una realización preferente, el contenido del agente tensioactivo oscila preferentemente entre el 0,1% en peso y el 95% en peso, de forma especialmente preferente entre el 1% en peso y el 95% en peso, de forma todavía más preferente entre el 5% en peso y el 90% en peso, de forma aún más preferente entre el 10% en peso y el 80% en peso, de forma totalmente preferente entre el 20% en peso y el 70% en peso, y en particular entre el 30% en peso y el 75% en peso, basado en el peso total de la composición que forma el núcleo.
- 15
- 20 En otra realización preferente, en particular cuando la forma de dosificación farmacéutica consiste en una pastilla, el contenido del agente tensioactivo oscila preferentemente entre el 0,001% en peso y el 95% en peso, de forma especialmente preferente entre el 0,01% en peso y el 50% en peso, de forma todavía más preferente entre el 0,1% en peso y el 20% en peso, de forma aún más preferente entre el 0,15% en peso y el 15% en peso, de forma totalmente preferente entre el 0,20% en peso y el 10% en peso, y en particular entre el 0,25% en peso y el 5% en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación. En una realización preferente, el contenido del agente tensioactivo es de como máximo el 25% en peso, de forma especialmente preferente como máximo el 20% en peso, de forma todavía más preferente como máximo el 15% en peso, de forma incluso más preferente como máximo el 10% en peso, y en particular como máximo el 5% en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica. Si la forma de dosificación está revestida, la
- 25
- 30 indicación "% en peso" se refiere preferentemente al peso del agente tensioactivo por el peso total de la composición que forma el núcleo, es decir, la forma de dosificación farmacéutica sin su revestimiento.
- En una realización preferente, el contenido del agente tensioactivo está dentro del intervalo del $1,00 \pm 0,70\%$ en peso, preferiblemente del $1,00 \pm 0,60\%$ en peso, de forma especialmente preferente del $1,00 \pm 0,50\%$ en peso, de forma todavía más preferente del $1,00 \pm 0,40\%$ en peso, de forma incluso más preferente del $1,00 \pm 0,30\%$ en peso, de forma totalmente preferente del $1,00 \pm 0,20\%$ en peso, y en particular del $1,00 \pm 0,10\%$ en peso.
- 35

En la siguiente tabla se resumen realizaciones preferentes A¹ a A²⁰ de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención:

Realización	A ¹		A ²		A ³		A ⁴	
	Nat.	Contenido	Nat.	Contenido	Nat.	Contenido	Nat.	Contenido
Ingrediente								
Agente farmacológicamente activo de fórmula general (I)	Y ¹	0,04±0,035	Y ¹	0,04±0,025	Y ²	0,04±0,02	Y ³	0,04±0,01
Agente tensioactivo	Z ¹	2,75±2,50	Z ²	1,00±0,50	Z ³	1,00±0,20	Z ⁴	1,00±0,10
Realización	A ⁵		A ⁶		A ⁷		A ⁸	
Ingrediente								
Agente farmacológicamente activo de fórmula general (I)	Y ¹	0,32±0,30	Y ¹	0,32±0,25	Y ²	0,32±0,20	Y ³	0,32±0,10
Agente tensioactivo	Z ¹	2,75±2,50	Z ²	1,00±0,50	Z ³	1,00±0,20	Z ⁴	1,00±0,10
Realización	A ⁹		A ¹⁰		A ¹¹		A ¹²	
Ingrediente								
Agente farmacológicamente activo de fórmula general (I)	Y ¹	0,50±0,45	Y ¹	0,50±0,30	Y ²	0,50±0,20	Y ³	0,50±0,10
Agente tensioactivo	Z ¹	2,75±2,50	Z ²	1,00±0,50	Z ³	1,00±0,20	Z ⁴	1,00±0,10
Realización	A ¹³		A ¹⁴		A ¹⁵		A ¹⁶	
Ingrediente								
Agente farmacológicamente activo de fórmula general (I)	Y ¹	0,60±0,55	Y ¹	0,60±0,40	Y ²	0,60±0,20	Y ³	0,60±0,10
Agente tensioactivo	Z ¹	2,75±2,50	Z ²	1,00±0,50	Z ³	1,00±0,20	Z ⁴	1,00±0,10

donde

nat. se refiere a la naturaleza química del ingrediente;

contenido se refiere al contenido del ingrediente en % en peso con respecto al peso total del núcleo;

- 5 Y¹ representa el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo;
- Y² representa el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I') o una sal fisiológicamente aceptable del mismo;
- 10 Y³ representa (1r,4r)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro [ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, o (1r,4r)-6'-fluor-N-metil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo;
- Z¹ representa un agente tensioactivo con un valor HLB de al menos 10;
- Z² representa un agente tensioactivo no iónico con un valor HLB de al menos 30;
- 15 Z³ representa un agente tensioactivoaniónico seleccionado entre el grupo consistente en lauril sulfato de sodio (dodecil sulfato de sodio, por ejemploTexapon[®] K12), cetil sulfato de sodio (por ejemplo Lanette E[®]), cetilestearil sulfato de sodio, estearil sulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio (docusato de sodio), di-[2-etilhexil]-succinato; y las sales potásicas o cálcicas correspondientes de los mismos;
- Z⁴ representa lauril sulfato de sodio.

20 Por ejemplo, de acuerdo con la tabla arriba mostrada, la realización A⁹ se refiere a una forma de dosificación farmacéutica según la invención que contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en una cantidad del $0,50 \pm 0,45\%$ en peso y un agente tensioactivo que tiene un valor HLB de al menos 10 en una cantidad del $2,75 \pm 2,50\%$ en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación.

En una realización particularmente preferente,

- 25 - la forma de dosificación farmacéutica contiene un agente tensioactivo con un valor HLB de al menos 10 en una cantidad de al menos un 0,01% en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica; y/o
- la forma de dosificación farmacéutica contiene entre un 0,01% y un 95% del agente farmacológicamente activo (A); y/o
- la forma de dosificación farmacéutica tiene un peso entre 0,1 mg y 2.000 mg; y/o
- 30 - la forma de dosificación farmacéutica contiene un polímero con un peso molecular entre 1.000 g/mol y 15 millones de g/mol; y/o
- la forma de dosificación farmacéutica consiste en una pastilla; y/o
- la forma de dosificación farmacéutica se preparar por medio de granulación en húmedo o formación directa de pastillas; y/o
- 35 - la forma de dosificación farmacéutica contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en una dosis entre 10 µg y 50 µg o entre 300 µg y 500 µg; y/o
- la forma de dosificación farmacéutica proporciona una liberación inmediata del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) *in vitro* de acuerdo con Ph. Eur.; y/o
- $t_{m\acute{a}x}$ está dentro del intervalo de 0,5 a 16 horas; y/o
- la relación $AUC_{0-t}/dosis$ está dentro del intervalo de 0,5 a $16,5 \text{ h/m}^3$; y/o
- 40 - la relación $C_{m\acute{a}x}/dosis$ está dentro del intervalo de 0,06 a $1,69 \text{ m}^{-3}$.

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es una pastilla, pastilla masticable, chicle, pastilla revestida o polvo, opcionalmente relleno en una cápsula, pero de forma particularmente preferente una pastilla.

- En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está presente en forma multiparticulada, preferentemente en forma de una micropastilla, microcápsula, granulado o píldora, opcionalmente relleno en una cápsula o comprimido formando una pastilla.
- 5 En una realización especialmente preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es una pastilla, preferiblemente con un diámetro de $6 \pm 3,0$ mm, preferiblemente $6 \pm 2,5$ mm, de forma especialmente preferente $6 \pm 2,0$ mm, de forma todavía más preferente $6 \pm 1,5$ mm, de forma totalmente preferente $6 \pm 1,0$ mm, y en particular $6 \pm 0,5$ mm.
- 10 La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención puede contener excipientes farmacéuticos, incluyendo antiadherentes, aglutinantes, disgregantes, materiales de carga, diluyentes, fluidificantes, lubricantes y conservantes convencionales, conocidos por los expertos en la técnica.
- Un antiadherente adecuado que puede estar contenido en la forma de dosificación farmacéutica es estearato de magnesio. En una realización preferente, el contenido de antiadherente está dentro del intervalo entre el 0,001 y el 5,0% en peso.
- 15 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene además un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen, de forma no exclusiva, gelatina, celulosa, celulosa modificada como celulosa microcristalina, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa y polietilenglicol; la polivinilpirrolidona y/o la celulosa microcristalina son especialmente preferentes. En una realización preferente, el contenido de aglutinante está dentro del intervalo entre el 0,001 y el 30% en peso, de forma especialmente preferente entre el 0,1 y el 25% en peso.
- 20 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene además un material de carga y/o diluyente, preferentemente, pero no de forma exclusiva, seleccionado entre el grupo consistente en celulosa, difosfato de calcio, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol y carbonato de calcio. La celulosa microcristalina y la lactosa son especialmente preferentes. En una realización preferente, el contenido de material de relleno y/o diluyente está dentro del intervalo entre el 0,001 y el 90% en peso, de forma especialmente preferente entre el 0,1 y el 80% en peso, de forma totalmente preferente entre el 10 y el 75% en peso.
- 25 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene además un lubricante como estearato de magnesio, ácido esteárico y estearina. En una realización preferente, el contenido de lubricante está dentro del intervalo entre el 0,001 y el 5,0% en peso.
- 30 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene además un disgregante, como carboximetilcelulosa de sodio reticulada (croscarmelosa sódica), polivinilpirrolidona reticulada y glicolato de almidón sódico. En una realización preferente, el contenido del disgregante está dentro del intervalo del 0,001 al 5,0% en peso.
- 35 La forma de dosificación farmacéutica puede contener además al menos un conservante. Los conservantes adecuados incluyen, de forma no exclusiva, antioxidantes, como vitamina A, vitamina E, vitamina C, retinil palmitato y selenio; cisteína, metionina, ácido cítrico, citrato sódico, metilparabeno y propilparabeno.
- En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica contiene además un revestimiento, en particular un revestimiento basado en polímero, más particularmente un revestimiento basado en alcohol polivinílico, como los comercialmente disponibles bajo el nombre comercial "Opadry".
- 40 Preferentemente, el revestimiento protege la forma de dosificación farmacéutica frente a la humedad, pero se disuelve rápidamente en los jugos gástricos. Preferiblemente, la forma de dosificación revestida tiene un tiempo de desintegración de menos de 5 minutos en jugos gástricos, de forma especialmente preferente como máximo 4,5 minutos, de forma todavía más preferente como máximo 4 minutos, de forma aún más preferente como máximo 3,5 minutos, de forma incluso más preferente como máximo 3 minutos, de forma totalmente preferente como máximo 2,5 minutos y en particular como máximo 2 minutos.
- 45 Para la producción de las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, las diversas sustancias auxiliares sólidas y el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) preferiblemente se homogeneizan, se procesan por granulación en húmedo, en seco o en fusión para formar granulados, y se comprimen para formar pastillas. Alternativamente se producen mediante formación directa de pastillas a partir de las sustancias auxiliares y el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I).
- 50 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica se prepara por granulación en húmedo a partir de un fluido de granulación que contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I), en particular a partir de un fluido de granulación acuoso que contiene dicho agente

farmacológicamente activo y el agente tensioactivo. Preferentemente, el fluido de granulación resultante se pulveriza desde arriba o se pulveriza desde abajo sobre una formulación sólida que contiene al menos una sustancia auxiliar para producir gránulos compresibles, que opcionalmente se pueden mezclar con otras sustancias auxiliares antes de comprimirlos formando pastillas.

- 5 Otro aspecto de la invención se refiere a la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tal como se describe más arriba para su uso en el tratamiento del dolor.

- 10 Otro aspecto de la invención se refiere a un método para el tratamiento del dolor que consiste en administrar vía oral dos veces al día, una vez al día o con menos frecuencia la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención a un sujeto que la necesita.

Preferentemente, el dolor se selecciona entre dolor agudo, visceral, neuropático o crónico.

EJEMPLOS

Ejemplos proféticos:

- 15 Más abajo, en la Tabla 1, se proporcionan ejemplos proféticos de formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención. Sus composiciones se dan a modo de ejemplo y se debe entender que los ingredientes, la cantidad de los mismos y el procedimiento para obtener la forma de dosificación pueden variar.

- 20 Por ejemplo, los ingredientes de los siguientes ejemplos se pueden dividir en ingredientes intragranulares y extragranulares, así como ingredientes a partir de los cuales se forma una solución granulada con el fin de procesar las formas de dosificación mediante granulación en lecho fluidizado de acuerdo con el ejemplo inventivo 1; o las formas de dosificación se pueden procesar mediante un proceso alternativo, como granulación en seco o compresión directa.

Tabla 1

Ingredientes [mg]	PE-1	PE-2	PE-3	PE-4	PE-5	PE-6
Lactosa monohidrato	69,65	69,65	64,00	64,00	59,65	59,65
Avicel® (PH 101 o PH 102)	20,00	20,00	25,00	25,00	30,00	30,00
Croscarmelosa sódica	3,00	3,00	2,50	2,50	3,00	3,00
Compuesto (I'b)	0,60	0,60	0,30	0,30	0,60	0,60
Polivinilpirrolidona	5,00	5,00	5,50	5,50	5,00	5,00
Cetilestearyl sulfato de sodio	1,00	-	2,00	-	1,00	-
Diocilsulfosuccinato de sodio	-	1,00	-	2,00	-	1,00
Estearato de magnesio	0,75	0,75	0,70	0,70	0,75	0,75

- 25 Ejemplos no proféticos:

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención, pero no están concebidos para limitar el alcance de la misma.

Ejemplo 1:

- 30 Se produjeron formas de dosificación farmacéutica mediante granulación en lecho fluidizado de acuerdo con las siguientes composiciones:

Tabla 2

Ingredientes	Cont. (dosis 40 µg)		Cont. (dosis 600 µg)	
	% en peso	Cantidad por pastilla [mg]	% en peso	Cantidad por pastilla [mg]
<i>Intergranular</i>				
Monohidrato de lactosa (200 M)	50,21	50,21	49,65	49,65
Monohidrato de lactosa (100 M)	20,00	20,00	20,00	20,00
Avicel® PH101	10,00	10,00	10,00	10,00
Croscarmelosa sódica	1,50	1,50	1,50	1,50
<i>Solución de granulación</i>				

Ingredientes	Cont. (dosis 40 µg)		Cont. (dosis 600 µg)	
	% en peso	Cantidad por pastilla [mg]	% en peso	Cantidad por pastilla [mg]
Compuesto (I'b)	0,04	0,04	0,6	0,6
Polivinilpirrolidona	5,00	5,00	5,00	5,00
Lauril sulfato de sodio	1,00	1,00	1,00	1,00
Agua purificada	-	-	-	-
<i>Extragranular</i>				
Croscarmelosa sódica	1,50	1,50	1,50	1,50
Avicel® PH102	10,00	10,00	10,00	10,00
Estearato de magnesio	0,75	0,75	0,75	0,75

Los ingredientes Avicel® PH101 y Avicel® PH102 son celulosas microcristalinas con diferentes tamaños medios de partícula (50 y 100 micras). El agua purificada se utilizó como parte del fluido de granulación, pero se retiró durante el proceso de granulación.

5 Procedimiento general

- Para el proceso de granulación en lecho fluidificado, todos los ingredientes intergranulares [monohidrato de lactosa (200M y 100M), Avicel® PH101, croscarmelosa sódica] pesaron y se tamizaron a través de un tamiz de 710 micras en una cuba Pharmatech de 5 l. Después, el material se mezcló durante 10 minutos a 25 rpm utilizando una mezcladora Pharmatech. La solución de granulación se preparó resolviendo lauril sulfato de sodio en 600 g de agua depurada. Después se utilizaron 400 g de la solución correspondiente para disolver el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula (I') (1,1-(3-metilamino-3-fenilpentametileno)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol (trans)) y el aglutinante (polivinilpirrolidona) para formar una suspensión de fármaco. La suspensión de fármaco se pulverizó desde arriba sobre el material intragranular a una velocidad adecuada utilizando la máquina Diosnamilab para obtener gránulos compresibles. Los gránulos compresibles se añadieron después a los ingredientes extragranulares (croscarmelosa sódica, Avicel® PH102, estearato de magnesio) y se mezclaron. Después se llevó a cabo la compresión en pastillas en una máquina de compresión Manesty F3 de troquel simple utilizando una herramienta NCCP de 6,00 mm. Las pastillas se revistieron por medio del sistema de revestimiento basado en alcohol polivinílico OPADRY® AMB.
- 20 Para la dosificación de 50 µg, el contenido determinado del producto de descomposición 6'-fluor-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohex-3-eno-1,1'-pirano[3,4,b]indol] después de almacenamiento a 25°C y una HR del 60%, y después de almacenamiento a 40°C y una HR del 75%, era < 0,1% después de 6 meses.

Ejemplo2 (no correspondiente a la invención):

- 25 Se llevaron a cabo estudios clínicos para determinar la eficacia analgésica y la tolerabilidad de dosis simples del compuesto de acuerdo con la fórmula (I'b) (200 µg, 400 µg y 600 µg, basado en el contenido de la base libre; solución oral de hemicitrato del compuesto (I'b) en Macrogol 400) en comparación con las de la morfina (60 mg, forma de liberación controlada) y placebo en pacientes con dolor postoperatorio agudo después de cirugía ortopédica (bunionectomía).
- 30 Con este fin, 258 pacientes de ambos sexos fueron incluidos en grupos en un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado por placebo en grupos paralelos. Los grupos de tratamiento estaban bien equilibrados con respecto a la demografía y las características de la línea base, con un ligero desequilibrio en la línea base de dolor y etnicidad.
- 35 Después de la cirugía, todos los pacientes fueron tratados inicialmente con anestesia postoperatoria local a través de un bloqueo poplíteo. Debido a las cinéticas diferentes del compuesto de acuerdo con la fórmula (I'b) y la morfina, los pacientes fueron tratados con uno de los dos fármacos o con placebo en momentos ligeramente diferentes:
- 40 Una hora antes de interrumpir el bloqueo poplíteo, los pacientes fueron aleatorizados y a parte de ellos se les administró una dosis simple del compuesto de acuerdo con la fórmula (I'b) (200 µg, 400 µg o 600 µg) o placebo, mientras que los otros recibieron morfina o placebo 2 horas después de la interrupción del bloqueo poplíteo.
- 45 El parámetro final de la evaluación de la eficacia primaria fue la intensidad absoluta del dolor a lo largo de un periodo de 24 horas. La intensidad del dolor se midió utilizando una escala de valoración numérica (NRS - *numerical rating scale*) de 11 puntos. En cada momento se indicó a los pacientes que evaluaran la intensidad actual de su dolor en relación con una escala de valoración numérica de 11 puntos. Una puntuación de cero representaba ausencia de dolor y una puntuación de 10 representaba el peor dolor posible. Las evaluaciones

del dolor programadas que faltaban para los pacientes se imputaron a la última observación realizada (LOCF - *lastobservationcarried forward*). La Figura 1 muestra los promedios de los valores NRS resultantes a lo largo de un período de 24 horas.

5 La suma de las diferencias en la intensidad del dolor a lo largo de diferentes períodos de tiempo se analizó utilizando un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con factores para el tratamiento y el lugar y la puntuación de la línea base de la intensidad del dolor (utilizando la puntuación NPRS de intensidad del dolor). Únicamente se incluyeron sujetos para los que no faltaba la intensidad de dolor de la línea base. La Tabla 3 muestra un resumen de los análisis correspondientes al período de 2 a 10 horas. Los valores p resultantes están resumidos en la Tabla 4.

10 Tabla 3

	n	media MC	EE	media MC Δplacebo	EE	Valor p
Placebo	45	49,13	2,85			
Compuesto (l'b) 200 µg	52	46,05	2,78	-3,08	3,49	0,3776
Compuesto (l'b) 400 µg	47	35,28	2,81	-13,85	3,57	0,0001
Compuesto (l'b) 600 µg	55	35,15	2,67	-13,98	3,45	< 0,0001
Morfina, liberación controlada 60 mg	49	42,01	2,83	-7,12	3,54	0,0454

Media MC: medias de mínimos cuadrados; EE: error estadístico

Tabla 4

Valores p (suma de dif. de intensidad de dolor)	2-6 h	2-10 h	2-12 h	2-14 h	2-18 h	2-24 h
Compuesto (l'b) 200 µg	0,4514	0,3776	0,3387	0,3427	0,3205	0,2923
Compuesto (l'b) 400 µg	0,0009	0,0001	< 0,0001	0,0001	0,0005	0,0008
Compuesto (l'b) 600 µg	0,0009	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0001
Morfina, liberación controlada 60 mg	0,4664	0,0454	0,0084	0,0036	0,0014	0,0005

15

Por consiguiente, en el parámetro primario se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos que recibieron una dosis de 400 µg o 600 µg del compuesto (l'b) y los grupos de placebo. En cambio, no se observó ninguna diferencia significativa en el caso de los grupos que recibieron una dosis de 200 µg del compuesto (l'b).

20 Las Tablas 5 y 6 resumen los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAE(s) - *treatmentemergent adverse events*) experimentados por los cinco grupos de tratamiento.

Tabla 5

	Placebo	Comp. (l'b) 200 µg	Comp. (l'b) 400 µg	Comp. (l'b) 600 µg	Morfina 60 mg
Sujetos TEAE(s) (n(%))	32 (68,1)	37 (67,3)	38 (77,6)	48 (84,2)	46 (92,0)
Relacionados (n(%))	17 (36,2)	24 (43,6)	32 (65,3)	43 (75,4)	42 (84,0)
Graves (n(%))	1 (2,1)	0	0	0	0
Cantidad total TEAE (n)	74	75	125	198	144
Relacionados (n (%))	32 (43,2)	37 (49,3)	74 (59,2)	146 (73,7)	99 (68,8)
Sujetos con AAG	1 (2,1)	0	0	0	0
Fallecimientos	0	0	0	0	0

TEAE: acontecimiento adverso emergente del tratamiento; AAG: acontecimiento adverso grave

25

Tabla 6

	Placebo	Comp.(I'b) 200 µg	Comp.(I'b) 400 µg	Comp.(I'b) 600 µg	Morfina 60 mg
Náuseas	17,0	29,1	49,0	64,9	66,0
Vómitos	2,1	9,1	20,4	49,1	40,0
Mareos	6,4	20,0	22,4	26,3	24,0
Somnolencia	2,1	1,8	10,2	14,0	16,0
Aumento de ASAT	2,1	1,8	6,1	1,8	2,0
Sofocos	0	1,8	4,1	7,0	4,0
Prurito	0	0	6,1	3,5	2,0
Hiperhidrosis	0	0	0	5,3	6,0

100% = cantidad total de sujetos en el grupo de tratamiento correspondiente

ASAT: aspartatoaminotransferasa

- 5 A partir de las Tablas 5 y 6 es evidente que los cuatro tratamientos activos eran bien tolerados bajo estas circunstancias y que los acontecimientos adversos que aparecían con mayor frecuencia están en línea con lo esperable de los agonistas de los receptores opioides- μ . En el grupo de pacientes tratados con el compuesto (I'b), la incidencia de acontecimientos adversos aumentaba con la dosis, y en el caso de la dosis de 600 µg la incidencia de acontecimientos adversos era comparable a la del grupo de pacientes tratados con morfina.

10 **Ejemplo 3:**

Se llevaron a cabo estudios clínicos para determinar la biodisponibilidad de una formulación de pastilla que contiene el compuesto (I'b) en una dosis de 400 µg en comparación con una solución oral de hemicitrato del compuesto (I'b) (400 µg, 400 µg/ml solución oral) en una formulación de Macrogol 400 después de una administración oral simple. Veinticuatro sujetos varones blancos sanos fueron incluidos en un ensayo clínico aleatorizado, abierto, cruzado de tres vías en un solo centro. Los principales parámetros farmacocinéticos fueron AUC_{0-t} , AUC_{0-72h} y $C_{m\acute{a}x}$.

Los resultados se resumen en las Tablas 7 a 9.

Tabla 7

Parámetro farmacocinético	$t_{m\acute{a}x}$ [h]	$C_{m\acute{a}x}$ [pg/ml]	AUC_{0-72h} [h·pg/ml]	AUC_{0-t} [h·pg/ml]
400 µg/ml solución oral	6,00 (2,08; 6,00)	120 ± 45,9 (38,3%)	2861 ± 1251 (43,7%)	4148 ± 2773 (66,8%)
400 µg pastilla	6,00 (3,50; 10,0)	135 ± 52,5 (38,8%)	3066 ± 1225 (40,0%)	4501 ± 2658 (59,1%)

N = 22; la tabla presenta la media aritmética ± la desviación estándar (coeficiente de variación).

20

Tabla 8

Comparación pastillas/solución oral	$C_{m\acute{a}x}$	AUC_{0-72h}	AUC_{0-t}
400 µg pastilla/400 µg/ml solución oral	108% (101%-118%)	108% (102%-115%)	110% (103%-118%)

Tabla 9

	Nº total de sujetos (N)	Sujetos con TEAE(s)		TEAE(S)
		n	%	e
400 µg pastilla	23*	14	60,9	21
400 µg/ml solución oral	24	19	79,2	40

- 25 n: número de sujetos con al menos un TEAE (acontecimiento adverso emergente del tratamiento); %: proporción correspondiente de sujetos que experimentan TEAE(s); e: número de TEAE(s); *: 1 abandono debido a un acontecimiento adverso no relacionado.

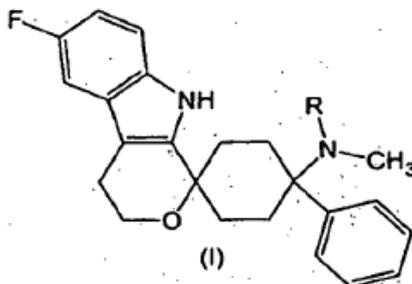
Así, la biodisponibilidad relativa de la pastilla de 400 µg y 400 µg/ml de solución oral basada en AUC_{0-72h} fue del 108%, con un 90% CI dentro del rango del 80% al 125% utilizado para evaluar la bioequivalencia.

La biodisponibilidad relativa de la pastilla de 400 µg y 400 µg/ml de solución oral basada en $C_{m\acute{a}x}$ también fue del 108%, con un 90% CI dentro del rango del 80% al 125% utilizado para evaluar la bioequivalencia.

- 30 Las administraciones de dosis orales simples de 400 µg del compuesto (I'b) fueron seguras y bien toleradas independientemente de la formulación galénica. No se produjo ningún acontecimiento adverso grave.

REIVINDICACIONES

1. Forma de dosificación farmacéutica para la administración oral dos veces al día, una vez al día o con menos frecuencia, que contiene un agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I)



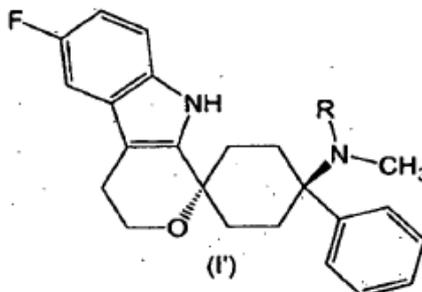
5

donde R es -H o -CH₃,

o una sal fisiológicamente aceptable del mismo,

y un agente tensioactivo, teniendo el agente tensioactivo un valor HLB de al menos 10.

2. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque es una pastilla.
- 10 3. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque que adicionalmente contiene uno o más excipientes farmacéuticos seleccionados entre el grupo consistente en antiadherentes, aglutinantes, disgregantes, materiales de carga, diluyentes, fluidificantes, lubricantes y conservantes.
- 15 4. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el contenido de agente tensioactivo es de al menos el 0,001% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.
5. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque se prepara mediante granulación en húmedo a partir de un fluido de granulación acuoso que contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) y el agente tensioactivo.
- 20 6. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el agente tensioactivo se selecciona entre el grupo consistente en ésteres de ácido graso de polioxietileno, ésteres parciales de ácido graso de polioxietileno-sorbitano y ésteres de ácido sulfúrico.
- 25 7. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) tiene una estereoquímica de acuerdo con la fórmula general (I')



donde R tiene el significado definido en la reivindicación 1.

- 30 8. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) es (1r,4r)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro [ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-

amina, (1r,4r)-6'-fluor-N-metil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

- 5
9. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque libera después de 30 minutos bajo condiciones *in vitro* en 900 ml de jugos gástricos artificiales, pH 1,2, al menos un 80% en peso del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I), basado en la cantidad total del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) contenido originalmente en la forma de dosificación.
- 10
10. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en una dosis de 10 µg a 50 µg o de 300 µg a 500 µg.
11. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento del dolor.
- 15
12. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 11, caracterizada porque el dolor se selecciona entre dolor agudo visceral, neuropático o crónico.

Figura 1

