(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 629 211**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/407 (2006.01)
A61P 21/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.02.2013** **PCT/EP2013/051979**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **08.08.2013** **WO13113857**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.02.2013** **E 13701807 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017** **EP 2809320**

(54) Título: **(1R,4R)-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 para el tratamiento de la fibromialgia y el síndrome de fatiga crónica**

(30) Prioridad:

03.02.2012 EP 12000743

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.08.2017

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

FROSCH, STEFANIE;
LINZ, KLAUS y
BLOMS-FUNKE, PETRA

(74) Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

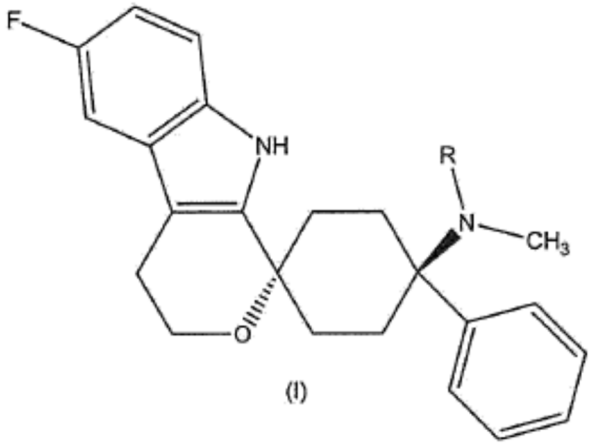
ES 2 629 211 T3

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

(1R,4R)-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 para el tratamiento de la fibromialgia y el síndrome de fatiga crónica

La invención se refiere al tratamiento de la fibromialgia y del síndrome de fatiga crónica mediante la administración de un compuesto farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I)



(I)

donde R es -H o CH_3, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos. El tratamiento es eficaz para tratar el dolor y la fatiga relacionados con la fibromialgia.

El síndrome fibromiálgico (SFM) es un trastorno con fatiga y dolor musculoesquelético generalizado crónico que, según estimaciones, afecta a un 2-4% de la población. El SFM se caracteriza por un aumento generalizado de la percepción de estímulos sensoriales. Los pacientes con SFM presentan anomalías en la percepción del dolor tanto en forma de alodinia (dolor con estimulación inocua) como en forma de hiperalgesia (sensibilidad aumentada frente a estímulos dolorosos). El síndrome, tal como se define en los criterios del American College of Rheumatology, implica la presencia de dolor durante más de 3 meses en los cuatro cuadrantes del cuerpo, así como a lo largo de la espina dorsal. Además, por palpación se provoca dolor en 11 de 18 "puntos sensibles". Además de la fatiga y el dolor muscular, muchos pacientes desarrollan habitualmente trastornos del sueño y afectivos (por ejemplo ansiedad, depresión). Los pacientes también muestran una mayor incidencia de síntomas relacionados con el estrés.

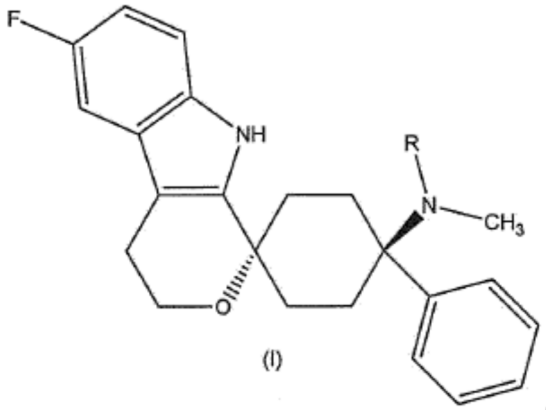
El síndrome de fatiga crónica (SFC) es un trastorno debilitante caracterizado por un gran cansancio o fatiga. Los pacientes con SFC pueden quedar exhaustos con tan solo un pequeño esfuerzo físico y, con frecuencia, deben tener un nivel de actividad sustancialmente más bajo que su capacidad antes de la aparición de la enfermedad. Además de la característica clave de la fatiga, los pacientes con SFC generalmente informan de diversos síntomas no específicos, incluyendo debilidad, dolores musculares, sueño excesivo, malestar, fiebre, dolor de garganta, ganglios linfáticos sensibles, problemas de memoria y/o concentración mental, insomnio y depresión. Como los pacientes con SFM, los pacientes con SFC sufren trastornos del sueño, sensibilidad localizada y problemas de dolor difuso y fatiga.

Debido a su sintomatología común, se cree que el SFM y el SFC están relacionados. Sin embargo, manifiestan síntomas fundamentales diferentes. Mientras que el dolor es el síntoma principal señalado por pacientes con SFM, la fatiga es el síntoma principal señalado por pacientes con SFC.

Un objeto de la invención es proporcionar compuestos farmacológicamente activos que sean útiles en el tratamiento de la fibromialgia y el síndrome de fatiga crónica y que tengan ventajas en comparación con la técnica anterior.

Este objeto se logra mediante la materia de las reivindicaciones.

La invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que comprende un compuesto farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I)



(I)

donde R es -H o $-CH_3$,

o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la fibromialgia o del síndrome de fatiga crónica.

Figura 1: muestra el efecto de la administración intravenosa de vehículo de hemicitrato de (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 en la actividad espontánea de neuronas del *locus coeruleus*.

Figura 2: muestra el efecto de la administración intravenosa de hemicitrato de (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 en la actividad espontánea de neuronas del *locus coeruleus*.

Figura 3: muestra una curva dosis-efecto que ilustra el efecto inhibidor del hemicitrato de (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 en la tasa de activación de neuronas del *locus coeruleus*.

Figura 4: muestra umbrales de retirada del músculo antes y después de inducir dolor muscular y después de tratamiento con hemicitrato de (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 vehículo.

Figura 5: muestra el análisis dosis-respuesta en relación a los efectos del hemicitrato de (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 en los umbrales de retirada del músculo en comparación con el vehículo.

Figura 6: muestra los umbrales de retirada de la pata antes y después de inducir dolor muscular y después de tratamiento con hemicitrato de (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 vehículo.

Figura 7: muestra el análisis dosis-respuesta en relación a los efectos del hemicitrato de (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 en los umbrales de retirada de la pata en comparación con el vehículo.

Para los objetivos de la especificación, la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica debe incluir condiciones y síntomas asociados a la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica, en particular dolor debido a fibromialgia y dolor debido al síndrome de fatiga crónica.

Cuando la forma de dosificación farmacéutica está prevista para el tratamiento de fibromialgia o de una enfermedad asociada a la fibromialgia, la fibromialgia se selecciona preferiblemente entre fibromiositis, fibrositis, miofibrositis, síndrome de dolor miofascial difuso, fibromialgia primaria, fibromialgia secundaria, síndrome de fibromialgia-fibromiositis, síndrome de fibromiositis-fibromialgia y reumatismo muscular.

Cuando la forma de dosificación farmacéutica está prevista para el tratamiento del síndrome de fatiga crónica o de una enfermedad asociada al síndrome de fatiga crónica, el síndrome de fatiga crónica se selecciona preferiblemente entre el síndrome de fatiga crónica y disfunción inmune, trastorno de fatiga crónica, síndrome de fatiga crónica-fibromialgia, encefalomielitis miálgica, síndrome de fatiga postviral, síndrome de tipo mononucleosis infecciosa crónica y enfermedad de Royal Free.

El compuesto farmacológicamente activo según la invención es conocido en la técnica anterior y puede administrarse vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intratecal, epidural, 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).

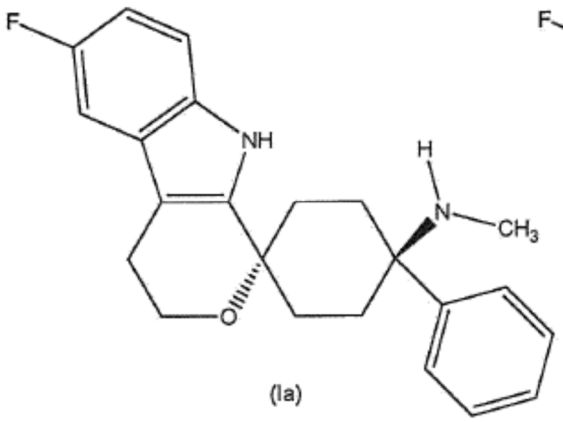
El documento WO 2008/040481 describe la alodinia. Sin embargo, la alodinia es una característica clínica de muchas enfermedades dolorosas, tales como neuropatías, síndrome de dolor regional complejo, neuralgia postherpética y migraña. Por tanto, la aparición de alodinia no indica fibromialgia o síndrome de fatiga crónica. Más bien, como la fibromialgia es un síndrome complejo, no es posible el diagnóstico exclusivamente en base

a la presencia de alodinia. El síntoma clave de los pacientes de fibromialgia es el dolor musculoesquelético. Los criterios diagnósticos propuestos por el American College of Rheumatology incluyen dolor generalizado junto con dolor por palpación en 11 o más de 18 puntos sensibles. Para un diagnóstico completo se deben tener en cuenta otros síntomas, como fatiga, trastornos afectivos y comportamiento de estrés incrementado.

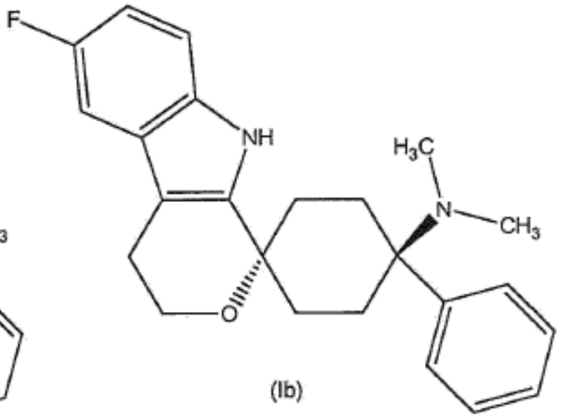
Las enfermedades con dolor musculoesquelético crónico siguen siendo en cierta medida refractarias al tratamiento con los analgésicos actualmente disponibles. El tratamiento del síndrome fibromiálgico y el síndrome de fatiga crónica necesita una terapia dirigida a diferentes síntomas, como el compuesto farmacológicamente activo de esta invención.

A no ser que se indique expresamente otra cosa, todas las dosis referentes al compuesto farmacológicamente activo de acuerdo con la invención se expresan preferiblemente como dosis equivalentes en peso basadas en la base libre.

El compuesto farmacológicamente activo de fórmula (I) se selecciona entre



(Ia)



(Ib)

en forma de base libre o de sal fisiológicamente aceptable de la misma.

La base libre de acuerdo con la fórmula general (Ia) se puede denominar sistemáticamente "1,1-(3-metilamino-3-fenilpentametilen)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol (trans)" 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", respectivamente.

La base libre de acuerdo con la fórmula general (Ib) se puede denominar sistemáticamente "1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol (trans)" o "(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.

La definición del compuesto farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) tal como se utiliza aquí incluye (1R,4R)-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 de ésta y estereoisómeros de la misma, en cualquier forma posible, incluyendo en particular solvatos y polimorfos, sales, en particular sales de adición de ácido, y solvatos y polimorfos correspondientes.

El compuesto farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) puede estar presente en forma de base libre o en forma de una sal de adición de ácido, pudiendo utilizarse cualquier ácido adecuado capaz de forma una sal de adición de este tipo.

La conversión del compuesto farmacológicamente activo según la fórmula general (I) en una sal de adición correspondiente, por ejemplo por reacción con un ácido adecuado, se puede realizar de forma bien conocida 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 formación de sal se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente, por ejemplo dietil éter, diisopropil éter, acetatos de alquilo, acetona y/o 2-butanona. Además, el trimetilclorosilano en solución acuosa también es adecuado para la preparación de clorhidratos.

El compuesto farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, en una cantidad que es terapéuticamente eficaz con respecto a una administración diaria de la forma de dosificación farmacéutica en el tratamiento de la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica. 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 de si la forma de dosificación farmacéutica está diseñada para una liberación inmediata o retardada.

En una realización preferente, el compuesto farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad tal que una única administración de la forma de dosificación farmacéutica no conduce a un efecto analgésico, es decir, el compuesto farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad que es subterapéutica con respecto a una única administración de la forma de dosificación farmacéutica. No obstante, preferiblemente, una administración de la forma de dosificación farmacéutica una o dos veces al día conduce a un efecto analgésico, a más tardar el quinto día, de forma especialmente preferente a más tardar el cuarto día y de forma todavía más preferente a mas tardar el tercer día de la administración una vez al día.

En una realización preferente, el contenido del compuesto farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es de como máximo un 95% en peso, de forma especialmente preferente como máximo un 50% en peso, de forma aún más preferente como máximo un 25% en peso, de forma todavía más preferente como máximo un 10% en peso, de forma incluso más preferente como máximo un 5% en peso, de forma totalmente preferente como máximo un 1,0% en peso y en particular como máximo un 0,5% en peso.

En otra realización preferente, el contenido del compuesto farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es de al menos un 0,001% en peso, de forma especialmente preferente al menos un 0,005% en peso, de forma aún más preferente al menos un 0,01% en peso, de forma todavía más 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.

A no ser que se indique explícitamente otra cosa, en el sentido de la presente invención, la indicación "% en peso" quiere decir 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 encapsulación que no contienen nada del compuesto farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) y rodea un núcleo que a su vez contiene la cantidad total del compuesto farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I), la indicación "% en peso" quiere decir peso del ingrediente respectivo por peso total de la composición que forma dicho núcleo.

Cuando la forma de dosificación farmacéutica está encapsulada o revestida con una película, el compuesto farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) preferiblemente está distribuido de forma homogénea en el núcleo de la forma de dosificación farmacéutica. Preferiblemente, el medio de encapsulación o el revestimiento de película no contienen nada del compuesto farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I).

Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada una vez o dos veces al día.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está adaptada preferiblemente para ser administrada una vez al día y contiene el compuesto farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en una dosis preferentemente entre 10 µg y 190 µg, o entre 150 µg y 800 µg o 1.000 µg, o más de 190 µg.

En una realización preferente, la dosis del compuesto farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está preferiblemente en el intervalo de 10 µg a 180 µg, preferentemente en el intervalo de 12,5 µg a 150 µg, de forma especialmente preferente en el intervalo de 15 µg a 120 µg, de forma aún más preferente en el intervalo de 17,5 µg a 100 µg, de forma todavía más preferente en el intervalo de 20 µg a 90 µg, de forma totalmente preferente en el intervalo de 25 µg a 80 µg, y en particular en el intervalo de 30 µg a 75 µg.

En otra realización preferente, la forma de dosificación de acuerdo con la invención contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en una dosis de 150 µg a 800 µg, preferiblemente de más de 190 µg a 800 µg, de forma especialmente preferente de más de 190 µg a 1.000 µg o 1.100 µg.

En una realización preferente, la dosis del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está preferiblemente en el intervalo de 200 µg a 800 µg o 1.000 µg, preferentemente en el intervalo de 210 µg a 750 µg, de forma especialmente preferente en el intervalo de 220 µg a 700 µg, de forma aún más preferente en el intervalo de 230 µg a 650 µg, de forma todavía más preferente en el intervalo de 240 µg a 600 µg, y de forma totalmente preferente en el intervalo de 250 µg a 550 µg.

En una realización preferente, la dosis del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está en el intervalo de 200 µg a 600 µg. En una realización preferente, la dosis del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está en el intervalo de 300 µg a 500 µg.

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está adaptada para ser administrada vía oral. Algunas vías de administración alternativas adecuadas de la forma de

dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención incluyen, de forma no exclusiva, la administración vía vaginal y rectal.

Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está prevista para ser administrada una vez al día.

Para los objetivos de la especificación, "administración una vez al día" (sid, OD) 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 subsiguiente 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.

Los expertos son plenamente conscientes de que los regímenes de administración "una vez al día" se puede realizar administrando una sola forma de dosificación farmacéutica que contiene la cantidad completa del compuesto farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) a administrar en un momento en particular o, alternativamente, administrando múltiples unidades de dosis, es decir, dos, tres o más unidades de dosis, conteniendo la suma de estas múltiples unidades de dosis la cantidad total del compuesto farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) a administrar en dicho momento en particular, estando adaptadas las unidades de dosis individuales para ser administradas simultáneamente o para ser administradas en un breve período de tiempo, por ejemplo en un plazo de 5, 10 o 15 minutos.

Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona una liberación inmediata del compuesto farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I). La forma de dosificación farmacéutica está diseñada específicamente para proporcionar una liberación inmediata del compuesto farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) *in vitro* de 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 preferiblemente después de que dicho revestimiento se haya disuelto.

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

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

Aditivos y/o sustancias auxiliares adecuados para los compuestos de acuerdo con la invención en el proceso para la preparación de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención son aquellas sustancias de la técnica anterior conocidas por los expertos para obtener formulaciones galénicas. La selección de estas sustancias auxiliares y de la cantidad a emplear de las mismas depende de si la forma de dosificación farmacéutica se debe administrar vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal o local. Las formas de dosificación farmacéutica en forma de pastillas, pastillas masticables, pastillas revestidas, cápsulas, gránulos, gotas, jugos o jarabes son adecuadas para la administración vía oral y las soluciones, suspensiones, formulaciones secas fácilmente reconstituibles y *sprays* son adecuados para la administración vía parenteral, tópica y por inhalación. Otra posibilidad son supositorios para su uso rectal.

Ejemplos de sustancias auxiliares y aditivos para las formas de administración vía oral son agentes disgregantes, lubricantes, aglutinantes, materiales de carga, agentes de desmoldeo, opcionalmente disolventes, aromatizantes, azúcares, en particular agentes de soporte, diluyentes, colorantes, antioxidantes, etc. Para los supositorios, entre otras cosas, se pueden utilizar ceras y ésteres de ácidos grasos, y para las formas de administración vía parenteral se pueden utilizar sustancias vehículo, conservantes, agentes auxiliares de suspensión, etc.

Las sustancias auxiliares pueden ser, por ejemplo, agua, etanol, 2-propanol, glicerol, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, melaza, almidón, almidón modificado, gelatina, sorbitol, inositol, manitol, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, goma laca, alcohol cetílico, polivinilpirrolidona, parafinas, ceras, gomas naturales y sintéticas, goma acacia, alginatos, dextrano, ácidos grasos saturados e insaturados, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de glicerol, laurilsulfato de sodio, aceites comestibles, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de soja, lecitina, lactato de sodio, polioxietilen y polioxipropilen ésteres de ácido graso, sorbitano ésteres de ácido graso, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tánico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, óxido de magnesio, óxido de zinc, dióxido de silicio, óxido de titanio, dióxido de titanio, sulfato de magnesio, sulfato de zinc, sulfato de calcio, potasa, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, bromuro de potasio, yoduro de potasio, talco, caolín, pectina, crospovidona, agar y bentonita.

Las formulaciones farmacéuticas y composiciones farmacéuticas se preparan con ayuda de medios, dispositivos, métodos y procesos bien conocidos en la técnica anterior de la formulación farmacéutica, tal como se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", ed. A. R. Gennaro, 17 ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), en particular parte 8, capítulos 76 a 93.

Así, por ejemplo, para una forma de dosificación farmacéutica sólida, tal como una pastilla, el compuesto farmacológicamente activo o una de sus sales fisiológicamente aceptables se pueden granular con un soporte farmacéutico, por ejemplo constituyentes de pastillas convencionales, como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas farmacéuticamente aceptables, y diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición sólida que comprende un compuesto de acuerdo con la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una distribución homogénea. Distribución homogénea tal como se entiende aquí significa que el compuesto activo está distribuido uniformemente en toda la composición, de modo que ésta se puede dividir fácilmente en formas de dosis unitarias, tales como pastillas, píldoras o cápsulas, que tienen la misma actividad. La composición sólida se divide después en formas de dosis unitaria. Las pastillas o píldoras de la formulación farmacéutica de acuerdo con la invención o de las composiciones de acuerdo con la invención también se pueden revestir o componer de otro modo para proporcionar una forma de dosificación de liberación retardada. Composiciones de revestimiento adecuadas son, entre otras, ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como laca, alcohol cetílico y/o acetato de celulosa.

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona un compuesto farmacológicamente activo según la fórmula general (I) en forma de sistemas de administración de fármacos auto(micro)emulsionantes, soluciones sólidas, nanopartículas, complejos de ciclodextrinas, liposomas, micelas, estados micronizados y/o amorfos.

En términos generales, las opciones para la formulación de fármacos poco solubles en agua incluyen formulaciones en sólidos cristalinos, amorfas y en lípidos.

La tasa de disolución del compuesto farmacológicamente activo a partir de las formulaciones cristalinas se puede aumentar reduciendo el tamaño de partícula, aumentando así el área superficial para la disolución, por ejemplo por micronización convencional del compuesto farmacológicamente activo a 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 pueden obtener por molienda con bolas o tecnología de gases densos.

Las soluciones sólidas proporcionan el compuesto 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.

Es posible utilizar formulaciones en lípidos que presentan diferentes características para dispersar y formar soluciones micelares, incluyendo soluciones simples y sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (*self-emulsifying drug delivery systems* - SEDDS). Dependiendo de los excipientes, algunos requieren digestión (por ejemplo líquidos oleosos simples), otros pueden ser absorbidos fácilmente sin digestión.

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

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

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

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica contiene además un agente tensioactivo. Preferiblemente, el agente tensioactivo está contenido en una matriz en la que está dispersado, preferiblemente de forma molecular, el compuesto farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I).

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

Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica contiene un agente tensioactivo con un balance hidrófilo-lipófilo (*hidrophilic-lipophilic balance* - HLB) de al menos 10 o 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) está en el intervalo entre 14 y 16.

Preferiblemente, el balance hidrófilo-lipófilo (HLB) del agente tensioactivo es de como máximo 30, de forma especialmente preferente como máximo 28, de forma aún más preferente como máximo 26, de forma todavía más preferente como máximo 24, de forma incluso más preferente como máximo 22, de forma totalmente preferente como máximo 20 y en particular como máximo 18.

En otra realización preferente, el balance hidrófilo-lipófilo (HLB) del agente tensioactivo es de al menos 27, de forma especialmente preferente al menos 29, de forma aún más 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.

En una realización preferente, el valor HLB del agente tensioactivo está en el intervalo de 10 ± 3,5, de forma especialmente preferente 10 ± 3, de forma aún más preferente 10 ± 2,5, de forma todavía más preferente 10 ± 2, de forma incluso más preferente 10 ± 1,5, de forma totalmente preferente 10 ± 1, y en particular 10 ± 0,5. En otra realización preferente, el valor HLB del agente tensioactivo está en el intervalo de 12 ± 3,5, de forma especialmente preferente 12 ± 3, de forma aún más preferente 12 ± 2,5, de forma todavía más preferente 12 ± 2, de forma incluso más preferente 12 ± 1,5, de forma totalmente preferente 12 ± 1, y en particular 12 ± 0,5. En otra realización preferente más, el valor HLB del agente tensioactivo está en el intervalo de 14 ± 3,5, de forma especialmente preferente 14 ± 3, de forma aún más preferente 14 ± 2,5, de forma todavía más preferente 14 ± 2, de forma incluso más preferente 14 ± 1,5, de forma totalmente preferente 14 ± 1, y en particular 14 ± 0,5. En otra realización preferente, el valor HLB del agente tensioactivo está en el intervalo de 15 ± 3,5, de forma especialmente preferente 15 ± 3, de forma aún más preferente 15 ± 2,5, de forma todavía más preferente 15 ± 2, de forma incluso más preferente 15 ± 1,5, de forma totalmente preferente 15 ± 1, y en particular 15 ± 0,5. En otra realización preferente más, el valor HLB del agente tensioactivo está en el intervalo de 16 ± 3,5, de forma especialmente preferente 16 ± 3, de forma aún más preferente 16 ± 2,5, de forma todavía más preferente 16 ± 2, de forma incluso más preferente 16 ± 1,5, de forma totalmente preferente 16 ± 1, y en particular 16 ± 0,5. En otra realización preferente, el valor HLB del agente tensioactivo está en el intervalo de 18 ± 3,5, de forma especialmente preferente 18 ± 3, de forma aún más preferente 18 ± 2,5, de forma todavía más preferente 18 ± 2, de forma incluso más preferente 18± 1,5, de forma totalmente preferente 18 ± 1, y en particular 18 ± 0,5.

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

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

Los agentes tensioactivos aniónicos incluyen, de forma no exclusiva, ésteres de ácido sulfúrico, tales como laurilsulfato de sodio (dodecilsulfato de sodio, por ejemplo Texapon® K12), cetilsulfato de sodio (por ejemplo Lanette E®), cetilestearil-sulfato de sodio, estearilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio (docusato sódico); y correspondientes sales de potasio o calcio de los mismos.

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

$$C_nH_{2n+1}O\text{-}SO_3^- M^+ \text{ (II-a)},$$

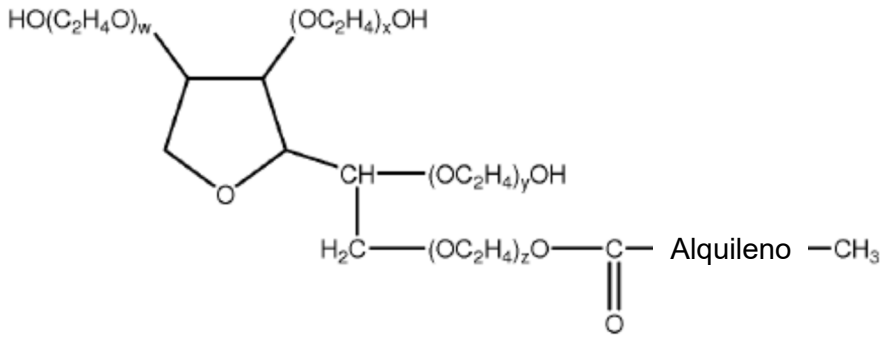
donde n es un número entero de 8 a 30, preferiblemente de 10 a 24, de forma especialmente preferente de 12 a 18; y M se selecciona entre Li^+, Na^+, K^+, NH_4^+ 1/2 Mg^{2+} y 1/2 Ca^{2+}.

Otros agentes tensioactivos aniónicos adecuados incluyen sales de ácido cólico, incluyendo glicocolato de sodio (por ejemplo Konakion® MM, Cernevit®), taurocolato de sodio y sus sales de potasio o amonio correspondientes.

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

- alcoholes grasos lineales o ramificados, tales como alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol cetilestearílico, 2-octildodecan-1-ol y 2-hexildecan-1-ol;
- esteroles, como colesterol;
- sorbitano ésteres parciales de ácido graso, como monolaurato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, triestearato de sorbitano, monooleato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano y trioleato de sorbitano;
- polioxitelien-sorbitano ésteres parciales de ácido graso (polioxietileno-sorbitano ésteres de ácido graso), preferiblemente un monoéster de ácido graso de polioxietileno sorbitano, un diéster de ácido graso de polioxietileno sorbitano, o un triéster de ácido graso de polioxietileno sorbitano; por ejemplo mono- y tri-lauril, palmitil, estearil y oleil ésteres, como los del tipo conocido bajo el nombre "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 polioxietilen(20)sorbitano], Tween®60 [monoestearato de polioxietilen(20)sorbitano], Tween®65 [triestearato de polioxietilen(20)sorbitano], Tween®80 [monooleato de polioxietilen(20)sorbitano], Tween81 [monooleato de polioxietilen(5)sorbitano], y Tween®85 [trioleato de

polioxietilen(20)sorbitano]; preferiblemente un monoéster de ácido graso de polioxietilen-sorbitano de acuerdo con la fórmula general (II-b)



(II-b)

donde (w + x + y + z) está en el intervalo de 15 a 100, preferiblemente de 16 a 80, de forma especialmente preferente de 17 a 60, de forma incluso 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 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;

- polioxietilenglicerol ésteres de ácido graso, como mezclas de mono-, di- y triésteres de glicerol y di- y monoésteres de macrogoles con pesos moleculares en el intervalo de 200 a 4.000 g/mol, por ejemplo macrogolglicerolcaprilocaprato, macrogolglicerol-laurato, macrogolglicerolococoato, macrogolglicerol-linoleato, macrogol-20-glicerolmonostearato, macrogol-6-glicerolcaprilocaprato, macrogolglicerololeato; macrogolglicerolestearato, macrogolglicerol-hidroxiestearato (por ejemplo Cremophor® RH 40) y macrogolglicerol-rizinoleato (por ejemplo Cremophor® EL);
- polioxietilen ésteres de ácido graso, teniendo el ácido graso preferiblemente entre aproximadamente 8 y aproximadamente 18 átomos de carbono, por ejemplo macrogololeato, macrogolestearato, macrogol-15-hidroxiestearato, polioxietilen ésteres de ácido 12-hidroxiesteárico, tales como el tipo conocido y comercialmente disponible bajo el nombre comercial "Solutol HS 145"; preferiblemente de acuerdo con la fórmula general (II-c)

$$CH_3CH_2\text{-}(OCH_2CH_3)_n\text{-}O\text{-}CO\text{-}(CH_2)_mCH_3 \qquad \text{(II-C)}$$

donde n es un número entero de 6 a 500, preferiblemente de 7 a 250, de forma especialmente preferente de 8 a 100, de forma aún más preferente de 9 a 75, de forma todavía 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 donde m es un número entero de 6 a 28, de forma especialmente preferente de 6 a 26, de forma aún más preferente de 8 a 24, de forma todavía 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 de 16;

- polioxietilen éteres de alcohol graso, por ejemplo éter macrogolcetilestearílico, éter macrogolarílico, éter macrogololeílico, éter macrogolestearílico;
- copolímeros en bloque de polioxipropileno-polioxietileno (poloxámeros);
- ésteres de sacarosa de ácido graso; 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;
- poliglicerol ésteres de ácido graso, por ejemplo poliglicerololeato;
- polioxietilen ésteres de alfa-tocoferil succinato, por ejemplo D-alfa-tocoferil-PEG-1000-succinato (TPGS);
- glicéridos poliglicolizados, tales como los tipos conocidos y comercialmente disponibles bajo los nombres comerciales "Gelucire 44/14", "Gelucire 50/13" y "Labrasol";
- productos de reacción de un aceite de ricino hidrogenado y óxido de etileno, tales como los diversos agentes tensioactivos líquidos conocidos y comercialmente disponibles bajo el nombre comercial "Cremophor"; y
- ésteres de ácido graso parcial de alcoholes multifuncionales, tales como glicerol ésteres de ácido graso, por ejemplo ésteres mono- y tri-laurílicos, palmitílicos, estearílicos y oleílicos, 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, monoestearato de pentaeritritol.

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 aún 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 todavía 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.

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 15% en peso, de forma todavía más preferente al menos un 20% en peso, de forma incluso 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 incluso 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.

En una realización particularmente preferente,

- la forma de dosificación farmacéutica está prevista para ser administrada a un mamífero, preferiblemente a un humano, de forma especialmente preferente a un humano hembra; y/o
- la forma de dosificación farmacéutica está prevista para ser administrada a un adulto (es decir, a un humano de 18 años de edad o más), preferiblemente a un paciente geriátrico (es decir, a un humano de al menos 65 años de edad, o al menos 70, o al menos 75 o al menos 80 años); y/o
- la fibromialgia se selecciona entre fibromiositis, fibrositis, miofibrositis, síndrome de dolor miofascial difuso, fibromialgia primaria, fibromialgia secundaria, síndrome de fibromialgia-fibromiositis, síndrome de fibromiositis-fibromialgia y reumatismo muscular.

En otra realización preferente,

- la forma de dosificación farmacéutica contiene el compuesto farmacológicamente activo en una cantidad de más de 190 µg y/o
- la forma de dosificación farmacéutica está prevista para ser administrada dos veces al día.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para tratar la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica, que incluye la administración de una cantidad farmacológicamente eficaz del compuesto farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, preferiblemente la administración vía oral de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, a un sujeto que lo necesite.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención, pero deben ser interpretados como limitativos de su alcance.

Ejemplo 1:

Los pacientes que sufren fibromialgia informan sobre un aumento de la incidencia del estrés. Está demostrado que una exposición a un estrés agudo puede aumentar la actividad de descarga y la liberación de norepinefrina desde las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* (LC). El LC contiene el mayor agregado de neuronas noradrenérgicas en el cerebro de los mamíferos. Una exposición crónica al estrés puede alterar la respuesta de las neuronas del LC a una exposición post-estrés. Es de esperar que un compuesto capaz de inhibir la actividad de descarga dentro del LC sea apropiado para tratar síntomas relacionados con el estrés.

El hemicitrato de (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 provocó un efecto inhibidor en la actividad espontánea de las neuronas del LC en ratas después de un tratamiento agudo. La inhibición era completa y el valor ED_{50} estimado a partir de las curvas de dosis-efecto fue de 8,08 ± 0,87 µg/kg i.v. (dosis acumulativa).

Método:

Todos los experimentos se llevaron a cabo con ratas Sprague-Dawley albinas macho con un peso de 265-313 g. Los animales se mantuvieron bajo condiciones de laboratorio estándar (21ºC, ciclo de 12 h de luz/oscuridad, luces encendidas a las 8:00 AM, alimento y agua *ad libitum*). Se hicieron todos los esfuerzos para minimizar el sufrimiento de los animales y para utilizar el menor número posible de animales. Los procedimientos de uso de animales fueron conforme a las Normas Éticas Europeas (86/609-CEE) y la ley española (RD1201/2005) para el cuidado y uso de animales de laboratorio. Los protocolos experimentales fueron revisados y aprobados por el Comité para la Experimentación Animal de la Universidad de Cádiz y cumplían las Directrices Éticas de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor.

Las ratas fueron anestesiadas con hidrato de cloral (400 mg/kg i.p.); a continuación se insertó una cánula en la tráquea y la vena yugular derecha se canuló para inyecciones i.v. sistémicas de anestésico y fármacos. Se administraron dosis complementarias de anestésico para prevenir cualquier reacción nociceptiva a los pellizcos de la pata trasera. La temperatura corporal se mantuvo a 37ºC con una almohadilla calentadora. La rata se

colocó en un marco estereotáxico con la cabeza en un ángulo de 15º con respecto al plano horizontal (nariz hacia abajo). Para aproximarse al *locus coeruleus*, se expuso el cráneo y se perforó un agujero (aproximadamente 3 mm de diámetro) para la inserción del electrodo de registro a 1,1 mm de distancia lateral con respecto a la línea media y 3,7 mm de distancia posterior con respecto a la fontanela lambdoidea sobre el cerebelo. La duramadre sobre el cerebelo se retiró con cuidado.

Para estudiar el efecto agudo del hemicitrato de (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 en las neuronas del *locus coeruleus in vivo*, se realizaron curvas dosis-efecto para el hemicitrato de (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. Se inyectó a intervalos de 2 minutos, en dosis crecientes, hasta alcanzar un efecto máximo. Además se estudió el papel posible del vehículo utilizado para disolver el hemicitrato de (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 en la actividad de las neuronas del *locus coeruleus*. Con este fin se siguió el mismo protocolo utilizado para estudiar el efecto del hemicitrato de (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.

Registro electrofisiológico de las neuronas del locus coeruleus in vivo:

El electrodo de registro era una micropipeta de vidrio de un único cuerpo Omegadot rellena de una solución al 2% de Pontamine Sky Blue en acetato de sodio al 0,5% y recortada a un diámetro de punta de 1 - 2,5 µm. La señal extracelular del electrodo se amplificó, se discriminó y se controló en un osciloscopio y también con un control de audio. En un PC se introdujeron puntas discriminadas y se procesaron utilizando un *software* informático (interfaz CED micro 1401 y *software* Spike2, Cambridge Electronic Design, Reino Unido). Se encontraron neuronas del *locus coeruleus* 5,5 - 6,0 mm por debajo de la superficie de la duramadre, justo en posición ventral con respecto a una zona de silencio relativo (correspondiente al ventrículo IV), y en posición medial con respecto a neuronas del núcleo mesencefálico del nervio craneal V (que se podía activar mediante depresión de la mandíbula). Las neuronas del *locus coeruleus* fueron identificadas con criterios estándar, incluyendo: potencial de acción de larga duración (> 2 ms); disparo espontáneo a un ritmo regular; tasa de disparos lenta; y puntas características con una forma de onda positiva-negativa de larga duración. La tasa de disparos basal se registró al menos 2 minutos antes de cualquier administración de fármaco. En cada animal solo se estudió farmacológicamente una célula noradrenérgica del *locus coeruleus*.

Tabla 1: Esquema de administración de hemicitrato de (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

Volumen de administración (ml/kg)	**Solución**	**Dosis acumulativa (µg/kg)***
0,25	Solución 1 (8,75 µg/kg)	2,1875
0,25		4,3750
0,5		8,7500
0,25	Solución 2 (35,00 µg/kg)	17,5000
0,25		26,2500
0,25		35,0000

* las dosis se expresan con un número decimal en la Figura 2 y en la Tabla 2.

Este esquema de administración también se siguió para estudiar el efecto del vehículo para el hemicitrato de (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.

Datos y análisis estadísticos:

La tasa de frecuencia se expresó en hercios (Hz) y los cambios en la tasa de disparos como porcentajes de la tasa de disparos de línea base (definida como 0%). Las curvas dosis-concentración-efecto se analizaron para el mejor ajuste no lineal para una ecuación de tres parámetros logística: $E = E_{máx} [A]^n / (ED_{50}^n + [A]^n)$, en la que [A] es la dosis i.v. de hemicitrato de (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 y E es el efecto en la tasa de disparos inducida por A; $E_{máx}$ es el cambio de porcentaje máximo en dosis "infinita" (100%); ED_{50} es la dosis efectiva para provocar un 50% de $E_{máx}$; n es el factor de pendiente de la curva dosis-respuesta. Los datos experimentales se analizaron utilizando el programa informático Graphd Prism (v. 3.0; GraphPad Software, Inc.). La significación estadística se evaluó con un análisis de variancia (ANOVA) con medidas repetidas unidireccionales para estudiar el efecto de los compuestos en la tasa de disparos espontáneos. Para analizar la tasa de disparos antes y después de la administración del fármaco se utilizó una prueba t de Student desapareada. El nivel de significación se consideró como $p < 0,05$. Los datos se indican como media ± EEM.

Resultados:

a) Efecto de la administración aguda del vehículo en la actividad de las neuronas del locus coeruleus (Paso 1):

La administración del vehículo no modificó la actividad espontánea de las neuronas del *locus coeruleus* ($F_{(4,29)} = 1,24$, $p > 0,05$, ANOVA con medidas repetidas unidireccionales; n = 5; Figura 1).

La Figura 1 muestra el efecto de la administración intravenosa de vehículo de hemicitrato de (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 en la actividad espontánea de las neuronas del *locus coeruleus*. Los símbolos representan media ± EEM. Obsérvese que el vehículo de hemicitrato de (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 no modificó la actividad espontánea. La línea de puntos horizontal representa la actividad unitaria de la línea base.

b) Efecto de la administración aguda de hemicitrato de (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 en la actividad de disparo de las neuronas del locus coeruleus (Paso 2):

La administración de hemicitrato de (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 redujo la actividad espontánea de las neuronas del *locus coeruleus* de forma dosis-dependiente ($F_{(4,29)}$ = 3,75, p > 0,0001, ANOVA con medidas repetidas unidireccionales; n = 5; Figura 2, Figura 3, Tabla 2). En todas las células analizadas se logró una inhibición completa, y el valor ED_{50} medio estimado a partir de las curvas dosis-efecto fue de 8,08 ± 0,87 µg/kg i.v. (dosis acumulativa; n = 5).

La Figura 2 muestra el efecto de la administración intravenosa de hemicitrato de (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 en la actividad espontánea de las neuronas del *locus coeruleus*. Los símbolos representan la media ± EEM. La línea de puntos horizontal representa la actividad unitaria de la línea base.

Tabla 2: Efecto de dosis acumulativas de hemicitrato de (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 (= "fármaco") en la actividad espontánea de neuronas del *locus coeruleus*. Los datos se expresan como frecuencia (Hz) media ± EEM y como porcentaje de reducción de la tasa de disparos basal

Dosis de fármaco (µg/kg)	**Frecuencia (Hz)**	**% de tasa de disparos de línea de base**
0	1,76 ± 0,17	
2,2	1,39 ± 0,10	-13,48 ± 1,82
4,4	1,25 ± 0,13	-28,36 ± 4,62
8,8	9,92 ± 0,14	-49,19 ± 4,91
17,5	0,33 ± 0,14	-82,33 ± 5,70
26,3	0,06 ± 0,06	-97,64 ± 2,36
35,0	0,00 ± 0,00	-100,00 ± 0,00

La Figura 3 muestra una curva dosis-efecto que ilustra el efecto inhibidor del hemicitrato de (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 en la tasa de activación de las neuronas del *locus coeruleus*. Los símbolos representan media ± EEM del porcentaje de reducción de la tasa de disparos basal. El eje horizontal representa las dosis acumulativas de hemicitrato de (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 administradas vía i.v. a intervalos de 2 minutos.

Conclusión:

Los resultados experimentales arriba mostrados indican que el hemicitrato de (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 provocaba un efecto inhibidor en la actividad espontánea de neuronas del *locus coeruleus* en el tratamiento agudo. La inhibición lograda por el hemicitrato de (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 era completa y el valor ED_{50} estimado a partir de las curvas dosis-efecto fue de 8,08 ± 0,87 µg/kg i.v. (dosis acumulativa).

Ejemplo 2:

El dolor musculoesquelético es el sello distintivo de la fibromialgia. K. A. Sluka ha desarrollado un modelo que tiene una mayor validez aparente para el dolor de origen musculoesquelético en humanos.

Este modelo se caracteriza por una hiperalgesia de músculo robusto (primaria) y cutánea (secundaria) inducida mediante inyecciones de ácido intramusculares repetidas.

Método:

Procedimientos experimentales:

Los experimentos se llevaron a cabo en ratas Spraghe-Dawley adultas con un peso de 250 - 350 g alojadas en jaulas de plástico transparente con acceso libre a alimento y agua, en un ciclo de 12 h de luz/oscuridad. Todos los procedimientos experimentales fueron aprobados por el Animal Care and Use Committee (Comité para el Cuidado y Uso de Animales) de la Universidad de Iowa.

Dolor muscular no inflamatorio:

Todas las ratas fueron anestesiadas con 2%-3% isoflurano. En el músculo gastrocnemio izquierdo se inyectaron 100 µl de solución salina pH 4,0, con una separación de 5 días. Veinticuatro horas después de la segunda inyección se solución salina ácida se midieron los umbrales de retirada mecánica de la pata y el músculo.

Test de comportamiento: umbral de retirada mecánica del músculo:

Las ratas se aclimataron al espacio durante 20 minutos. Las ratas se acostumbraron durante 2 días, 2 veces al día durante 5 minutos, a un guante de jardinero. Para analizar los umbrales de retirada del músculo, la rata se introdujo en un guante de jardinero y el gastrocnemio se apretó con un aparato de pinza hasta la retirada de la pata trasera. Este procedimiento se repitió tres veces y se obtuvo la media para obtener un umbral de retirada del músculo.

Test de comportamiento: umbral de retirada mecánica de la pata:

Las ratas se aclimataron al espacio durante 20 minutos y a las jaulas de plástico transparente de ensayo sobre suelo de malla metálica elevado durante 15 minutos durante 2 días antes del test. Para analizar los umbrales de retirada mecánica de la pata se aplicaron filamentos de von Frey calibrados con fuerzas de flexión entre 1 y 210 nM tanto a la pata ipsilateral como a la pata contralateral. Cada filamento se aplicó durante aproximadamente 1 s, suficientemente para doblar los filamentos. Cada filamento se aplicó dos veces y una respuesta positiva era una retirada. Una vez obtenida una respuesta positiva se probaron el filamento por encima y el filamento por debajo del filamento que había provocado la respuesta positiva. La confirmación del umbral de retirada se estableció si se producía una retirada positiva del filamento de arriba y no se producía ninguna retirada del filamento de abajo. La fuerza de retirada más baja que produjo una retirada se registró como el umbral. Una disminución del umbral de retirada mecánica de la pata se interpreta como una hiperalgesia cutánea de la pata.

Efectos del hemicitrato de (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 en los comportamientos del dolor en un modelo animal de dolor muscular no inflamatorio:

Se analizaron los efectos de cuatro dosis de hemicitrato de (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 (1, 3, 10, 30 µg/kg) y vehículo (10% DMSO/ 5% Cremophor EL/ 85% solución de glucosa al 5%) en el modelo de dolor muscular no inflamatorio. Veinticuatro horas después de la inducción del modelo se midieron los umbrales de retirada de la pata y el músculo. Una vez establecida una reducción en los umbrales de retirada, a las ratas se les inyectó una de las dosis del compuesto hemicitrato de (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 el vehículo vía intraperitoneal. Se analizaron los umbrales de retirada de las ratas 15 minutos, 30 minutos, 1 hora o 2 horas después del fármaco. Después del experimento se extrajo sangre mediante punción directa del corazón y se recogió en tubos de litio-heparina. La sangre se centrifugó a 2.375 g durante 10 minutos a 4ºC y el plasma se recogió y conservó a -20ºC.

Análisis estadísticos:

Se utilizaron grupos de 8 ratas para cada dosis, excepto para la dosis de 3 µg/kg de hemicitrato de (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, en la que se utilizaron 7 ratas.

Mediante ANOVA con medidas repetidas se compararon las diferencias entre el tiempo de los umbrales de retirada con el tiempo y entre grupos. En ensayos post-hoc se compararon diferencias entre grupos con una prueba de Tukey. El cambio total en los umbrales de retirada de la pata o el músculo se calculó como el área bajo la curva (ipsilateralmente) para crear un análisis dosis-respuesta. Mediante ANOVA unidireccional seguida por una prueba de Tukey post-hoc se examinaron diferencias entre grupos en períodos de tiempo individuales y por área. $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Los datos se presentan como las medias más EEM.

Resultados:

Umbrales de retirada del músculo:

Veinticuatro horas después de la segunda inyección de solución salina ácida, los umbrales de retirada de la pata habían disminuido significativamente en todos los grupos, bilateralmente (Figura 4). Había una diferencia significativa entre grupos después del tratamiento con el fármaco o el vehículo, tanto ipsilateral como contralateralmente. La dosis máxima de hemicitrato de (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 era significativamente más alta que el vehículo 30 minutos, 1 hora y 2 horas después de la administración ipsilateral, y 30 minutos y 1 hora después de la administración contralateral.

La Figura 4 muestra los umbrales de retirada del músculo antes y después de la inducción de dolor muscular y después del tratamiento con hemicitrato de (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 vehículo. Cada punto del gráfico representa la media ± el error estándar de la media (EEM); número de animales por grupo = 7-8 (* p < 0,05).

Al analizar las relaciones dosis-respuesta, los umbrales de retirada aumentaron en el grupo de 30 µg/kg de hemicitrato de (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 en comparación con el vehículo, 1 µg/kg y 3 µg/kg de hemicitrato de (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 (Figura 5).

La Figura 5 muestra análisis dosis-respuesta con respecto a los efectos del hemicitrato de (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 en comparación con el vehículo. Para los análisis se calculó el área bajo la curva correspondiente en el período de 2 horas de prueba.

Umbrales de retirada de la pata:

Veinticuatro horas después de la segunda inyección de solución salina ácida, los umbrales de retirada de la pata habían disminuido significativamente en todos los grupos, bilateralmente. Sin embargo, el hemicitrato de (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 no aumentó de forma significativa los umbrales de retirada de la pata en comparación con el vehículo (Figura 6). Había una tendencia hacia un aumento de los umbrales de retirada de la pata después de la dosis máxima de hemicitrato de (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. Se produjeron aumentos en 5/8 animales con la dosis máxima de hemicitrato de (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, que mostraron aumentos en los umbrales de retirada ipsilateralmente con respecto al intervalo de animales ilesos normales.

La Figura 6 muestra los umbrales de retirada de la pata antes y después de la inducción de dolor muscular y después del tratamiento con hemicitrato de (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 vehículo. Cada punto del gráfico representa la media ± el error estándar de la media (EEM); número de animales por grupo = 7-8 (* p < 0,05).

De modo similar, los análisis dosis-respuesta no mostraron ningún cambio significativo en los umbrales de retirada con hemicitrato de (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 en comparación con los controles de vehículo (Figura 7).

La Figura 7 muestra el análisis dosis-respuesta en relación con los efectos del hemicitrato de (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 en comparación con el vehículo. Para el análisis se calculó el área bajo la curva correspondiente al período de prueba de 2 horas. Cada punto del gráfico representa la media ± el error estándar de la media (EEM); número de animales por grupo = 7-8 (* p < 0,05).

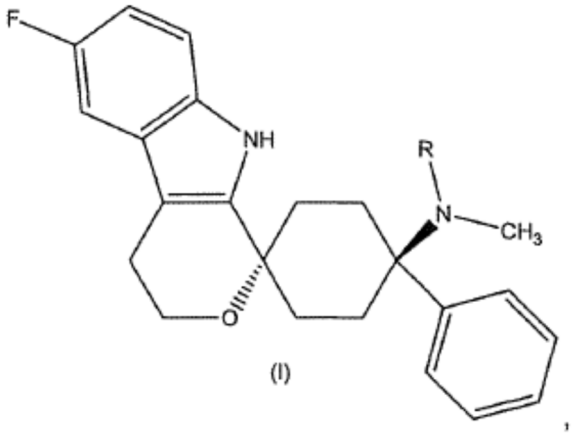
Conclusión:

Estos resultados demuestran que el compuesto hemicitrato de (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 disminuye la hiperalgesia muscular de forma dependiente de la dosis en un modelo de dolor muscular crónico.

El hemicitrato de (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 muestra una tendencia a producir un efecto en la hiperalgesia cutánea secundaria inducida por dolor muscular crónico.

Reivindicaciones

1. Forma de dosificación farmacéutica que comprende un compuesto farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I)



donde R es -H o -CH_3,

o una sal fisiológicamente aceptable del mismo,

para su uso en el tratamiento de la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica.

2. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica según la reivindicación 1, caracterizada porque el compuesto farmacológicamente activo 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 o una sal fisiológicamente aceptable de la misma.

3. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1 o 2 para su uso en el tratamiento de la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, seleccionándose la fibromialgia entre fibromiositis, fibrositis, miofibrositis, síndrome de dolor miofascial difuso, fibromialgia primaria, fibromialgia secundaria, síndrome de fibromialgia-fibromiositis, síndrome de fibromiositis-fibromialgia y reumatismo muscular.

4. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en el tratamiento de la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que está prevista para ser administrada una vez al día o dos veces al día.

5. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en el tratamiento de la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que está prevista para ser administrada vía oral.

6. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 5 para su uso en el tratamiento de la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica de acuerdo con la reivindicación 5, que se selecciona de entre el grupo consistente en pastillas, pastillas masticables, pastillas revestidas, cápsulas, gránulos, gotas, jugos o jarabes.

7. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento de la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que está prevista para ser administrada a un mamífero, preferiblemente a un humano.

8. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento de la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que está prevista para ser administrada a un adulto.

9. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento de la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica de acuerdo con la reivindicación 8, siendo el adulto un paciente geriátrico.

Figura 1

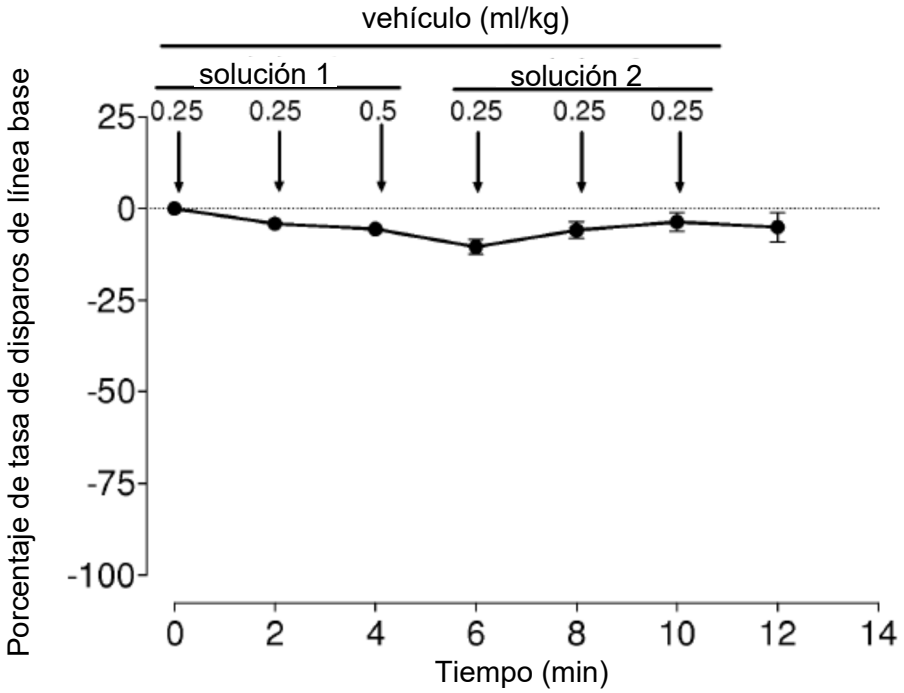


Figura 2

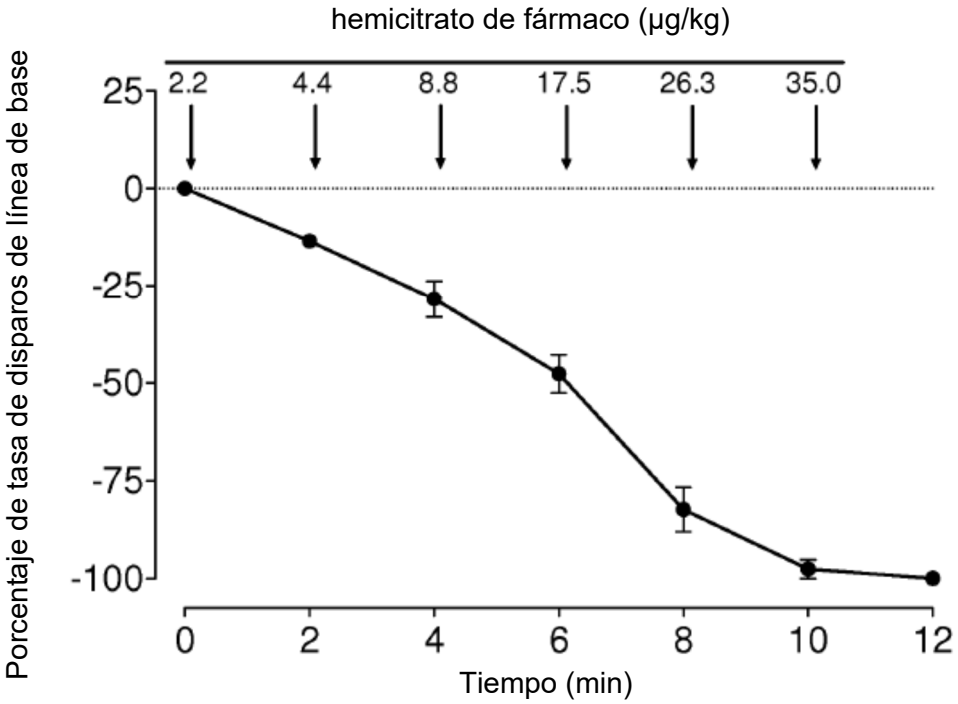


Figura 3

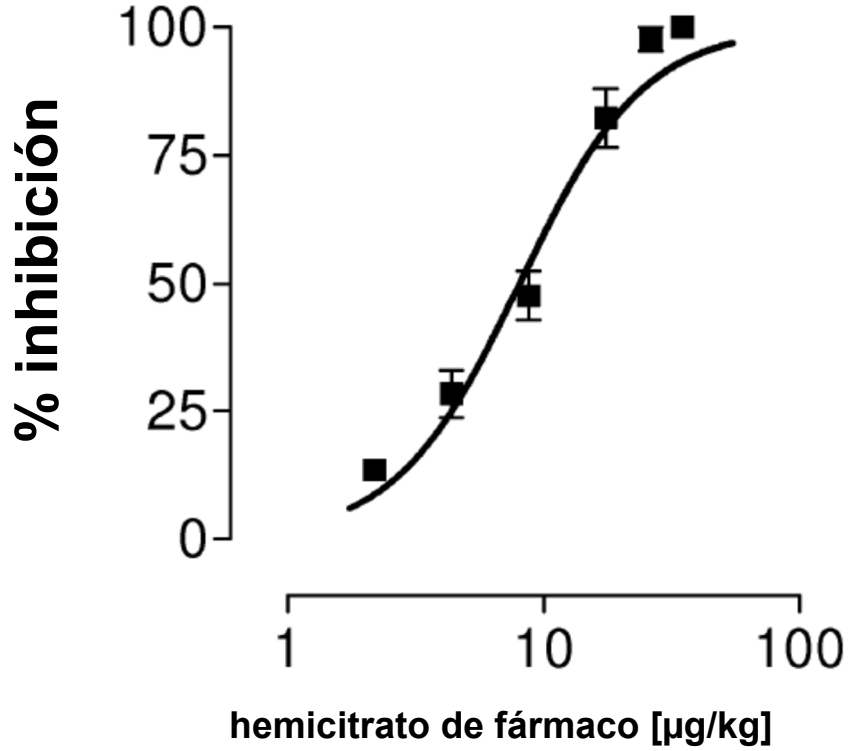

% inhibición
100
75
50
25
0
1
10
100
hemicitrato de fármaco [µg/kg]

Figura 4

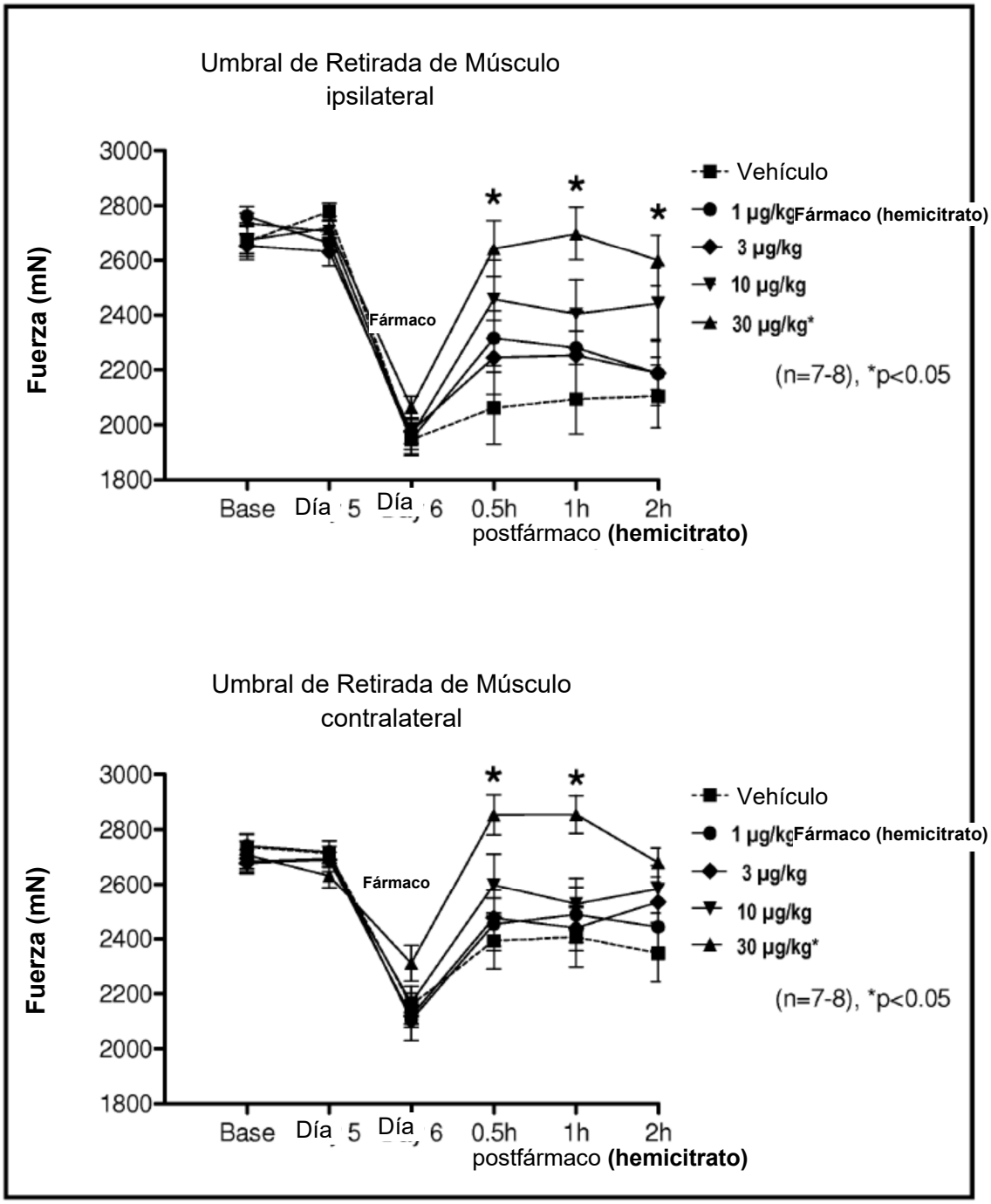

Umbral de Retirada de Músculo ipsilateral
Fuerza (mN)
3000
2800
2600
2400
2200
2000
1800
Fármaco
Base
Día 5
Día 6
0.5h
1h
2h
postfármaco (hemicitrato)
Vehículo
1 µg/kg
3 µg/kg
10 µg/kg
30 µg/kg*
Fármaco (hemicitrato)
(n=7-8), *p<0.05
Umbral de Retirada de Músculo contralateral
Fuerza (mN)
3000
2800
2600
2400
2200
2000
1800
Fármaco
Base
Día 5
Día 6
0.5h
1h
2h
postfármaco (hemicitrato)
Vehículo
1 µg/kg
3 µg/kg
10 µg/kg
30 µg/kg*
Fármaco (hemicitrato)
(n=7-8), *p<0.05

Figura 5

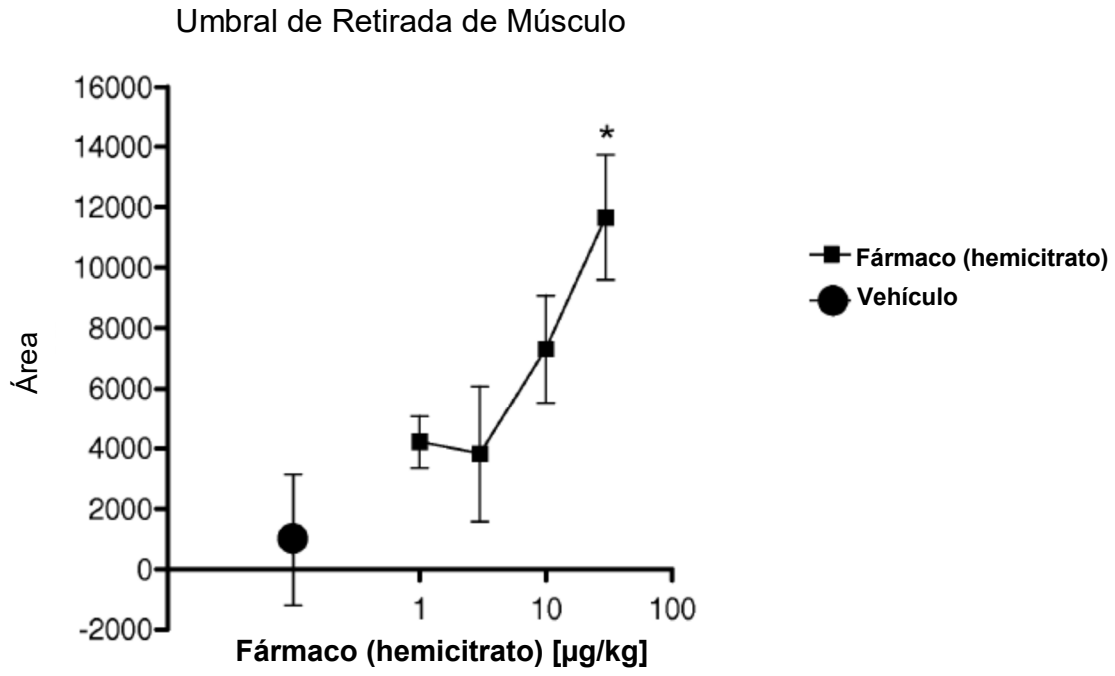

Umbral de Retirada de Músculo
16000
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
-2000
Área
*
1
10
100
Fármaco (hemicitrato) [µg/kg]
Fármaco (hemicitrato)
Vehículo

Figura 6

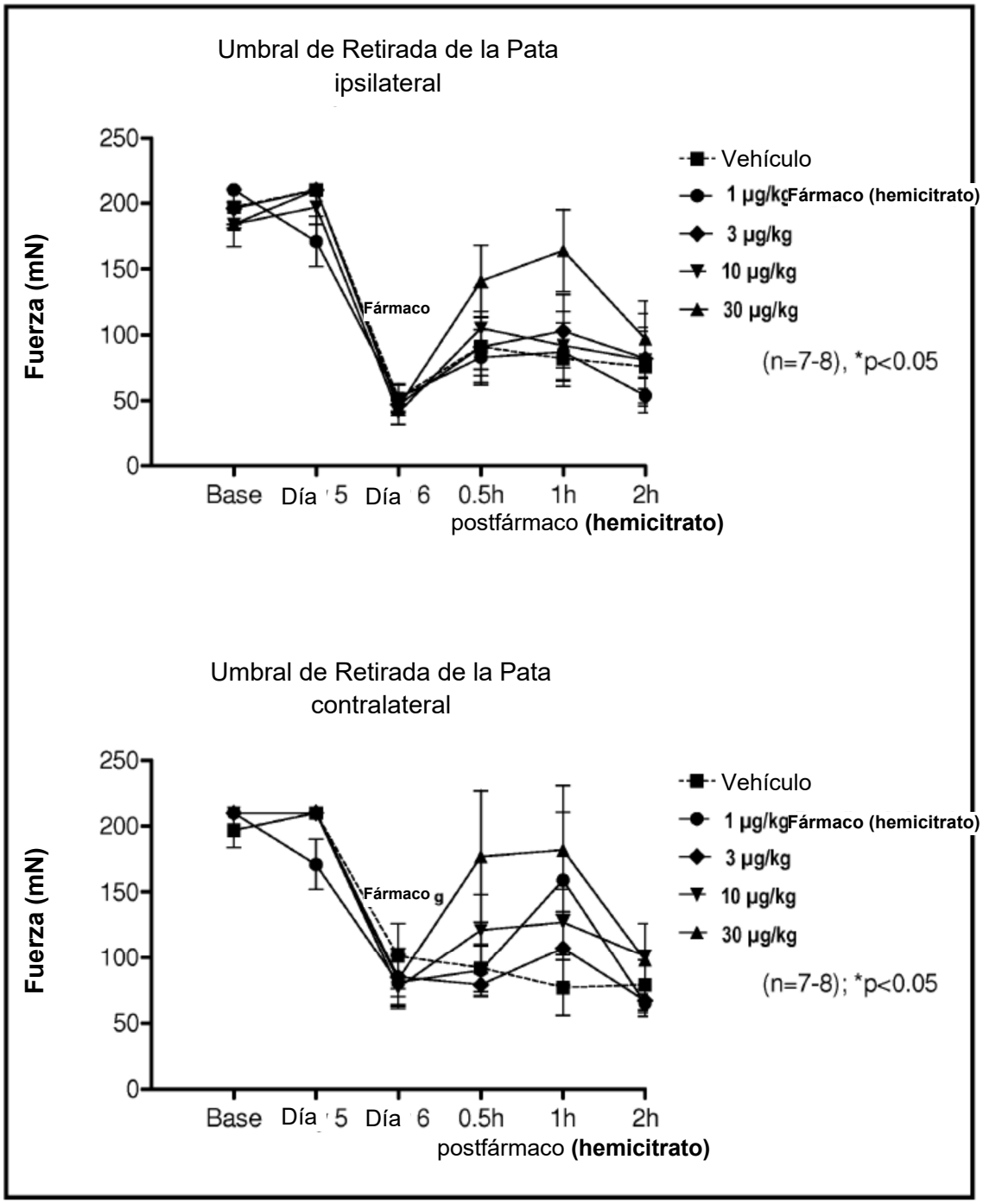
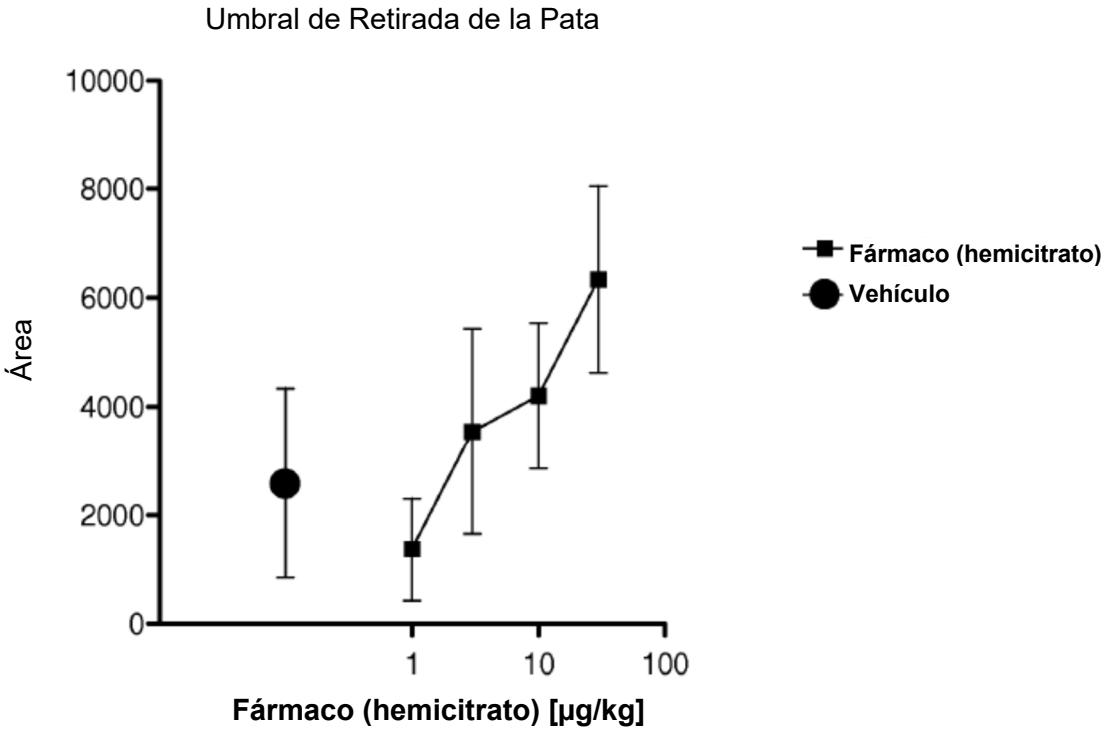

Umbral de Retirada de la Pata ipsilateral
Fuerza (mN)
250
200
150
100
50
0
Base
Día 5
Día 6
0.5h
1h
2h
postfármaco (hemicitrato)
Fármaco
Vehículo
1 µg/kg
Fármaco (hemicitrato)
3 µg/kg
10 µg/kg
30 µg/kg
(n=7-8), *p<0.05
Umbral de Retirada de la Pata contralateral
Fuerza (mN)
250
200
150
100
50
0
Base
Día 5
Día 6
0.5h
1h
2h
postfármaco (hemicitrato)
Fármaco
Vehículo
1 µg/kg
Fármaco (hemicitrato)
3 µg/kg
10 µg/kg
30 µg/kg
(n=7-8); *p<0.05

Figura 7


Umbral de Retirada de la Pata
10000
8000
6000
4000
2000
0
Área
1
10
100
Fármaco (hemicitrato) [µg/kg]
Fármaco (hemicitrato)
Vehículo