

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 344**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 31/407** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.08.2011 PCT/EP2011/003909**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2012 WO12016699**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2011 E 11746175 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2600839**

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 201161370643 P**  
**04.08.2010 EP 10008116**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.04.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SCHILLER, MARC;**  
**GRÜNING, NADJA;**  
**FRIEDRICH, INGO y**  
**KIRBY, CHRIS**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

**ES 2 665 344 T3**

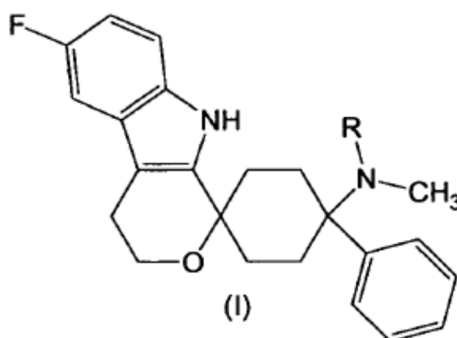
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 preferiblemente para la administración oral dos veces al día, una vez al día o con menor frecuencia, que contiene un agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I)



10 donde R es -H o -CH<sub>3</sub>, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

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 menos que se establezca de manera expresa en otro sentido, el término también incluye las sales fisiológicamente aceptables.

## 15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

20

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

25 Por una parte, las formulaciones que proporcionan una liberación inmediata con la administración oral tienen la ventaja de que generan una liberación rápida del analgésico en el tracto gastrointestinal. Como resultado, se absorbe rápidamente una dosis comparativamente alta del analgésico, lo que provoca concentraciones plasmáticas altas en un período de tiempo breve y resultando en un inicio rápido del alivio del dolor, es decir, la acción analgésica comienza poco después de la administración. Esto es particularmente deseable en dolor agudo.

30 No obstante, al mismo tiempo, habitualmente se observa una reducción rápida de la acción analgésica debido al metabolismo y/o a la excreción del analgésico, lo que provoca una disminución de sus concentraciones en plasma. Por ello, las formulaciones que proporcionan una liberación inmediata de analgésicos típicamente necesitan ser administradas con frecuencia, por ejemplo ocho veces al día. Esto no sólo va en detrimento del cumplimiento del paciente, sino también provoca concentraciones máximas de medicamento en plasma comparativamente altas y grandes fluctuaciones entre las concentraciones máximas y mínimas del medicamento en plasma, lo que a su vez puede deteriorar la tolerabilidad.

35

40 Por otra parte, las formulaciones que proporcionan una liberación prolongada cuando se administran oralmente tienen la ventaja de que necesitan ser administradas con menos frecuencia, típicamente una vez o dos veces al día. Esto mejora el cumplimiento del paciente y también puede reducir las concentraciones máximas de medicamento en plasma y fluctuaciones entre las concentraciones máxima y mínima del medicamento en plasma, 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 comparativamente baja del analgésico, lo que genera concentraciones bajas en plasma, resultando en un inicio tardío del alivio del dolor; es decir, la acción analgésica comienza cierto tiempo después de la primera administración.

- 5 Además, dado que las formulaciones que proporcionan una liberación prolongada típicamente contienen dosis mayores de los analgésicos que las formulaciones que proporcionan una liberación inmediata, esto representa un mayor riesgo de empleo erróneo. En particular los pacientes ancianos con frecuencia tienen dificultades para ingerir una forma de dosificación farmacéutica sólida. Para tratar este problema, se han desarrollado diversos dispositivos gracias a los cuales las formas de dosificación farmacéuticas sólidas se pueden triturar o pulverizar ("tritadores de pastillas"). Estos aparatos son empleados, por ejemplo, por los cuidadores sanitarios en las residencias de ancianos. Las formas de dosificación farmacéutica después se administran a la persona que es cuidada pero no como una pastilla, etc., sino como un polvo, por ejemplo, para salvar las dificultades debidas a la deglución de pastillas. No obstante, el triturado de las formas de dosificación farmacéuticas con estos dispositivos es problemático cuando las formas de dosificación farmacéuticas son formulaciones de liberación prolongada. Como regla, la transformación en polvo resulta así en la destrucción de la estructura interna de la forma de dosificación farmacéutica, responsable de la liberación prolongada, alejándose de su acción de liberación prolongada. En consecuencia, 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 breve, alcanzándose súbitamente una concentración en plasma comparativamente alta en un período relativamente breve (descarga de dosis). De esta manera, las formulaciones originales de liberación prolongada se vuelven formulaciones de liberación inmediata. Dependiendo de la actividad fisiológica de la sustancia, esto puede provocar efectos secundarios considerables, y en casos extremos puede incluso llevar a la muerte del paciente (véase, por ejemplo J. E., Mitchell, Oral Pharmaceutical dosage forms That Should Not Be Crushed; 2000 Update, Hospital Pharmacy, 2000; H. Miller et al., To Crush or Not to Crush, Nursing 2000; R. Griffith et al., Tablet Crushing and the law: the implications for nursing; Prof. Nurse 2003). El masticado intencional de las formulaciones de liberación prolongada también puede llevar a una sobredosis de la sustancia contenida en la misma. A veces los pacientes mastican las formas de dosificación farmacéuticas deliberadamente, con frecuencia ignorando el tipo y propósito de la formulación de liberación prolongada, debido a que esperan un efecto más rápido.
- 30 También son conocidas formulaciones que proporcionan un modo de liberación doble, es decir, una combinación de liberación inmediata con liberación prolongada también (véase, por ejemplo, C.M. Lopez et al., Compressed Matrix Core Tablet as a Quick/Slow Dual-Component Delivery System Containing Ibuprofen, AAPS PharmSciTech 2007; 8(3), E1-E8). Sin embargo, estas formulaciones típicamente se basan en unidades de liberación inmediata y unidades de liberación prolongada separadas físicamente una de otra y, por tanto, tales formas de dosificación farmacéutica únicamente se pueden preparar por métodos específicos y costosos.

40 Un objetivo de la invención es proporcionar formas de dosificación farmacéutica que contengan 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 que tenga ventajas en comparación con las formas de dosificación farmacéutica de la técnica anterior. En particular, las formas de dosificación farmacéutica deben proporcionar una alta biodisponibilidad y alivio rápido del dolor poco después de la primera administración, pero también deben presentar una tolerabilidad elevada, buena aceptación y seguridad.

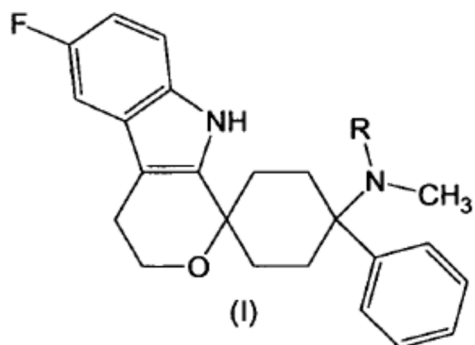
Este objetivo se consigue por la materia objeto de las reivindicaciones de patente.

45 Se ha encontrado sorprendentemente que 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 tiene una hidrosolubilidad comparativamente baja. Además, se ha encontrado sorprendentemente que, pese a la baja hidrosolubilidad, se pueden preparar formas de dosificación farmacéutica que proporcionan una liberación inmediata de 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 y alta biodisponibilidad. Aún más, se ha encontrado sorprendentemente que 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 tiene un tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ ) farmacocinético

50 relativamente grande y, por tanto, proporciona su actividad farmacológica durante un período de tiempo comparativamente ampliado después de la administración.

55 Por tanto, se ha encontrado sorprendentemente que, preferiblemente con la administración oral de la forma de dosificación farmacéutica que contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la invención, se puede obtener un inicio rápido del alivio del dolor, seguido por un efecto analgésico prolongado, aunque o incluso cuando la forma de dosificación farmacéutica proporciona una liberación inmediata. Así, 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 del ingrediente activo justo después de la administración de la composición

- farmacéutica - con las propiedades ventajosas de las formulaciones convencionales que proporcionan una liberación prolongada -acción analgésica de larga duración debido a una concentración adecuadamente alta del ingrediente activo durante un tiempo prolongado – y, al mismo tiempo, incluso soluciona los inconvenientes de las formulaciones convencionales. Al tomar el agente farmacológicamente activo en la formulación de acuerdo con la invención, el paciente puede combatir eficazmente su dolor agudo y, al mismo tiempo, tratarlo eficazmente durante un tiempo prolongado sin medidas adicionales y simplemente mediante la administración regular a intervalos de 12 horas (o por ejemplo de 24).
- 5
- Es particularmente sorprendente que la forma de dosificación farmacéutica según 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 genera un inicio rápido del alivio de dolor en el paciente debido a la liberación inmediata, sino que al mismo tiempo asegura una eficacia terapéutica de larga duración durante un período relativamente prolongado (al menos 12 horas). Por tanto, el dolor padecido por un paciente se puede aliviar rápidamente cuando la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se administra sin que se extinga rápidamente la acción analgésica.
- 10
- La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención obtiene un buen cumplimiento del paciente y seguridad. Incluso si la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se usa indebidamente, por ejemplo con trituradores de tabletas, no se produce la descarga de la dosis - el triturado de la forma de dosificación farmacéutica no acelera aún más el perfil de liberación inmediata.
- 15
- La figura 1 muestra el perfil de liberación del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I'b) a partir de un sólido puro en si mismo (A), a partir de formulaciones sólidas que contienen el agente activo y un polímero (Kollidon 90; B) y a partir de soluciones sólidas que contienen el agente activo, un polímero (Kollidon 90 o Kollidon VA 64) y un tensioactivo (Pluronic F68 o Tween 80; C-E) en ácido clorhídrico (0,1N). El eje X se refiere al tiempo en minutos y el eje Y se refiere a la cantidad de agente activo disuelto en porcentaje, en relación a la cantidad total de agente activo contenido originalmente en la forma de dosificación.
- 20
- La figura 2 muestra el perfil de liberación del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I'b) a partir del sólido puro en si mismo (A), a partir de una formulación sólida que contiene el agente activo y un polímero (Kollidon VA64; B) y a partir de soluciones sólidas que contienen el agente activo, un polímero (Kollidon VA 64) y un tensioactivo (Tween 80; C) en ácido clorhídrico (0,1N). El eje X se refiere al tiempo en minutos y el eje se refiere a la cantidad de agente activo disuelto en porcentaje, en relación a la cantidad total del agente activo contenido originalmente en la forma de dosificación.
- 25
- La figura 3 muestra el difractograma de polvo de rayos X de una solución sólida que contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I'b), el polímero Kollidon VA64 y el tensioactivo Tween 80 antes de ser objeto de una prueba de estabilidad de almacenamiento.
- 30
- La figura 4 muestra el difractograma de polvo de rayos X de una solución sólida que contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I'b), el polímero Kollidon VA64 y el tensioactivo Tween 80 después de 4 semanas de almacenamiento a 25°C y 60% de humedad relativa.
- 35
- La figura 5 muestra el difractograma de polvo de rayos X de una solución sólida que contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I'b), el polímero Kollidon VA64 y el tensioactivo Tween 80 después de 4 semanas de almacenamiento a 30°C y 65% de humedad relativa.
- 40
- La figura 6 muestra los valores de la escala de clasificación numérica promediados (NRS) medidos durante un período de 24 horas después de la administración de diferentes dosis únicas del compuesto de acuerdo con la fórmula (I'b) (200, 400, 600 µg) en comparación con la morfina y un placebo en pacientes con dolor post-quirúrgico agudo posterior a cirugía ortopédica (bunionectomía).
- 45
- La invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que contiene un agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I)



donde R es -H o -CH<sub>3</sub>,

o a una sal fisiológicamente aceptable del mismo; siendo dicha forma de dosificación farmacéutica para la administración dos veces al día, una vez al día o con menos frecuencia,

5 que, según la Ph. Eur., libera bajo condiciones in vitro, en 900 ml de jugo gástrico artificial a pH 1,2 y 37 ± 0,5°C, después de 30 minutos, según el método de paletas con agitador a 100 rpm, al menos el 50% del agente farmacológicamente activo, con respecto a la cantidad total del agente farmacológicamente activo originalmente contenido en la forma de dosificación farmacéutica; y

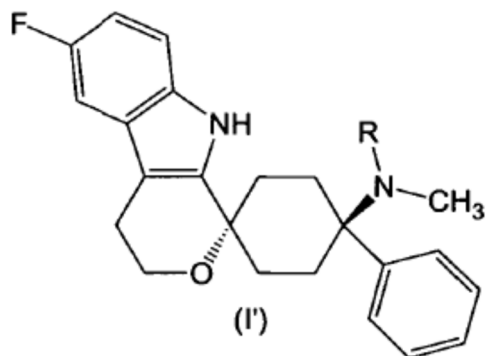
10 que comprende un material de matriz polimérica sódido en el que el agente farmacológicamente activo según la fórmula (I) está disperso e inmovilizado en un estado amorfo o semi-amorfo, y donde el polímero se selecciona del grupo consistente en polivinilpirrolidona, copolímeros de acetato de polivinilo y vinilpirrolidona y cualquier combinación de los mismos;

y donde la proporción en peso relativa entre el polímero y el agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) es de al menos 6:1.

15 El agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) también se puede 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 "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 CH<sub>3</sub>; para el propósito de la especificación, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) también se puede 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".

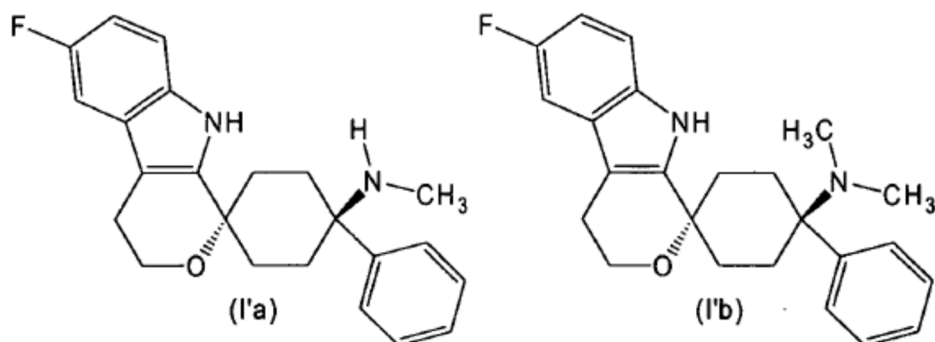
20

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



25 donde R es -H o -CH<sub>3</sub>, 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 de



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

La base libre según la fórmula general (I'a) se puede denominar sistemáticamente "1,1-(3-metilamino-3-fenilpentametileno)-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 según la fórmula general (I'b) se puede denominar sistemáticamente "1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-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 agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) 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 de la misma y estereoisómeros de la misma, en cualquier forma posible, incluyendo por tanto particularmente solvatos y formas polimórficas, sales, en particular sales de adición de ácido, y solvatos y polimorfos correspondientes.

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

En otra realización preferente, el agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) está presente como una mezcla de diastereoisómeros. La mezcla puede contener los estereoisómeros en cualquier proporción. Una mezcla diastereoisomérica puede contener los diastereoisómeros por ejemplo en una relación  $60 \pm 5:40 \pm 5$ ,  $70 \pm 5:30 \pm 5$ ,  $80 \pm 5:20 \pm 5$  o  $90 \pm 5:10 \pm 5$ . Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el diastereoisómero según la fórmula general (I') en un exceso diastereomérico (de) de al menos el 50%de, de manera más preferible al menos 60%de, de manera aún más preferible al menos 70%de, de manera aún más preferible al menos 80%de, incluso de manera más preferible al menos 90%de, de manera mucho más preferible al menos 95%de y en particular al menos 98%de, con respecto al otro diastereoisómero (es decir, trans *versus* cis y anti *versus* syn, respectivamente).

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, para lo cual se puede utilizar cualquier ácido capaz de formar tal sal de adición.

La conversión de 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 adecuado, se puede llevar a cabo de manera bien conocida por los expertos en la técnica. Ácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico y/o aspártico. La formación de sal preferiblemente se lleva a cabo 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 agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad terapéuticamente eficaz. La cantidad que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz varía de acuerdo con el compuesto, la condición a tratar, la gravedad de la condición, el paciente a tratar y de si la forma de dosificación farmacéutica está diseñada para la liberación inmediata o retardada.

- 5 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 el 95% en peso, de manera más preferible como máximo 50% en peso, de manera aún más preferible como máximo 25% en peso, de manera aún más preferible como máximo 10% en peso, incluso de manera más preferible como máximo 5% en peso y de manera mucho más preferible como máximo 1,0% en peso y en particular como máximo el 0,5% en peso.
- 10 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 es de al menos 0,001% en peso, de manera más preferible al menos 0,005% en peso y de manera aún más preferible al menos 0,01% en peso, de manera aún más preferible al menos 0,05% en peso, incluso de manera más preferible al menos 0,1% en peso y de manera mucho más preferible al menos 0,5% en peso y en particular al menos el 1,0% en peso.
- 15 A menos que se establezca de manera explícita en otro sentido, en el significado de la presente invención, la indicación "%" significa el peso del ingrediente respectivo por peso total de la forma de dosificación farmacéutica. En caso de que la forma de dosificación farmacéutica esté recubierta con una película o encapsulada con un medio encapsulante que no contiene cantidad alguna del 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 por peso total de la composición que conforma dicho núcleo.
- 20 Cuando la forma de dosificación farmacéutica está encapsulada o recubierta con una película, el agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) preferiblemente está distribuido homogéneamente en el núcleo de la forma de dosificación farmacéutica. Preferiblemente, el medio encapsulante o el recubrimiento de película no contiene agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I).
- 25 La dosis del agente farmacológicamente activo de fórmula general (I) preferiblemente está en el intervalo de 0,1 µg a 5.000 µg, de manera preferible en el intervalo de 0,1 µg a 1.000 µg, y de manera más preferible en el intervalo de 1,0 µg a 100 µg o en el intervalo de 30 µg a 600 µg.
- En una realización preferente, el contenido de agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica está en el intervalo de  $25 \pm 20$  µg, de manera más preferible  $25 \pm 15$  µg, de manera aún más preferible  $25 \pm 10$  µg y de manera mucho más preferible  $25 \pm 5$  µg.
- 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 en el intervalo de  $40 \pm 35$  µg, de manera más preferible  $40 \pm 30$  µg, de manera aún más preferible  $40 \pm 25$  µg, de manera aún más preferible,  $40 \pm 20$  µg, incluso de manera más preferible  $40 \pm 15$  µg y de manera mucho más preferible  $40 \pm 10$  µg, y en particular  $40 \pm 5$  µg.
- 35 En otra realización preferente adicional, el contenido de agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica está en el intervalo  $50 \pm 35$  µg de manera más preferible  $50 \pm 30$  µg, de manera aún más preferible  $50 \pm 25$  µg, de manera aún más preferible  $50 \pm 20$  µg, incluso de manera más preferible  $50 \pm 15$  µg, de manera más preferible  $50 \pm 10$  µg, y en particular  $50 \pm 5$  µg.
- 40 En otra realización preferente adicional, el contenido de agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica está en el intervalo de  $60 \pm 35$  µg, de manera más preferible  $60 \pm 30$  µg, de manera aún más preferible  $60 \pm 25$  µg, de manera aún más preferible  $60 \pm 20$  µg, incluso de manera más preferible  $60 \pm 15$  µg, de manera más preferible  $60 \pm 10$  µg y en particular  $60 \pm 5$  µg.
- 45 En otra realización preferente, el contenido de agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica está en el intervalo de  $100 \pm 90$  µg, de manera más preferible  $100 \pm 80$  µg, de manera aún más preferible  $100 \pm 60$  µg, de manera aún más preferible  $100 \pm 40$  µg, incluso de manera más preferible  $100 \pm 20$  µg, de manera más preferible  $100 \pm 10$  µg y en particular  $100 \pm 5$  µg.
- 50 En otra realización preferente adicional, el contenido de agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica está en el intervalo de  $200 \pm 175$  µg, de manera más preferible  $200 \pm 150$  µg, de manera aún más preferible  $200 \pm 125$  µg, de manera aún más preferible  $200 \pm 100$  µg, incluso de manera más preferible  $200 \pm 75$  µg, de manera más preferible  $200 \pm 50$  µg y en particular  $200 \pm 25$  µg.
- En otra realización preferente adicional, el contenido de agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica está en el intervalo de  $400 \pm 350$  µg, de manera más preferible  $400 \pm 300$  µg, de manera aún más preferible  $400 \pm 250$  µg, de manera aún más preferible

400 ± 200 µg, incluso de manera más preferible 400 ± 150 µg, de manera más preferible 400 ± 100 µg y en particular 400 ± 50 µg.

5 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica es para su uso en el tratamiento del dolor agudo, donde la dosis del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) preferiblemente está en el intervalo de 50 µg a 3.000 µg, de manera más preferible en el intervalo de 100 µg a 1.000 µg, incluso de manera más preferible en el intervalo de 300 µg a 500 µg y de manera más preferible en el intervalo de 350 µg a 450 µg.

10 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica es para su uso en el tratamiento de dolor agudo, donde la dosis del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) preferiblemente está en el intervalo de 200 µg a 400 µg y en particular en el intervalo de 250 µg a 350 µg.

Para el propósito de la especificación, el concepto "es para su uso en el tratamiento de dolor" es equivalente a "está adaptada para su uso en el tratamiento de dolor".

15 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica es para su uso en el tratamiento de dolor agudo, donde la dosis del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) preferiblemente está en el intervalo de 200 µg a 400 µg, y en particular en el intervalo de 250 µg a 350 µg.

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica es para su uso en el tratamiento de dolor agudo, donde la dosis del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) preferiblemente está en el intervalo de 250 µg a 450 µg, y en particular en el intervalo de 300 µg a 400 µg.

20 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica es para su uso en el tratamiento de dolor agudo, donde la dosis del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) preferiblemente está en el intervalo de 300 µg a 500 µg, y en particular en el intervalo de 350 µg a 450 µg.

En otra realización preferente adicional, la forma de dosificación farmacéutica es para su uso en el tratamiento de dolor agudo, donde la dosis del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) preferiblemente está en el intervalo de 350 µg a 550 µg, y en particular en el intervalo de 400 µg a 500 µg.

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

30 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica es para su uso en el tratamiento de dolor crónico, donde la dosis del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) preferiblemente está en el intervalo de 0,1 µg a 500 µg, de manera más preferible en el intervalo de 1 µg a 250 µg, incluso de manera más preferible en el intervalo 5 µg a 100 µg y de manera mucho más preferible en el intervalo de 10 µg a 50 µg.

35 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es para la administración oral, es decir, la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para la administración oral. Vías de administración alternativas adecuadas de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención incluyen, pero no se limitan a, la administración vaginal y rectal.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es para la administración dos veces al día, una vez al día o con menor frecuencia, es decir, la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para la administración dos veces al día, una vez al día o con menor frecuencia.

40 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es para la administración dos veces al día.

45 Para el propósito de la especificación, "administración dos veces al día" (bid) preferiblemente significa 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 subsecuente de una segunda forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, administrándose ambas, la primera y segunda formas de dosificación farmacéutica durante un intervalo de tiempo de aproximadamente 24 horas, pero donde la segunda forma de dosificación farmacéutica se administra no antes de 6 horas, preferiblemente no antes de 8 horas, de manera más preferible no antes de 10 horas y en particular aproximadamente 12 horas después de haberse administrado la primera forma de dosificación farmacéutica.

50



En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es para la administración una vez al día.

5 Para el propósito de la especificación, la "administración una vez al día" (sid) preferiblemente significa 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  
 10 administrándose ambas, la primera y segunda formas de dosificación farmacéuticas, durante un intervalo de tiempo de aproximadamente 48 horas, pero donde la segunda forma de dosificación farmacéutica se administra no antes de 18 horas, preferiblemente no antes de 20 horas, de manera más preferible no antes de 22 horas y en particular aproximadamente 24 horas después de haberse administrado la primera forma de dosificación farmacéutica.

En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es para la administración una vez al día o con menor frecuencia.

15 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es para la administración a una frecuencia inferior a una vez al día, preferiblemente tres veces durante cuatro días (3/4), dos veces durante tres días (2/3) tres veces durante cinco días (3/5), una vez durante dos días (1/2), tres veces en una semana (3/7), dos veces durante cinco días (2/5), una vez durante tres días (1/3), dos veces en una semana (2/7), una vez durante cuatro días (1/4), una vez durante cinco días (1/5), una vez durante seis días (1/6) o una vez a la semana (1/7). De acuerdo con esta realización, la administración una vez durante dos días (1/2) es particularmente preferente.  
 20

El experto en la materia comprenderá que los regímenes de administración "dos veces al día, una vez al día o con menor frecuencia" se pueden llevar a cabo administrando una forma de dosificación farmacéutica única que contiene la cantidad completa del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) a administrar en un punto de tiempo particular, o alternativamente, que se va a administrar una multitud de dosis unitarias, es decir, dos, tres o más dosis unitarias, donde la suma de la multitud de dosis unitarias contienen la cantidad completa del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) a administrar en ese punto en el tiempo particular, donde las dosis unitarias individuales son para la administración simultánea o la administración en un período de tiempo breve, por ejemplo en los siguientes 5, 10 ó 15 minutos.  
 25

30 Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona la liberación inmediata del agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I). Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica está diseñada específicamente para proporcionar la liberación inmediata del agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) *in vitro* de acuerdo con la Ph. Eur. Cuando la forma de dosificación farmacéutica está recubierta, por ejemplo con un recubrimiento soluble en jugo gástrico, la cinética de liberación preferiblemente se controla después de que se haya disuelto dicho recubrimiento.  
 35

Para el propósito de la especificación, el término "liberación inmediata" se refiere a cualquier perfil de liberación que satisfaga al menos uno, preferiblemente ambos de los siguientes requerimientos. En primer lugar, la forma de dosificación farmacéutica se desintegra en los siguientes 10 minutos o menos después de su exposición a un medio de desintegración. Los métodos para determinar el tiempo de desintegración son conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se pueden determinar de acuerdo con el procedimiento de prueba de desintegración USP XXIV utilizando por ejemplo un determinador de desintegración Erweka ZT-71. En segundo lugar, la forma de dosificación farmacéutica libera al menos el 70% en peso del medicamento en los siguientes 15 minutos después de su exposición a un medio de disolución. Preferiblemente, 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 agitador a 50, 75 ó 100 rpm, preferiblemente bajo condiciones *in vitro* a  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  en 900 ml de jugo gástrico artificial a pH 1,2, o bajo las mismas condiciones en jugo gástrico no artificial. La forma de dosificación farmacéutica libera, bajo condiciones *in vitro*, en 900 ml de jugo gástrico artificial a pH 1,2 y  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , después de 30 minutos, de acuerdo con el método de paletas con agitador a 100 rpm, al menos el 50% en peso, de manera más preferible al menos el 60% en peso, de manera aún más preferible al menos el 70% en peso, de manera aún más preferible al menos el 80% en peso, de manera mucho más preferible al menos el 90% en peso y en particular al menos el 95% en peso del agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I), con respecto a la cantidad total de agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) contenido originalmente en la forma de dosificación farmacéutica.  
 40  
 45  
 50

55 La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tiene una excelente vida y estabilidad en almacenamiento, es decir, ni la composición química ni las características físicas ni el perfil de disolución de la fórmula de dosificación farmacéutica se ven alterados significativamente por el almacenamiento.

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona suficiente estabilidad al agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) contenido en la misma, de manera que, después de un almacenamiento de la forma de dosificación farmacéutica a  $40 \pm 2^\circ\text{C}$  al 75% de h.r.  $\pm 5\%$ , durante un período mínimo de tiempo de 6 semanas, preferentemente 3 meses, la concentración de productos de descomposición e impurezas indeseados respectivamente, preferentemente resultado de una degradación o descomposición del agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) como tal, es de como máximo el 1,0% en peso, de manera más preferible como máximo 0,8% en peso, de manera aún más preferible como máximo 0,6% en peso, de manera aún más preferible como máximo 0,4% en peso, incluso de manera más preferible como máximo 0,2% en peso, de manera mucho más preferente como máximo 0,1% en peso y en particular como máximo 0,05% en peso, con respecto al contenido original del agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica, es decir su contenido antes de someter la dosificación farmacéutica a almacenamiento.

Se ha encontrado que el agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) puede descomponerse por la eliminación del grupo  $-\text{NRCH}_3$ , formándose con ello 6'-fluor-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohex-3-eno-1,1'-pirano[3,4,b]indol], que parece ser biológicamente inactivo. Preferiblemente, después de un almacenamiento de la forma de dosificación farmacéutica a  $40 \pm 2^\circ\text{C}$  a 75% de h.r.  $\pm 5\%$ , o a  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  a 60% de h.r.  $\pm 5\%$  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 como máximo el 1,0% en peso, de manera más preferible como máximo 0,8% en peso, de manera aún más preferible como máximo 0,6% en peso, de manera aún más preferible como máximo 0,4% en peso, incluso de manera más preferible como máximo 0,2% en peso, de manera mucho más preferente como máximo 0,1% en peso y en particular como máximo 0,05% en peso, con respecto al contenido original de agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica, es decir su contenido antes de someter la dosificación farmacéutica a almacenamiento.

Un ensayo acelerado generalmente aceptado para determinar la estabilidad de un medicamento de acuerdo con las directrices ICH y FDA se refiere al almacenamiento de una formulación farmacéutica que contiene el medicamento (es decir, en su recipiente y envase). De acuerdo con las directrices ICH, el ensayo de almacenamiento denominado acelerado se debe llevar a cabo para formulaciones farmacéuticas a  $40 \pm 2^\circ\text{C}$  a 75% de h.r.  $\pm 5\%$  durante un período de tiempo mínimo de 6 meses. Adicionalmente, el ensayo de almacenamiento denominado a largo plazo se debe llevar a cabo para formulaciones farmacéuticas a  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  a no menos de 60% de h.r.  $\pm 5\%$  por un período de tiempo mínimo de 12 meses. En caso de que se satisfagan todos los criterios para las condiciones del ensayo de almacenamiento acelerado y 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 duplican para obtener datos estimados para el período de 12 meses.

Durante el almacenamiento, las muestras de la formulación farmacéutica se extraen a intervalos de tiempo especificados y se analizan en términos de contenido de medicamento, presencia de impurezas, perfil de liberación y, si es aplicable, otros parámetros. De acuerdo con las directrices ICH, en todas las muestras la pureza del medicamento debe ser  $\geq 98\%$ , el contenido del medicamento debe ser 95-105% (directriz FDA: 90-110%). Además, la formulación farmacéutica debe liberar  $>80\%$  del medicamento en 30 minutos.

En caso de pastillas y cápsulas que contienen menos de 50 mg de medicamento, se debe llevar a cabo además un ensayo de uniformidad de contenido para 10 formas de dosificación seleccionadas aleatoriamente. La formulación farmacéutica cumple si ningún contenido individual está fuera de los límites de 85% a 115% del contenido promedio. En caso de que un contenido individual esté fuera de estos límites, deberán analizarse otras 30 cápsulas. La preparación no cumple la prueba si más de 3 contenidos individuales están fuera de los límites de 85 a 115% del contenido promedio o si uno o más contenidos individuales están fuera de los límites de 75% a 125% del contenido promedio.

En una realización preferente, después del almacenamiento de la forma de dosificación farmacéutica durante 6 meses bajo condiciones de almacenamiento a largo plazo ( $25^\circ\text{C}$  y 60% de humedad relativa) en un recipiente de vidrio sellado, la degradación del agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) no excede de 2,0%, de manera más preferible 1,5%, de manera aún más preferible 1,0% y de manera mucho más preferible el 0,5%.

En otra realización preferente, después del almacenamiento de la forma de dosificación farmacéutica 6 meses bajo condiciones de almacenamiento aceleradas ( $40^\circ\text{C}$  y 75% de humedad relativa) en un recipiente de vidrio sellado, la degradación del agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) no excede el 4%, de manera más preferible 3%, de manera aún más preferible 2%, de manera aún mucho más preferible 1% y de modo mucho más preferible el 0,5%.

5 Preferiblemente, después del almacenamiento de la forma de dosificación farmacéutica 6 meses bajo condiciones de almacenamiento a largo plazo (25% y 60% de humedad relativa), la forma de dosificación farmacéutica libera, bajo condiciones *in vitro* en 900 ml de jugo gástrico artificial a pH 1,2 y  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , después de 30 minutos, de acuerdo con el método de paletas con agitador a 100 rpm, al menos el 50% en peso, de manera más preferible al menos 60% en peso, de manera aún más preferible al menos 70% en peso y de manera mucho más preferible al menos 80% en peso del agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) con respecto a la cantidad total del agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) contenido originalmente en la forma de dosificación farmacéutica.

10 Preferiblemente, después del almacenamiento de la forma de dosificación farmacéutica durante 6 meses bajo condiciones de almacenamiento aceleradas ( $40^{\circ}\text{C}$  y 75% de humedad relativa), la forma de dosificación farmacéutica libera, bajo condiciones *in vitro* en 900 ml de jugo gástrico artificial a pH 1,2 y  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , después de 30 minutos, de acuerdo con el método de paletas con agitador a 100 rpm, al menos el 50% en peso, de manera más preferible al menos 60% en peso, de manera aún más preferible al menos 70% en peso y de manera mucho más preferible al menos 80% en peso del agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) con respecto a la cantidad total del agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) contenido originalmente en la forma de dosificación farmacéutica.

20 Las propiedades de absorción de un agente farmacológicamente activo administrado por una forma de dosificación farmacéutica se pueden describir por los parámetros farmacocinéticos  $C_{\text{max}}$ ,  $t_{\text{max}}$  y  $\text{AUC}_{0-t}$ . La determinación de  $C_{\text{max}}$  y  $t_{\text{max}}$ , así como el cálculo del AUC son bien conocidos por el experto en la materia y se describen, por ejemplo, en Bauer, Frömmling, Führer, "Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie", sexta edición (1999) y en Shargel, Wu-Pong, Yu, "Applied Biopharmaceuticals & Pharmacokinetics", 5ª edición (2005).

Existen pruebas experimentales que indican que el  $\text{AUC}_{0-t}$  y la  $C_{\text{max}}$  del agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) son proporcionales a la dosis.

25 Para el propósito de la especificación,  $C_{\text{max}}$  es la concentración en plasma más alta del agente farmacológicamente activo alcanzada después de una administración única de la forma de dosificación farmacéutica.

Para el propósito de la especificación,  $t_{\text{max}}$  es el tiempo necesario para alcanzar  $C_{\text{max}}$ .

30 Para el propósito de la especificación,  $\text{AUC}_{0-t}$  es el área bajo la curva después de la administración única en un tiempo  $t$  de al menos una muestra que contiene una concentración cuantificable analíticamente del agente farmacológicamente activo.

Para el propósito de la especificación,  $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$  es el valor inicial del área bajo la línea base después de una administración única hasta 72 horas después.

35 Preferiblemente, la relación  $C_{\text{max}}/\text{dosis}$  está dentro del intervalo de 0,01 a  $3,00 \text{ m}^{-3}$ , de manera aún más preferible dentro del intervalo de 0,02 a  $2,50 \text{ m}^{-3}$ , de manera más preferible dentro del intervalo desde 0,04 a  $2,00 \text{ m}^{-3}$  y de manera mucho más preferible dentro del intervalo de 0,06 a  $1,69 \text{ m}^{-3}$ . En una realización preferente, la relación  $C_{\text{max}}/\text{dosis}$  está dentro del intervalo de  $0,40 \pm 0,35 \text{ m}^{-3}$ , de manera más preferible  $0,40 \pm 0,30 \text{ m}^{-3}$ , de manera aún más preferible  $0,40 \pm 0,25 \text{ m}^{-3}$ , de manera aún más preferible  $0,40 \pm 0,20 \text{ m}^{-3}$ , incluso de manera más preferible  $0,40 \pm 0,15 \text{ m}^{-3}$ , de manera más preferible  $0,40 \pm 0,10 \text{ m}^{-3}$  y en particular  $0,40 \pm 0,05 \text{ m}^{-3}$ . En otra realización preferente, la relación  $C_{\text{max}}/\text{dosis}$  está dentro del intervalo de  $0,80 \pm 0,70 \text{ m}^{-3}$ , de manera más preferible  $0,80 \pm 0,60 \text{ m}^{-3}$ , de manera aún más preferible  $0,80 \pm 0,50 \text{ m}^{-3}$ , de manera aún más preferible  $0,80 \pm 0,40 \text{ m}^{-3}$ , incluso de manera más preferible  $0,80 \pm 0,30 \text{ m}^{-3}$ , de manera más preferible  $0,80 \pm 0,20 \text{ m}^{-3}$  y en particular  $0,80 \pm 0,10 \text{ m}^{-3}$ . En otra realización preferente, la relación  $C_{\text{max}}/\text{dosis}$  está dentro del intervalo de  $1,20 \pm 1,05 \text{ m}^{-3}$ , de manera más preferible  $1,20 \pm 0,90 \text{ m}^{-3}$ , de manera aún más preferible  $1,20 \pm 0,75 \text{ m}^{-3}$ , de manera aún más preferible  $1,20 \pm 0,60 \text{ m}^{-3}$ , incluso de manera más preferible  $1,20 \pm 0,45 \text{ m}^{-3}$  y de manera mucho más preferible  $1,20 \pm 0,30 \text{ m}^{-3}$  y en particular  $1,20 \pm 0,15 \text{ m}^{-3}$ .

40 Preferiblemente,  $t_{\text{max}}$  está dentro del intervalo desde 15 minutos a 24 h, de manera aún más preferible dentro del intervalo de 20 minutos a 20 h, de manera aún más preferible dentro del intervalo de 0.5 a 16 h, de manera más preferible dentro del intervalo de 1 a 2 h y en particular dentro del intervalo desde 2 a 10 h. En una realización preferente,  $t_{\text{max}}$  está dentro del intervalo de  $4 \pm 3,5 \text{ h}$ , de manera más preferible  $4 \pm 3 \text{ h}$ , de manera aún más preferible  $4 \pm 2,5 \text{ h}$ , de un modo más preferible  $4 \pm 2 \text{ h}$ , incluso de manera más preferible  $4 \pm 1,5 \text{ h}$ , de manera mucho más preferible  $4 \pm 1 \text{ h}$  y en particular  $4 \pm 0,5 \text{ h}$ . En otra realización preferente,  $t_{\text{max}}$  está dentro del intervalo de  $8 \pm 7 \text{ h}$ , de manera más preferible  $8 \pm 6 \text{ h}$ , de manera aún más preferible  $8 \pm 5 \text{ h}$ , de manera aún más preferible  $8 \pm 4 \text{ h}$ , incluso de manera más preferible  $8 \pm 3 \text{ h}$ , de manera más preferible  $8 \pm 2 \text{ h}$  y en particular  $8 \pm 1 \text{ h}$ . En otra realización preferente adicional,  $t_{\text{max}}$  está dentro del intervalo de  $12 \pm 11 \text{ h}$ , de manera

más preferible  $12 \pm 9$  h, de manera aún más preferible  $12 \pm 7$  h, de manera aún más preferible  $12 \pm 5$  h, incluso de manera más preferible  $12 \pm 3$  h, de manera mucho más preferible  $12 \pm 2$  h y en particular  $12 \pm 1$  h.

- 5 Preferiblemente la relación  $AUC_{0-t}/\text{dosis}$  está dentro del intervalo de 0,3 a  $20 \text{ h/m}^3$ , de manera más preferible dentro del intervalo de 0,4 a  $18 \text{ h/m}^3$ , de manera más preferible dentro del intervalo de 0,5 a  $16,5 \text{ h/m}^3$  y de manera mucho más preferible dentro del intervalo de 0,55 a  $12,5 \text{ h/m}^3$ . En una realización preferente, la relación  $AUC_{0-t}/\text{dosis}$  está dentro del intervalo de  $3 \pm 2,5 \text{ h/m}^3$ , de manera más preferible  $3 \pm 2 \text{ h/m}^3$ , de manera aún más preferible  $3 \pm 1,5 \text{ h/m}^3$ , de manera aún más preferible  $3 \pm 1 \text{ h/m}^3$ , incluso de manera más preferible  $3 \pm 0,75 \text{ h/m}^3$ , de manera más preferible  $3 \pm 0,5 \text{ h/m}^3$ , y en particular  $3 \pm 0,25 \text{ h/m}^3$ . En otra realización preferente, la relación  $AUC_{0-t}/\text{dosis}$  está dentro del intervalo de  $6 \pm 5 \text{ h/m}^3$ , de manera más preferible  $6 \pm 4 \text{ h/m}^3$ , de manera aún más preferible  $6 \pm 3 \text{ h/m}^3$ , de manera aún más preferible  $6 \pm 2 \text{ h/m}^3$ , incluso de manera más preferible  $6 \pm 1,5 \text{ h/m}^3$ , de manera más preferible  $6 \pm 1 \text{ h/m}^3$ , y en particular  $6 \pm 0,5 \text{ h/m}^3$ . En otra realización preferente adicional, la relación  $AUC_{0-t}/\text{dosis}$  está dentro del intervalo de  $9 \pm 8 \text{ h/m}^3$ , de manera más preferible  $9 \pm 7 \text{ h/m}^3$ , de manera aún más preferible  $9 \pm 5 \text{ h/m}^3$ , de manera aún más preferible  $9 \pm 4 \text{ h/m}^3$ , incluso de manera más preferible  $9 \pm 3 \text{ h/m}^3$ , de manera más preferible  $9 \pm 2 \text{ h/m}^3$ , y en particular  $9 \pm 1 \text{ h/m}^3$ .
- 10
- 15 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 que está rodeado por un recubrimiento o por un material encapsulante. Se describe una realización donde el núcleo es líquido y el agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) está disperso, preferiblemente disuelto en el líquido. Se describen formas de dosificación farmacéuticas que proporcionan el agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) en forma de sistemas de suministro de medicamento auto-emulsificantes (micro), soluciones sólidas, nanopartículas, complejos de ciclodextrina, liposomas, micelas, estados micronizados y/o amorfos.
- 20
- En términos generales, las opciones descritas para la formulación de medicamentos poco hidrosolubles incluyen sólidos cristalinos, amorfos y formulaciones lipídicas.
- 25 Las soluciones sólidas según la invención proporcionan y sostienen el agente farmacológicamente activo en un estado amorfo o semi-amorfo inmovilizado en un polímero. Las soluciones amorfas pueden contener tensioactivos y polímeros, proporcionando así actividad superficial durante la dispersión bajo contacto con agua. Se pueden formar soluciones sólidas utilizando diversas tecnologías, como secado por aspersión y extrusión en fundido.
- 30 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica contiene al agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) en forma de una solución sólida, es decir, dispersado molecularmente en una matriz sólida, de manera que la forma de dosificación farmacéutica como tal tiene una naturaleza amorfa o semi-amorfa. La solución sólida preferiblemente comprende al agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) en una forma dispersa molecular y una matriz de polímero amorfo con una superficie específica comparativamente grande. El agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) preferiblemente está presente en una forma dispersa molecular, es decir, el compuesto está verdaderamente disuelto y se dispersa uniformemente en la solución solidificada. El tamaño de partícula del compuesto no es ni microcristalino ni cristalino fino. El tamaño de partícula típico preferiblemente es de  $0,1-1 \text{ }\mu\text{m}$ .
- 35
- 40 Preferiblemente, el agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) está disperso molecularmente en una matriz.
- En una realización preferente, el agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) está disperso molecularmente en una matriz no cristalina.
- En otra realización preferente, el agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) está disperso molecularmente en una matriz no amorfa.
- 45 Preferiblemente, el agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) está distribuido homogéneamente en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención. El contenido de agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) de dos segmentos de la forma de dosificación farmacéutica que tiene un volumen de  $1,0 \text{ mm}^3$  cada uno se desvía uno del otro preferiblemente en no más de  $\pm 10\%$ , de manera más preferible no más de  $\pm 7,5\%$ , de manera aún más preferible no más de  $\pm 5,0\%$ , y de manera mucho más preferible no más de  $\pm 2,5\%$  y en particular no más de  $\pm 1,0\%$ . Cuando la forma de dosificación farmacéutica está encapsulada o recubierta con una película, los dos segmentos de la forma de dosificación farmacéutica que tienen un volumen de  $1,0 \text{ mm}^3$  cada uno son preferiblemente segmentos de núcleo, es decir, no contienen medio encapsulante o recubrimiento de película, respectivamente.
- 50

- Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está caracterizada por una distribución de densidad comparativamente homogénea. Preferiblemente, las densidades de dos segmentos de la forma de dosificación farmacéutica que tienen un volumen de 1,0 mm<sup>3</sup> cada uno se desvían uno del otro en no más de ± 10%, de manera más preferible no más de ± 7,5%, de manera aún más preferible no más de ± 5,0%, de manera mucho más preferible no más de ± 2,5% y en particular no más de ± 1,0%. Cuando la forma de dosificación farmacéutica está encapsulada, los dos segmentos de la forma de dosificación farmacéutica que tienen un volumen de 1,0 mm<sup>3</sup> son cada uno preferiblemente segmentos del núcleo, es decir, no contienen medio encapsulante o recubrimiento de película.

En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica contiene además un tensioactivo.

- 10 Para el propósito de la especificación, el término "tensioactivo" se refiere a cualquier compuesto que contiene al menos un grupo hidrofóbico y al menos un grupo hidrofílico. Preferiblemente, el tensioactivo contiene al menos un grupo hidrofóbico terminal (cola) y al menos un grupo hidrofílico terminal (cabeza).

El grupo hidrofóbico preferiblemente se selecciona del grupo consistente en hidrocarburos, alquil éteres, fluorocarburos y grupos xilosano.

- 15 En una realización preferente, el tensioactivo contiene al menos un grupo alifático que comprende al menos tres átomos de carbono, de manera más preferible al menos 4 átomos de carbono, de manera aún más preferible al menos 6 átomos de carbono, de manera aún más preferible 6 a 30 átomos de carbono y de manera mucho más preferible 8 a 24 átomos de carbono. El grupo alifático puede ser un grupo alifático terminal o interno, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado (lineal).

- 20 Preferiblemente, el tensioactivo contiene al menos un grupo que se puede derivar de un ácido graso saturado o insaturado o de un alcohol graso saturado o insaturado, grupo que preferiblemente es un éter, un éster de ácido carboxílico o un grupo éster de ácido sulfúrico. Preferiblemente, el ácido graso o el alcohol graso saturado o insaturado contiene al menos 6 átomos de carbono, de manera aún más preferible 6 a 30 átomos de carbono y de manera mucho más preferible 8 a 24 átomos de carbono.

- 25 En una realización preferente, el tensioactivo contiene al menos un grupo derivable de un ácido graso saturado o insaturado, preferiblemente un ácido graso de 6 a 30 átomos de carbono, de manera más preferible de 8 a 24 átomos de carbono y de manera mucho más preferible un ácido graso de 12 a 22 átomos de carbono. Ejemplos de ácidos grasos adecuados son los ácidos láurico, mirístico, palmítico, esteárico, araquídico, behénico, lignocérico, ácido 12-hidroxiesteárico, ácido oleico y ácido ricinoleico.

- 30 En otra realización preferente, el tensioactivo contiene al menos un grupo derivable de un alcohol graso saturado o insaturado, preferiblemente un alcohol graso de 6 a 30 átomos de carbono, de manera más preferible un alcohol graso de 8 a 24 átomos de carbono y de manera mucho más preferible un alcohol graso de 12 a 22 átomos de carbono. Ejemplos de alcoholes grasos adecuados son alcohol cetílico, alcohol estearílico, 2-octildodecano-1-ol y 2-hexildecano-1-ol.

- 35 Preferiblemente, el tensioactivo tiene un peso molecular como máximo de 20.000 g/mol, de manera preferible como máximo 15.000 g/mol, de manera aún más preferible como máximo 10.000 g/mol, de manera aún más preferible como máximo 5.000 g/mol, incluso de manera más preferible como máximo 4.000 g/mol, de manera más preferible como máximo 3.000 g/mol y en particular dentro del intervalo de 100 g/mol a 2.500 g/mol.

- 40 Preferiblemente, el tensioactivo está contenido en una matriz en la está disperso, preferiblemente de modo molecular, el agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I).

- 45 En una realización preferente, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) y el tensioactivo están distribuidos homogénea e íntimamente en una matriz, de manera que la matriz no contiene segmento alguno donde el agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) esté presente en ausencia del tensioactivo o donde el tensioactivo esté presente en ausencia del agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I).

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

En una realización preferente, el tensioactivo actúa como un emulsificante O/W. En otra realización preferente, el tensioactivo actúa como un emulsificante W/O.

- 50 Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica contiene un tensioactivo que tiene un balance hidrofílico-lipofílico (HLB) de al menos 10 o al menos 11. De manera más preferible, el balance hidrofílico-lipofílico (HLB)

es de al menos 12 o al menos 13. De manera más preferible, el balance hidrofílico-lipofílico (HLB) varía entre 14 y 16.

5 En otra realización preferente, el balance hidrofílico-lipofílico (HLB) del tensioactivo es al menos 27, de manera más preferible al menos 29, de manera aún más preferible al menos 31, de manera aún más preferible al menos 33, incluso de manera más preferible al menos 35, de manera más preferible al menos 37 y en particular al menos 39.

10 Preferiblemente, el balance hidrofílico-lipofílico (HLB) del tensioactivo es como máximo 30, de manera más preferible como máximo 28, de manera aún más preferible como máximo 26, de manera aún más preferible como máximo 24, incluso de manera más preferible como máximo 22, de manera más preferible como máximo 20 y en particular como máximo 18.

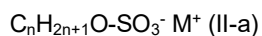
15 En una realización preferente, el valor HLB del tensioactivo está dentro del intervalo de  $10 \pm 3,5$ , de manera más preferible  $10 \pm 3$ , de manera aún más preferible  $10 \pm 2,5$ , de manera aún más preferible  $10 \pm 2$ , incluso de manera más preferible  $10 \pm 1,5$ , de manera más preferible  $10 \pm 1$ , y en particular  $10 \pm 0,5$ . En otra realización preferente, el valor HLB del tensioactivo está dentro del intervalo de  $12 \pm 3,5$ , de manera más preferible  $12 \pm 3$ , de manera aún más preferible  $12 \pm 2,5$ , de manera aún más preferible  $12 \pm 2$ , incluso de manera más preferible  $12 \pm 1,5$ , de manera más preferible  $12 \pm 1$ , y en particular  $12 \pm 0,5$ . En otra realización preferente adicional, el valor HLB del tensioactivo está dentro del intervalo de  $14 \pm 3,5$ , de manera más preferible  $14 \pm 3$ , de manera aún más preferible  $14 \pm 2,5$ , de manera aún más preferible  $14 \pm 2$ , incluso de manera más preferible  $14 \pm 1,5$ , de manera más preferible  $14 \pm 1$ , y en particular  $14 \pm 0,5$ . En otra realización preferente, el valor HLB del tensioactivo está dentro del intervalo de  $15 \pm 3,5$ , de manera más preferible  $15 \pm 3$ , de manera aún más preferible  $15 \pm 2,5$ , de manera aún más preferible  $15 \pm 2$ , incluso de manera más preferible  $15 \pm 1,5$ , de manera más preferible  $15 \pm 1$ , y en particular  $15 \pm 0,5$ . En otra realización preferente adicional, el valor HLB del tensioactivo está dentro del intervalo de  $16 \pm 3,5$ , de manera más preferible  $16 \pm 3$ , de manera aún más preferible  $16 \pm 2,5$ , de manera aún más preferible  $16 \pm 2$ , incluso de manera más preferible  $16 \pm 1,5$ , de manera más preferible  $16 \pm 1$ , y en particular  $16 \pm 0,5$ . En otra realización preferente, el valor HLB del tensioactivo está dentro del intervalo de  $18 \pm 3,5$ , de manera más preferible  $18 \pm 3$ , de manera aún más preferible  $18 \pm 2,5$ , de manera aún más preferible  $18 \pm 2$ , incluso de manera más preferible  $18 \pm 1,5$ , de manera más preferible  $18 \pm 1$ , y en particular  $18 \pm 0,5$ .

El tensioactivo puede ser iónico, anfótero o no iónico.

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

35 Tensioactivos aniónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ésteres de ácido sulfúrico como laurilsulfato de sodio (dodecilsulfato de sodio, por ejemplo Texapon® K12), cetilsulfato de sodio (por ejemplo Lanette E®), cetilestearilsulfato de sodio, estearilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio (docusato de sodio); y las sales correspondientes de potasio o calcio de los mismos.

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



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

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

En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica contiene un tensioactivo no iónico. Los tensioactivos no iónicos adecuados, incluyen, pero no se limitan a:

- 45
- alcoholes grasos que pueden ser lineales o ramificados, tales como alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol cetilestearílico, 2-octildodecano-1-ol y 2-hexildecano-1-ol;
  - esteroides, como colesterol;
  - ésteres parciales de ácido graso sorbitano, tal como monolaurato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, triestearato de sorbitano, monooleato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano y triolato de sorbitano;

50

  - ésteres parciales de ácidos grasos de polioxietilensorbitano (polioxietilensorbitano ésteres de ácido graso), preferiblemente polioxietilensorbitano monoéster de ácido graso, un polioxietilensorbitano diéster de ácido graso de o un polioxietilensorbitano triéster de ácido graso; por ejemplo mono y tri-lauril,



- ésteres parciales de alcoholes grasos multifuncionales, tales como glicerol ésteres de ácido graso, por ejemplo mono y tri-lauril, palmitil, estearil y oleil ésteres, por ejemplo monoestearato de glicerol, monooleato de glicerol, por ejemplo monooleato 40 de glicerilo, conocido y disponible comercialmente bajo el nombre comercial “Peceol”; dibehenato de glicerol, diestearato de glicerol, monolinoleato de glicerol; monoestearato de etilenglicol, monopalmitoestearato de etilenglicol y monoestearato de pentaeritritol.

Tensioactivos especialmente preferidos de esta clase que están contenidos en la forma de dosificación farmacéutica según la invención son tensioactivos no iónicos con un balance hidrofílico-lipofílico (HLB) de al menos 10, en particular tensioactivos no iónicos que tienen un valor HLB de al menos 12, de manera más particular tensioactivos no iónicos que tienen un valor HLB dentro de 14 y 16. Ejemplos de este tipo de tensioactivos son los tensioactivos citados “Tween® 80” y “Solutol® HS 15”.

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

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

En una realización preferente, el contenido del tensioactivo es de al menos 0,001% en peso o al menos 0,005% en peso, de manera más preferible al menos 0,01% en peso o al menos 0,05% en peso, de manera aún más preferible al menos 0,1% en peso, al menos 0,2% en peso o al menos 0,3% en peso, de manera aún más preferible al menos 0,4% en peso, al menos 0,5% en peso o al menos 0,6% en peso y en particular al menos 0,7% en peso, al menos 0,8% en peso, al menos 0,9% en peso o al menos 1,0% en peso, en base al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

En una realización preferente particular,

- la forma de dosificación farmacéutica contiene un tensioactivo con valor HLB de al menos 10 en una cantidad de al menos el 0,001% en peso, en base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica; y/o
- la forma de dosificación farmacéutica contiene del 0,01% al 95% del agente (A) farmacológicamente activo; y/o
- la forma de dosificación farmacéutica tiene un peso dentro del intervalo de 0,1 mg a 2.000 mg; y/o
- la forma de dosificación farmacéutica contiene un polímero con un peso molecular dentro del intervalo de 1.000 g/mol a 15 millones g/mol; y/o
- la forma de dosificación farmacéutica es para la administración oral; y/o
- la forma de dosificación farmacéutica contiene el agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) en una dosis desde 10 µg hasta 50 µg o desde 300 µg a 500 µg; y/o
- la forma de dosificación farmacéutica proporciona la liberación inmediata del agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) *in vitro*, de acuerdo con Ph. Eur; y/o
- $t_{max}$  está dentro del intervalo de 0,5 a 16 h; y/o
- la relación  $AUC_{0-t}/dosis$  está dentro del intervalo de 0,5 a 16,5 h/m<sup>3</sup>; y/o
- la relación  $C_{max}/dosis$  está dentro del intervalo de 0,06 a 1,69 m<sup>-3</sup>.

40 La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, particularmente cuando contiene el agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) en forma de una solución sólida, es decir, dispersa molecularmente en una matriz sólida, además contiene al menos un material de matriz. Dicho material de matriz comprende un polímero seleccionado del grupo consistente en polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona-acetato de polivinilo y combinaciones de los mismos. Ejemplos preferentes de polivinilpirrolidona se comercializan como Kollidon® 90 y ejemplos de copolímero de vinilpirrolidona-acetato de polivinilo se comercializan como Kollidon® VA64.

Para los propósitos de la especificación, “disperso molecularmente en una matriz sólida”, por ejemplo en un polímero, significa que una parte sustancial del contenido total del agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) está presente en forma no cristalina, es decir, no proporciona reflejos de rayos X. Preferiblemente, el contenido del agente farmacológicamente activo no cristalino según la fórmula general (I) es al menos el 60% en peso, de manera más preferible al menos 65% en peso, de manera aún más preferible al menos 70% en peso, de manera aún más preferible al menos 75% en peso, incluso de manera más preferible al menos 80% en peso, de manera más preferible al menos 85% en peso y en particular al menos 90% en peso, en base al contenido total del agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I).



- 5 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene un polímero con un peso molecular promedio en peso preferiblemente de al menos 50.000 g/mol, de manera más preferible de al menos 100.000 g/mol, de manera aún más preferible de al menos 250.000 g/mol, de manera aún más preferible de al menos 500.000 g/mol, de manera mucho más preferible al menos 750.000 g/mol y de manera particular al menos 800.000 g/mol.
- 10 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene un polímero con un peso molecular promedio en peso preferiblemente de al menos 5.000 g/mol, de manera más preferible al menos 10.000 g/mol, de manera aún más preferible al menos 20.000 g/mol, de manera aún más preferible al menos 30.000 g/mol, incluso de manera más preferible al menos 40.000 g/mol, de manera más preferible al menos 50.000 g/mol y en particular dentro del intervalo de 50.000 g/mol a 250.000 g/mol.
- 15 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene al agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) en forma de una solución sólida, es decir, dispersa molecularmente en una matriz sólida, comprendiendo la matriz uno o más polímeros y estando el contenido de el (los) polímeros dentro del intervalo de  $25 \pm 22,5\%$  en peso, de manera más preferible  $25 \pm 20\%$  en peso, de manera aún más preferible  $25 \pm 17,5\%$  en peso, de manera aún más preferible  $25 \pm 15\%$  en peso, e incluso de manera más preferible  $25 \pm 12,5\%$  en peso, de manera mucho más preferible  $25 \pm 10\%$  en peso y en particular  $25 \pm 7,5\%$  en peso, en base al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.
- 20 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) en forma de una solución sólida, es decir, dispersa molecularmente en una matriz sólida, comprendiendo la matriz comprende uno o más polímeros y estando el contenido del o de los polímeros dentro del intervalo de  $50 \pm 22,5\%$  en peso, de manera más preferible  $50 \pm 20\%$  en peso, de manera aún más preferible  $50 \pm 17,5\%$  en peso, de manera aún más preferible  $50 \pm 15\%$  en peso, e incluso de manera más preferible  $50 \pm 12,5\%$  en peso, de manera más preferible  $50 \pm 10\%$  en peso y en particular  $50 \pm 7,5\%$  en peso, en base al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.
- 25 En otra realización preferente adicional, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene al agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) en forma de una solución sólida, es decir, dispersa molecularmente en una matriz sólida, comprendiendo la matriz uno o más polímeros y estando el contenido del o de los polímeros dentro del intervalo de  $75 \pm 22,5\%$  en peso, de manera más preferible  $75 \pm 20\%$  en peso, de manera aún más preferible  $75 \pm 17,5\%$  en peso, de manera aún más preferible  $75 \pm 15\%$  en peso, incluso de manera más preferible  $75 \pm 12,5\%$  en peso, de manera más preferible  $75 \pm 10\%$  en peso y en particular  $75 \pm 7,5\%$  en peso, en base al peso total de la forma de dosificación farmacéutica. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene un polímero que comprende unidades repetidas derivadas de vinilpirrolidonas. En otra realización preferente, el polímero comprende unidades monoméricas derivadas de acetatos de vinilo. Preferiblemente, el polímero es un copolímero que comprende unidades repetidas derivadas de vinilpirrolidonas y unidades repetidas derivadas de acetatos de vinilo, siendo la relación en peso unidades repetidas derivadas de vinilpirrolidonas:unidades repetidas derivadas de acetatos de vinilo preferiblemente como máximo de 10:1, de manera más preferible como máximo 4,5:1, de manera aún más preferible como máximo 4:1, de manera mucho más preferible como máximo 2:1 y en particular como máximo 1,5:1. La relación en peso relativa entre el polímero y el agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención de al menos 3:1 o al menos 4:1, de manera más preferible al menos 5:1 o al menos 6:1, de manera aún más preferible al menos 7:1 o al menos 8:1, de manera aún más preferible al menos 9:1 o al menos 10:1, incluso de manera más preferible al menos 11:1 o al menos 12:1, de manera más preferible 13:1 o al menos 14:1 y en particular al menos 15:1 o al menos 16:1. En una realización preferente, la relación en peso entre el polímero, especialmente el copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, y el agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención varía de 10:1 a 25:1 y en particular de 15:1 a 25:1.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, particularmente cuando contiene el agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) en forma de una solución sólida, es decir, dispersa molecularmente en una matriz sólida, puede contener además al menos un tensioactivo seleccionado del grupo que contiene polioxietilensorbitano ésteres parciales de ácido graso (polioxietilensorbitano ésteres de ácido graso), preferiblemente un polioxietilensorbitano monoéster de ácido graso, un polioxietilensorbitano diéster de ácido graso o un polioxietilensorbitano triéster de ácido graso; ésteres de ácido sulfúrico o sales alcalinas o alcalinotérreas de los mismos; y poloxámeros.
- 55 En una realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene un tensioactivo con un peso molecular promedio en peso de preferiblemente al menos 500 g/mol, de manera más preferible al menos 1.000 g/mol, de manera aún más preferible al menos 2.500 g/mol, de manera aún más

preferible al menos 5.000 g/mol, de manera más preferible al menos 7.000 g/mol y particularmente al menos 8.000 g/mol.

5 En otra realización preferente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene un tensioactivo con un peso molecular promedio en peso de preferiblemente al menos 100 g/mol, de manera más preferible al menos 250 g/mol, de manera aún más preferible al menos 500 g/mol, de manera aún más preferible al menos 750 g/mol, de manera más preferible al menos 1.000 g/mol y particularmente al menos 1.250 g/mol.

10 En otra realización preferente, la forma de dosificación de acuerdo con la invención contiene un tensioactivo, preferiblemente (monooleato de polioxietilen(20)sorbitano] o un copolímero en bloques de polioxietileno-polioxipropileno, en un contenido de preferiblemente el 0,5% en peso al 80% en peso, de manera más preferible 1,5% en peso a 60% en peso, de manera aún más preferible 2,5% en peso a 50% en peso, de manera aún más preferible 3,0% en peso a 40% en peso, de manera más preferible 3,5% en peso a 20% en peso, y en particular 4% en peso a 10% en peso, en base al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

Las realizaciones preferentes A<sup>1</sup> a A<sup>20</sup> de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se resumen en la tabla siguiente.

15

realización	A <sup>1</sup>		A <sup>2</sup>		A <sup>3</sup>		A <sup>4</sup>		A <sup>5</sup>	
	Nat.	ratio	Nat.	ratio	Nat.	ratio	Nat.	ratio	Nat.	ratio
ingrediente										
Ag. activo fórm. (I)	X <sup>1</sup>	1	X <sup>1</sup>	1	X <sup>2</sup>	1	X <sup>2</sup>	1	X <sup>3</sup>	1
polímero	Y <sup>1</sup>	19±17	Y <sup>1</sup>	19±11	Y <sup>2</sup>	19±7	Y <sup>2</sup>	19±5	Y <sup>3</sup>	19±3
tensioactivo	Z <sup>1</sup>	5±4	Z <sup>1</sup>	5±3	Z <sup>2</sup>	5±2	Z <sup>2</sup>	5±1	Z <sup>3</sup>	5±0,5
realización	A <sup>6</sup>		A <sup>7</sup>		A <sup>8</sup>		A <sup>9</sup>		A <sup>10</sup>	
	Nat.	ratio	Nat.	ratio	Nat.	ratio	Nat.	ratio	Nat.	ratio
ingrediente										
Ag. activo fórm. (I)	X <sup>1</sup>	2	X <sup>1</sup>	2	X <sup>2</sup>	2	X <sup>2</sup>	2	X <sup>3</sup>	2
polímero	Y <sup>1</sup>	38±34	Y <sup>1</sup>	38±22	Y <sup>2</sup>	38±14	Y <sup>2</sup>	38±10	Y <sup>3</sup>	38±6
tensioactivo	Z <sup>1</sup>	5±4	Z <sup>1</sup>	5±3	Z <sup>2</sup>	5±2	Z <sup>2</sup>	5±1	Z <sup>3</sup>	5±0,5
realización	A <sup>11</sup>		A <sup>12</sup>		A <sup>13</sup>		A <sup>14</sup>		A <sup>15</sup>	
	Nat.	ratio	Nat.	ratio	Nat.	ratio	Nat.	ratio	Nat.	ratio
ingrediente										
Ag. activo fórm. (I)	X <sup>1</sup>	3	X <sup>1</sup>	3	X <sup>2</sup>	3	X <sup>2</sup>	3	X <sup>3</sup>	3
polímero	Y <sup>1</sup>	57±51	Y <sup>1</sup>	57±33	Y <sup>2</sup>	57±21	Y <sup>2</sup>	57±15	Y <sup>3</sup>	57±9
tensioactivo	Z <sup>1</sup>	5±4	Z <sup>1</sup>	5±3	Z <sup>2</sup>	5±2	Z <sup>2</sup>	5±1	Z <sup>3</sup>	5±0,5
realización	A <sup>16</sup>		A <sup>17</sup>		A <sup>18</sup>		A <sup>19</sup>		A <sup>20</sup>	
	Nat.	ratio	Nat.	ratio	Nat.	ratio	Nat.	ratio	Nat.	ratio
ingrediente										
Ag. activo fórm. (I)	X <sup>1</sup>	4	X <sup>1</sup>	4	X <sup>2</sup>	4	X <sup>2</sup>	4	X <sup>3</sup>	4
polímero	Y <sup>1</sup>	76±68	Y <sup>1</sup>	76±44	Y <sup>2</sup>	76±28	Y <sup>2</sup>	76±20	Y <sup>3</sup>	76±12
tensioactivo	Z <sup>1</sup>	5±4	Z <sup>1</sup>	5±3	Z <sup>2</sup>	5±2	Z <sup>2</sup>	5±1	Z <sup>3</sup>	5±0,5

donde

"Nat." se refiere a la naturaleza química del ingrediente;

"ratio" se refiere a la proporción en peso relativa del ingrediente con respecto a los otros dos ingredientes;

20 X<sup>1</sup> significa el agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo;

X<sup>2</sup> significa el agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I') o una sal fisiológicamente aceptable del mismo;

25 X<sup>3</sup> significa (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 de las mismas;

Y<sup>1</sup> significa un polímero seleccionado del grupo consistente en polivinilpirrolidona, copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, derivados de celulosa, preferiblemente ésteres de celulosa o éteres de celulosa, polimetacrilatos, óxidos de polietileno, polietilenglicoles y cualquier combinación de los mismos;

Y<sup>2</sup> significa un copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo;

30 Y<sup>3</sup> significa copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinilo con un peso molecular promedio en peso dentro del intervalo de 40.000 a 250.000 g/mol;

Z<sup>1</sup> significa tensioactivo no iónico con un valor HLB de 10-20;

Z<sup>2</sup> significa un tensioactivo seleccionado del grupo consistente en polioxietilensorbitano ésteres parciales de ácido graso;

Z<sup>3</sup> significa un tensioactivo de acuerdo con la fórmula general (IIb).

- 5 Por ejemplo, de acuerdo con la tabla anterior, la realización A<sup>9</sup> se refiere a un agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I') o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, un copolímero de vinilpirrolidona y un acetato de polivinilo y un tensioactivo seleccionado del grupo de polisorbitanos, donde la relación en peso es 2:38:5.

Otro aspecto de la invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención como se describe anteriormente para su uso en el tratamiento de, dolor.

- 10 Un aspecto adicional de la invención se refiere a un método para tratar dolor que comprende la administración dos veces al día, una vez al día o menos frecuentemente, preferiblemente vía oral, de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención a un sujeto que lo necesite.

Preferiblemente, el dolor se selecciona de dolor agudo, visceral, neuropático o crónico.

### Ejemplos

- 15 Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención pero no se deben considerar como limitativos de su alcance.

#### *Procedimiento general para preparar la solución sólida de acuerdo con la invención*

- 20 El ingrediente farmacéutico activo (API), es decir, el agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) y un polímero se dispersan en diclorometano en un matraz. En algunos casos se agrega un tensioactivo. El matraz se calienta y se somete a ultrasonidos para disolver apropiadamente los ingredientes. Cuando es aplicable, la solución se filtra a través de un filtro de vidrio sinterizado con el fin de eliminar trazas de material no disuelto. El disolvente se evapora en un evaporador rotatorio a una temperatura de 60°C. El residuo sólido se seca adicionalmente bajo alto vacío durante la noche. El material seco se transfiere a un frasco de vidrio sellado para analizar el contenido amorfo empleando XRPD y DSC. El comportamiento de disolución se analiza en HCl 0,1N.

25

### Ejemplo 1

Siguiendo el procedimiento general, se preparan soluciones sólidas con las siguientes composiciones:

Ej.	API	polímero	relación en peso API:polímero	tensioactivo	contenido tensioactivo
1-A	+	-	-	-	-
1-B	+	Kollidon 90	1:4	-	-
1-C	+	Kollidon 90	1:4	Pluronic F68	5% en peso
1-D	+	Kollidon VA 64	1:5	Tween 80	5% en peso
1-E	+	Kollidon VA 64	1:19	Tween 80	5% en peso

Los ejemplos 1-A a 1-D no son según la invención.

- 30 La figura 1 muestra el perfil de liberación del API. El eje X se refiere al tiempo en minutos y el eje Y a la cantidad de API disuelto, en porcentaje, en relación a la cantidad total de API contenido originalmente en la forma de dosificación. De la figura 1 se evidencia que la solución sólida que contiene Kollidon VA64/Tween 80 en una relación 1:19 API:polímero (ejemplo 1-E) tiene una tasa de disolución sustancialmente mayor que cualquiera de las otras formulaciones (ejemplos 1-A a 1-D). Aproximadamente el 90% de API se ha disuelto en los primeros 30 minutos. Pluronic F68 en la formulación con Kollidon 90 (1:4) resulta en una disminución sustancial de la
- 35 tasa de disolución. Pluronic F68 es un tensioactivo de copolímero en bloque difuncional que termina en grupos hidroxilo primarios y con un valor HLB > 24.

### Ejemplo 2

Siguiendo el procedimiento general y en analogía con el ejemplo 1, se prepararon soluciones sólidas con las siguientes composiciones.

Ej.	API	polímero	relación en peso API:polímero	tensioactivo	contenido tensioactivo
2-A	+	-	-	-	-
2-B	+	Kollidon VA64	1:19	-	-
2-C	+	Kollidon VA64	1:19	Tween 80	5% en peso

Los ejemplos 2-A y 2-B no son según la invención.

- 5 La figura 2 muestra el perfil de liberación de API. El eje X se refiere al tiempo en minutos y el eje Y se refiere a la cantidad de API disuelto, en porcentaje, en relación a la cantidad total de API contenido originalmente en la forma de dosificación. Es evidente de la figura 2 que la formulación que contiene Tween 80 proporciona una liberación más rápida con un alto grado de disolución, mientras que la ausencia de tensioactivo reduce la tasa de disolución; en ausencia de tensioactivo (ejemplo 2-B), el grado total de disolución es de solo 55% en comparación con la formulación que contiene Tween 80 (ejemplo 2-C).

### Ejemplo 3

- 10 La estabilidad de almacenamiento de una solución sólida se ensayó bajo diversas condiciones y se analizó utilizando XRPD. La solución sólida se preparó de acuerdo con los ejemplos 1 y 2 y tiene la siguiente composición:

Ej.	API	polímero	relación en peso API:polímero	tensioactivo	contenido tensioactivo
3	+	Kollidon VA64	1:19	Tween 80	4% en peso

- 15 Las dosis unitarias de la formulación combinada se suministran como relleno en cápsulas de gelatina dura de tamaño 0. Las formulaciones encapsuladas se almacenan a 25°C y 60% de humedad relativa (h.r.) a 30°C y 65% de humedad relativa, respectivamente. Después de períodos de tiempo predeterminado de 1, 2 y 4 semanas, las cápsulas se retiran del almacenamiento y se analizan. La solución sólida de API, especialmente la formulación con API:V64 en una relación 1:19, demostró ser físicamente estable por un período de tiempo de 4 semanas a 25°C y 30°C, demostrado vía XRPD. La figura 3 muestra el resultado XRPD de la solución sólida de API en tiempo cero. La figura 4 y la figura 5 muestran el resultado después de 4 semanas de almacenamiento a 25°C y 60% de humedad relativa y a 30°C y 65% de humedad relativa, respectivamente. Resulta evidente de las figuras 3, 4 y 5 que el medicamento tiene naturaleza amorfa o al menos semi-amorfa.

### Ejemplo de referencia 4

- 25 Se llevaron a cabo estudios clínicos para determinar la eficacia analgésica y tolerabilidad de dosis únicas del compuesto de acuerdo con la fórmula (I'b) (200 µg, 400 µg y 600 µg, en base en la cantidad de la base libre; solución oral hemicitrato del compuesto (I'b) en Macrogol 400) en comparación con la de morfina (60 mg, forma liberada controlada) y placebo en pacientes con dolor postquirúrgico agudo después de cirugía ortopédica (bunionectomía). Para ello, 258 pacientes de ambos sexos se incluyeron en un ensayo clínico tipo doble ciego, controlado por placebo, aleatorizado en grupos paralelos. Los grupos de tratamiento estaban bien equilibrados con respecto a las características demográficas y de línea base, con un ligero desequilibrio en cuanto a dolor inicial y raza.

Después de la cirugía, todos los pacientes fueron tratados inicialmente con anestesia postquirúrgica local con bloqueo poplíteo. Debido a la diferente cinética del compuesto de acuerdo con la fórmula (I'b) y la morfina, los pacientes después se trataron ya sea con uno de los dos medicamentos o con placebo a tiempos ligeramente diferentes:

- 35 Una hora antes de que se detuviera el bloqueo poplíteo, los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente y parte de ellos se dosificaron con una dosis única del compuesto de acuerdo con la fórmula (I'b) (200 µg, 400 µg o 600 µg) o placebo, mientras los otros recibieron morfina o placebo dos horas después de que se detuvo el bloqueo poplíteo.

- 40 El criterio de valoración de determinación de eficacia primaria fue la intensidad de dolor absoluto durante un período de 24 horas. La intensidad del dolor se midió utilizando una escala de clasificación numérica (NRS) de 11 puntos. En cada punto de tiempo a los pacientes se les instruyó para evaluar su intensidad de dolor en ese momento, en relación a la escala de clasificación numérica de 11 puntos. Una calificación de cero representa ausencia de dolor y una calificación de 10 representa el peor dolor posible. Las determinaciones de dolor programadas perdidas para los pacientes se introdujeron con la última observación realizada posterior (LOCF).
- 45 Los valores NRS promediados resultantes durante el período de 24 horas se muestran en la figura 6.

La suma de diferencias de intensidad de dolor en diferentes periodos de tiempo se analizó usando un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con factores para el tratamiento y sitio y la calificación de intensidad de dolor en la línea base (utilizando la calificación NRPS de intensidad de dolor). Se incluyeron únicamente sujetos con intensidad de dolor de línea base sin pérdida. Un resumen de los análisis para el periodo de 2 a 10 horas se muestra en la tabla siguiente.

5

	n	media de LS	SE	media LS $\Delta$ placebo	SE	valor P
placebo	45	49,13	2,85			
compuesto (l'b) 200 $\mu$ g	52	46,05	2,78	-3,08	3,49	0,3776
compuesto (l'b) 400 $\mu$ g	47	35,28	2,81	-13,85	3,57	0,0001
compuesto (l'b) 600 $\mu$ g	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 de LS: medias de mínimos cuadrados; SE: error estadístico

Los valores p resultantes se resumen en la siguiente tabla

valores p (suma de diferencias 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 $\mu$ g	0,4514	0,3776	0,3387	0,3427	0,3205	0,2923
compuesto (l'b) 400 $\mu$ g	0,0009	0,0001	<0,0001	0,0001	0,0005	0,0008
compuesto (l'b) 600 $\mu$ g	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

En consecuencia, en el parámetro primario, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre grupos que habían recibido una dosis de 400  $\mu$ g o 600  $\mu$ g del compuesto (l'b) y los grupos placebo, mientras que no se observó diferencia estadísticamente significativa para los grupos que recibieron una dosis de 200  $\mu$ g del compuesto (l'b).

10

Las siguientes dos tablas resumen los eventos adversos que surgieron durante el tratamiento (TEAE) experimentados por los cinco grupos de tratamiento.

	Placebo	compuesto (l'b) 200 $\mu$ g	compuesto (l'b) 400 $\mu$ g	compuesto (l'b) 600 $\mu$ g	morfina 60 mg
sujetos TEAE (n (%))	32 (68,1)	37 (67,3)	38 (77,6)	48 (84,2)	46 (92,0)
relacionado (n (%))	17 (36,2)	24 (43,6)	32 (65,3)	43 (75,4)	42 (84,0)
grave (n (%))	1 (2,1)	0	0	0	0
número 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 SAE	1 (2,1)	0	0	0	0
muerres	0	0	0	0	0

TEAE: evento adverso que surge del tratamiento; SAE: evento adverso grave

	Placebo	compuesto (l'b) 200 $\mu$ g	compuesto (l'b) 400 $\mu$ g	compuesto (l'b) 600 $\mu$ g	morfina 60 mg
Náusea	17,0	29,1	49,0	64,9	66,0
Vómito	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
ASAT aumentado	2,1	1,8	6,1	1,8	2,0
Bochornos	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% = número total de sujetos en el grupo de tratamiento correspondiente  
ASAT: aspartato aminotransferasa

Es evidente de las tablas anteriores que la totalidad de los cuatro tratamientos activos son bien tolerados bajo estas circunstancias y que los eventos adversos que se aparecieron más frecuentemente concuerdan con lo que se esperaba de los agonistas del receptor  $\mu$ -opioides. Para el grupo de pacientes tratados con el compuesto (l'b), la incidencia de eventos adversos aumentó con la dosis y a una dosis de 600  $\mu$ g la incidencia de eventos adversos era comparable con la del grupo de pacientes tratados con morfina.

15

**Ejemplos posibles**

A continuación se proporcionan posibles ejemplos de formas de dosificación farmacéuticas según la invención. Sus composiciones se pretende que sean ilustrativas y debe entenderse que los ingredientes, sus cantidades y el procedimiento para obtener la forma de dosificación pueden variar.

- 5 En analogía con los ejemplos 1, 2 y 3, se pueden preparar las siguientes composiciones (soluciones sólidas) de acuerdo con el procedimiento general.

Ejemplo Posible 1

Ejemplo	API	polímero	Relación peso API:polímero	tensioactivo	Contenido tensioactivo
P1-1-A-1	+	Kollidon 90	1:8	Tween 80	1% en peso
P1-1-A-2	+	Kollidon 90	1:8	Tween 80	2,5% en peso
P1-1-A-3	+	Kollidon 90	1:8	Tween 80	5% en peso
P1-1-A-4	+	Kollidon 90	1:8	Tween 80	7,5% en peso
P1-1-A-5	+	Kollidon 90	1:8	Tween 80	10% en peso
P1-1-B-1	+	Kollidon 90	1:12	Tween 80	1% en peso
P1-1-B-2	+	Kollidon 90	1:12	Tween 80	2,5% en peso
P1-1-B-3	+	Kollidon 90	1:12	Tween 80	5% en peso
P1-1-B-4	+	Kollidon 90	1:12	Tween 80	7,5% en peso
P1-1-B-5	+	Kollidon 90	1:12	Tween 80	10% en peso
P1-1-C-1	+	Kollidon 90	1:16	Tween 80	1% en peso
P1-1-C-2	+	Kollidon 90	1:16	Tween 80	2,5% en peso
P1-1-C-3	+	Kollidon 90	1:16	Tween 80	5% en peso
P1-1-C-4	+	Kollidon 90	1:16	Tween 80	7,5% en peso
P1-1-C-5	+	Kollidon 90	1:16	Tween 80	10% en peso
P1-1-D-1	+	Kollidon 90	1:20	Tween 80	1% en peso
P1-1-D-2	+	Kollidon 90	1:20	Tween 80	2,5% en peso
P1-1-D-3	+	Kollidon 90	1:20	Tween 80	5% en peso
P1-1-D-4	+	Kollidon 90	1:20	Tween 80	7,5% en peso
P1-1-D-5	+	Kollidon 90	1:20	Tween 80	10% en peso
P1-1-E-1	+	Kollidon 90	1:24	Tween 80	1% en peso
P1-1-E-2	+	Kollidon 90	1:24	Tween 80	2,5% en peso
P1-1-E-3	+	Kollidon 90	1:24	Tween 80	5% en peso
P1-1-E-4	+	Kollidon 90	1:24	Tween 80	7,5% en peso
P1-1-E-5	+	Kollidon 90	1:24	Tween 80	10% en peso
P1-2-A-1	+	Kollidon 90	1:8	Solutol HS 15	1% en peso
P1-2-A-2	+	Kollidon 90	1:8	Solutol HS 15	2,5% en peso
P1-2-A-3	+	Kollidon 90	1:8	Solutol HS 15	5% en peso
P1-2-A-4	+	Kollidon 90	1:8	Solutol HS 15	7,5% en peso
P1-2-A-5	+	Kollidon 90	1:8	Solutol HS 15	10% en peso
P1-2-B-1	+	Kollidon 90	1:12	Solutol HS 15	1% en peso
P1-2-B-2	+	Kollidon 90	1:12	Solutol HS 15	2,5% en peso
P1-2-B-3	+	Kollidon 90	1:12	Solutol HS 15	5% en peso
P1-2-B-4	+	Kollidon 90	1:12	Solutol HS 15	7,5% en peso
P1-2-B-5	+	Kollidon 90	1:12	Solutol HS 15	10% en peso
P1-2-C-1	+	Kollidon 90	1:16	Solutol HS 15	1% en peso
P1-2-C-2	+	Kollidon 90	1:16	Solutol HS 15	2,5% en peso
P1-2-C-3	+	Kollidon 90	1:16	Solutol HS 15	5% en peso
P1-2-C-4	+	Kollidon 90	1:16	Solutol HS 15	7,5% en peso
P1-2-C-5	+	Kollidon 90	1:16	Solutol HS 15	10% en peso
P1-2-D-1	+	Kollidon 90	1:20	Solutol HS 15	1% en peso
P1-2-D-2	+	Kollidon 90	1:20	Solutol HS 15	2,5% en peso
P1-2-D-3	+	Kollidon 90	1:20	Solutol HS 15	5% en peso
P1-2-D-4	+	Kollidon 90	1:20	Solutol HS 15	7,5% en peso
P1-2-D-5	+	Kollidon 90	1:20	Solutol HS 15	10% en peso
P1-2-E-1	+	Kollidon 90	1:24	Solutol HS 15	1% en peso
P1-2-E-2	+	Kollidon 90	1:24	Solutol HS 15	2,5% en peso
P1-2-E-3	+	Kollidon 90	1:24	Solutol HS 15	5% en peso
P1-2-E-4	+	Kollidon 90	1:24	Solutol HS 15	7,5% en peso
P1-2-E-5	+	Kollidon 90	1:24	Solutol HS 15	10% en peso

ES 2 665 344 T3

P1-3-A-1	+	Kollidon 90	1:8	Tween 60	1% en peso
P1-3-A-2	+	Kollidon 90	1:8	Tween 60	2,5% en peso
P1-3-A-3	+	Kollidon 90	1:8	Tween 60	5% en peso
P1-3-A-4	+	Kollidon 90	1:8	Tween 60	7,5% en peso
P1-3-A-5	+	Kollidon 90	1:8	Tween 60	10% en peso
P1-3-B-1	+	Kollidon 90	1:12	Tween 60	1% en peso
P1-3-B-2	+	Kollidon 90	1:12	Tween 60	2,5% en peso
P1-3-B-3	+	Kollidon 90	1:12	Tween 60	5% en peso
P1-3-B-4	+	Kollidon 90	1:12	Tween 60	7,5% en peso
P1-3-B-5	+	Kollidon 90	1:12	Tween 60	10% en peso
P1-3-C-1	+	Kollidon 90	1:16	Tween 60	1% en peso
P1-3-C-2	+	Kollidon 90	1:16	Tween 60	2,5% en peso
P1-3-C-3	+	Kollidon 90	1:16	Tween 60	5% en peso
P1-3-C-4	+	Kollidon 90	1:16	Tween 60	7,5% en peso
P1-3-C-5	+	Kollidon 90	1:16	Tween 60	10% en peso
P1-3-D-1	+	Kollidon 90	1:20	Tween 60	1% en peso
P1-3-D-2	+	Kollidon 90	1:20	Tween 60	2,5% en peso
P1-3-D-3	+	Kollidon 90	1:20	Tween 60	5% en peso
P1-3-D-4	+	Kollidon 90	1:20	Tween 60	7,5% en peso
P1-3-D-5	+	Kollidon 90	1:20	Tween 60	10% en peso
P1-3-E-1	+	Kollidon 90	1:24	Tween 60	1% en peso
P1-3-E-2	+	Kollidon 90	1:24	Tween 60	2,5% en peso
P1-3-E-3	+	Kollidon 90	1:24	Tween 60	5% en peso
P1-3-E-4	+	Kollidon 90	1:24	Tween 60	7,5% en peso
P1-3-E-5	+	Kollidon 90	1:24	Tween 60	10% en peso
P1-4-A-1	+	Kollidon 90	1:8	Myrj 51	1% en peso
P1-4-A-2	+	Kollidon 90	1:8	Myrj 51	2,5% en peso
P1-4-A-3	+	Kollidon 90	1:8	Myrj 51	5% en peso
P1-4-A-4	+	Kollidon 90	1:8	Myrj 51	7,5% en peso
P1-4-A-5	+	Kollidon 90	1:8	Myrj 51	10% en peso
P1-4-B-1	+	Kollidon 90	1:12	Myrj 51	1% en peso
P1-4-B-2	+	Kollidon 90	1:12	Myrj 51	2,5% en peso
P1-4-B-3	+	Kollidon 90	1:12	Myrj 51	5% en peso
P1-4-B-4	+	Kollidon 90	1:12	Myrj 51	7,5% en peso
P1-4-B-5	+	Kollidon 90	1:12	Myrj 51	10% en peso
P1-4-C-1	+	Kollidon 90	1:16	Myrj 51	1% en peso
P1-4-C-2	+	Kollidon 90	1:16	Myrj 51	2,5% en peso
P1-4-C-3	+	Kollidon 90	1:16	Myrj 51	5% en peso
P1-4-C-4	+	Kollidon 90	1:16	Myrj 51	7,5% en peso
P1-4-C-5	+	Kollidon 90	1:16	Myrj 51	10% en peso
P1-4-D-1	+	Kollidon 90	1:20	Myrj 51	1% en peso
P1-4-D-2	+	Kollidon 90	1:20	Myrj 51	2,5% en peso
P1-4-D-3	+	Kollidon 90	1:20	Myrj 51	5% en peso
P1-4-D-4	+	Kollidon 90	1:20	Myrj 51	7,5% en peso
P1-4-D-5	+	Kollidon 90	1:20	Myrj 51	10% en peso
P1-4-E-1	+	Kollidon 90	1:24	Myrj 51	1% en peso
P1-4-E-2	+	Kollidon 90	1:24	Myrj 51	2,5% en peso
P1-4-E-3	+	Kollidon 90	1:24	Myrj 51	5% en peso
P1-4-E-4	+	Kollidon 90	1:24	Myrj 51	7,5% en peso
P1-4-E-5	+	Kollidon 90	1:24	Myrj 51	10% en peso
P1-5-A-1	+	Kollidon 90	1:8	Brij 98	1% en peso
P1-5-A-2	+	Kollidon 90	1:8	Brij 98	2,5% en peso
P1-5-A-3	+	Kollidon 90	1:8	Brij 98	5% en peso
P1-5-A-4	+	Kollidon 90	1:8	Brij 98	7,5% en peso
P1-5-A-5	+	Kollidon 90	1:8	Brij 98	10% en peso
P1-5-B-1	+	Kollidon 90	1:12	Brij 98	1% en peso
P1-5-B-2	+	Kollidon 90	1:12	Brij 98	2,5% en peso
P1-5-B-3	+	Kollidon 90	1:12	Brij 98	5% en peso
P1-5-B-4	+	Kollidon 90	1:12	Brij 98	7,5% en peso
P1-5-B-5	+	Kollidon 90	1:12	Brij 98	10% en peso
P1-5-C-1	+	Kollidon 90	1:16	Brij 98	1% en peso

ES 2 665 344 T3

P1-5-C-2	+	Kollidon 90	1:16	Brij 98	2,5% en peso
P1-5-C-3	+	Kollidon 90	1:16	Brij 98	5% en peso
P1-5-C-4	+	Kollidon 90	1:16	Brij 98	7,5% en peso
P1-5-C-5	+	Kollidon 90	1:16	Brij 98	10% en peso
P1-5-D-1	+	Kollidon 90	1:20	Brij 98	1% en peso
P1-5-D-2	+	Kollidon 90	1:20	Brij 98	2,5% en peso
P1-5-D-3	+	Kollidon 90	1:20	Brij 98	5% en peso
P1-5-D-4	+	Kollidon 90	1:20	Brij 98	7,5% en peso
P1-5-D-5	+	Kollidon 90	1:20	Brij 98	10% en peso
P1-5-E-1	+	Kollidon 90	1:24	Brij 98	1% en peso
P1-5-E-2	+	Kollidon 90	1:24	Brij 98	2,5% en peso
P1-5-E-3	+	Kollidon 90	1:24	Brij 98	5% en peso
P1-5-E-4	+	Kollidon 90	1:24	Brij 98	7,5% en peso
P1-5-E-5	+	Kollidon 90	1:24	Brij 98	10% en peso

Ejemplo posible 2

Ejemplo	API	polímero	Relación peso API:polímero	tensioactivo	Contenido tensioactivo
P2-1-A-1	+	Kollidon VA64	1:8	Tween 80	1% en peso
P2-1-A-2	+	Kollidon VA64	1:8	Tween 80	2,5% en peso
P2-1-A-3	+	Kollidon VA64	1:8	Tween 80	5% en peso
P2-1-A-4	+	Kollidon VA64	1:8	Tween 80	7,5% en peso
P2-1-A-5	+	Kollidon VA64	1:8	Tween 80	10% en peso
P2-1-B-1	+	Kollidon VA64	1:12	Tween 80	1% en peso
P2-1-B-2	+	Kollidon VA64	1:12	Tween 80	2,5% en peso
P2-1-B-3	+	Kollidon VA64	1:12	Tween 80	5% en peso
P2-1-B-4	+	Kollidon VA64	1:12	Tween 80	7,5% en peso
P2-1-B-5	+	Kollidon VA64	1:12	Tween 80	10% en peso
P2-1-C-1	+	Kollidon VA64	1:16	Tween 80	1% en peso
P2-1-C-2	+	Kollidon VA64	1:16	Tween 80	2,5% en peso
P2-1-C-3	+	Kollidon VA64	1:16	Tween 80	5% en peso
P2-1-C-4	+	Kollidon VA64	1:16	Tween 80	7,5% en peso
P2-1-C-5	+	Kollidon VA64	1:16	Tween 80	10% en peso
P2-1-D-1	+	Kollidon VA64	1:20	Tween 80	1% en peso
P2-1-D-2	+	Kollidon VA64	1:20	Tween 80	2,5% en peso
P2-1-D-3	+	Kollidon VA64	1:20	Tween 80	5% en peso
P2-1-D-4	+	Kollidon VA64	1:20	Tween 80	7,5% en peso
P2-1-D-5	+	Kollidon VA64	1:20	Tween 80	10% en peso
P2-1-E-1	+	Kollidon VA64	1:24	Tween 80	1% en peso
P2-1-E-2	+	Kollidon VA64	1:24	Tween 80	2,5% en peso
P2-1-E-3	+	Kollidon VA64	1:24	Tween 80	5% en peso
P2-1-E-4	+	Kollidon VA64	1:24	Tween 80	7,5% en peso
P2-1-E-5	+	Kollidon VA64	1:24	Tween 80	10% en peso
P2-2-A-1	+	Kollidon VA64	1:8	Solutol HS 15	1% en peso
P2-2-A-2	+	Kollidon VA64	1:8	Solutol HS 15	2,5% en peso
P2-2-A-3	+	Kollidon VA64	1:8	Solutol HS 15	5% en peso
P2-2-A-4	+	Kollidon VA64	1:8	Solutol HS 15	7,5% en peso
P2-2-A-5	+	Kollidon VA64	1:8	Solutol HS 15	10% en peso
P2-2-B-1	+	Kollidon VA64	1:12	Solutol HS 15	1% en peso
P2-2-B-2	+	Kollidon VA64	1:12	Solutol HS 15	2,5% en peso
P2-2-B-3	+	Kollidon VA64	1:12	Solutol HS 15	5% en peso
P2-2-B-4	+	Kollidon VA64	1:12	Solutol HS 15	7,5% en peso
P2-2-B-5	+	Kollidon VA64	1:12	Solutol HS 15	10% en peso
P2-2-C-1	+	Kollidon VA64	1:16	Solutol HS 15	1% en peso
P2-2-C-2	+	Kollidon VA64	1:16	Solutol HS 15	2,5% en peso
P2-2-C-3	+	Kollidon VA64	1:16	Solutol HS 15	5% en peso
P2-2-C-4	+	Kollidon VA64	1:16	Solutol HS 15	7,5% en peso
P2-2-C-5	+	Kollidon VA64	1:16	Solutol HS 15	10% en peso
P2-2-D-1	+	Kollidon VA64	1:20	Solutol HS 15	1% en peso
P2-2-D-2	+	Kollidon VA64	1:20	Solutol HS 15	2,5% en peso
P2-2-D-3	+	Kollidon VA64	1:20	Solutol HS 15	5% en peso



ES 2 665 344 T3

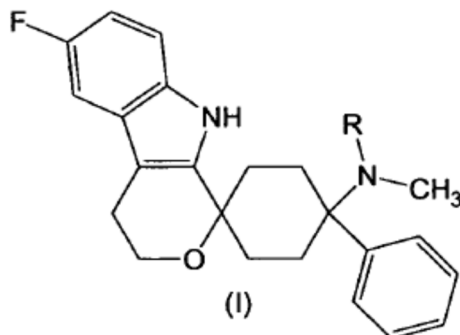
P2-2-D-4	+	Kollidon VA64	1:20	Solutol HS 15	7,5% en peso
P2-2-D-5	+	Kollidon VA64	1:20	Solutol HS 15	10% en peso
P2-2-E-1	+	Kollidon VA64	1:24	Solutol HS 15	1% en peso
P2-2-E-2	+	Kollidon VA64	1:24	Solutol HS 15	2,5% en peso
P2-2-E-3	+	Kollidon VA64	1:24	Solutol HS 15	5% en peso
P2-2-E-4	+	Kollidon VA64	1:24	Solutol HS 15	7,5% en peso
P2-2-E-5	+	Kollidon VA64	1:24	Solutol HS 15	10% en peso
P2-3-A-1	+	Kollidon VA64	1:8	Pluronic F127	1% en peso
P2-3-A-2	+	Kollidon VA64	1:8	Pluronic F127	2,5% en peso
P2-3-A-3	+	Kollidon VA64	1:8	Pluronic F127	5% en peso
P2-3-A-4	+	Kollidon VA64	1:8	Pluronic F127	7,5% en peso
P2-3-A-5	+	Kollidon VA64	1:8	Pluronic F127	10% en peso
P2-3-B-1	+	Kollidon VA64	1:12	Pluronic F127	1% en peso
P2-3-B-2	+	Kollidon VA64	1:12	Pluronic F127	2,5% en peso
P2-3-B-3	+	Kollidon VA64	1:12	Pluronic F127	5% en peso
P2-3-B-4	+	Kollidon VA64	1:12	Pluronic F127	7,5% en peso
P2-3-B-5	+	Kollidon VA64	1:12	Pluronic F127	10% en peso
P2-3-C-1	+	Kollidon VA64	1:16	Pluronic F127	1% en peso
P2-3-C-2	+	Kollidon VA64	1:16	Pluronic F127	2,5% en peso
P2-3-C-3	+	Kollidon VA64	1:16	Pluronic F127	5% en peso
P2-3-C-4	+	Kollidon VA64	1:16	Pluronic F127	7,5% en peso
P2-3-C-5	+	Kollidon VA64	1:16	Pluronic F127	10% en peso
P2-3-D-1	+	Kollidon VA64	1:20	Pluronic F127	1% en peso
P2-3-D-2	+	Kollidon VA64	1:20	Pluronic F127	2,5% en peso
P2-3-D-3	+	Kollidon VA64	1:20	Pluronic F127	5% en peso
P2-3-D-4	+	Kollidon VA64	1:20	Pluronic F127	7,5% en peso
P2-3-D-5	+	Kollidon VA64	1:20	Pluronic F127	10% en peso
P2-3-E-1	+	Kollidon VA64	1:24	Pluronic F127	1% en peso
P2-3-E-2	+	Kollidon VA64	1:24	Pluronic F127	2,5% en peso
P2-3-E-3	+	Kollidon VA64	1:24	Pluronic F127	5% en peso
P2-3-E-4	+	Kollidon VA64	1:24	Pluronic F127	7,5% en peso
P2-3-E-5	+	Kollidon VA64	1:24	Pluronic F127	10% en peso
P2-4-A-1	+	Kollidon VA64	1:8	Myrj 51	1% en peso
P2-4-A-2	+	Kollidon VA64	1:8	Myrj 51	2,5% en peso
P2-4-A-3	+	Kollidon VA64	1:8	Myrj 51	5% en peso
P2-4-A-4	+	Kollidon VA64	1:8	Myrj 51	7,5% en peso
P2-4-A-5	+	Kollidon VA64	1:8	Myrj 51	10% en peso
P2-4-B-1	+	Kollidon VA64	1:12	Myrj 51	1% en peso
P2-4-B-2	+	Kollidon VA64	1:12	Myrj 51	2,5% en peso
P2-4-B-3	+	Kollidon VA64	1:12	Myrj 51	5% en peso
P2-4-B-4	+	Kollidon VA64	1:12	Myrj 51	7,5% en peso
P2-4-B-5	+	Kollidon VA64	1:12	Myrj 51	10% en peso
P2-4-C-1	+	Kollidon VA64	1:16	Myrj 51	1% en peso
P2-4-C-2	+	Kollidon VA64	1:16	Myrj 51	2,5% en peso
P2-4-C-3	+	Kollidon VA64	1:16	Myrj 51	5% en peso
P2-4-C-4	+	Kollidon VA64	1:16	Myrj 51	7,5% en peso
P2-4-C-5	+	Kollidon VA64	1:16	Myrj 51	10% en peso
P2-4-D-1	+	Kollidon VA64	1:20	Myrj 51	1% en peso
P2-4-D-2	+	Kollidon VA64	1:20	Myrj 51	2,5% en peso
P2-4-D-3	+	Kollidon VA64	1:20	Myrj 51	5% en peso
P2-4-D-4	+	Kollidon VA64	1:20	Myrj 51	7,5% en peso
P2-4-D-5	+	Kollidon VA64	1:20	Myrj 51	10% en peso
P2-4-E-1	+	Kollidon VA64	1:24	Myrj 51	1% en peso
P2-4-E-2	+	Kollidon VA64	1:24	Myrj 51	2,5% en peso
P2-4-E-3	+	Kollidon VA64	1:24	Myrj 51	5% en peso
P2-4-E-4	+	Kollidon VA64	1:24	Myrj 51	7,5% en peso
P2-4-E-5	+	Kollidon VA64	1:24	Myrj 51	10% en peso
P2-5-A-1	+	Kollidon VA64	1:8	Brij 98	1% en peso
P2-5-A-2	+	Kollidon VA64	1:8	Brij 98	2,5% en peso
P2-5-A-3	+	Kollidon VA64	1:8	Brij 98	5% en peso
P2-5-A-4	+	Kollidon VA64	1:8	Brij 98	7,5% en peso

ES 2 665 344 T3

P2-5-A-5	+	Kollidon VA64	1:8	Brij 98	10% en peso
P2-5-B-1	+	Kollidon VA64	1:12	Brij 98	1% en peso
P2-5-B-2	+	Kollidon VA64	1:12	Brij 98	2,5% en peso
P2-5-B-3	+	Kollidon VA64	1:12	Brij 98	5% en peso
P2-5-B-4	+	Kollidon VA64	1:12	Brij 98	7,5% en peso
P2-5-B-5	+	Kollidon VA64	1:12	Brij 98	10% en peso
P2-5-C-1	+	Kollidon VA64	1:16	Brij 98	1% en peso
P2-5-C-2	+	Kollidon VA64	1:16	Brij 98	2,5% en peso
P2-5-C-3	+	Kollidon VA64	1:16	Brij 98	5% en peso
P2-5-C-4	+	Kollidon VA64	1:16	Brij 98	7,5% en peso
P2-5-C-5	+	Kollidon VA64	1:16	Brij 98	10% en peso
P2-5-D-1	+	Kollidon VA64	1:20	Brij 98	1% en peso
P2-5-D-2	+	Kollidon VA64	1:20	Brij 98	2,5% en peso
P2-5-D-3	+	Kollidon VA64	1:20	Brij 98	5% en peso
P2-5-D-4	+	Kollidon VA64	1:20	Brij 98	7,5% en peso
P2-5-D-5	+	Kollidon VA64	1:20	Brij 98	10% en peso
P2-5-E-1	+	Kollidon VA64	1:24	Brij 98	1% en peso
P2-5-E-2	+	Kollidon VA64	1:24	Brij 98	2,5% en peso
P2-5-E-3	+	Kollidon VA64	1:24	Brij 98	5% en peso
P2-5-E-4	+	Kollidon VA64	1:24	Brij 98	7,5% en peso
P2-5-E-5	+	Kollidon VA64	1:24	Brij 98	10% en peso

**Reivindicaciones**

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



5 donde R es -H o -CH<sub>3</sub>,

o una sal fisiológicamente aceptable del mismo;

que, según la Ph. Eur., libera bajo condiciones *in vitro*, en 900 ml de jugo gástrico artificial a pH 1,2 y 37 ± 0,5°C, después de 30 minutos, según el método de paletas con agitador a 100 rpm, al menos el 50% del agente farmacológicamente activo, con respecto a la cantidad total del agente farmacológicamente activo originalmente contenido en la forma de dosificación farmacéutica; y

que comprende un material de matriz polimérica sódido en el que el agente farmacológicamente activo según la fórmula (I) está disperso e inmovilizado en un estado amorfo o semi-amorfo, y donde el polímero se selecciona del grupo consistente en polivinilpirrolidona, copolímeros de acetato de polivinilo y vinilpirrolidona y cualquier combinación de los mismos;

15 y donde la proporción en peso relativa entre el polímero y el agente farmacológicamente activo según la fórmula general (I) es de al menos 6:1.

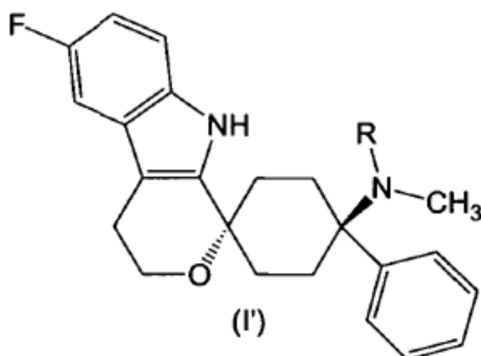
2. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, que además comprende un tensoactivo.

3. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 2, donde

- 20 – el tensoactivo tiene un valor HLB de al menos 10 y/o  
 – el contenido de tensoactivo es de al menos el 0,001% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

4. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 2 o 3, donde el tensoactivo se selecciona del grupo consistente en polioxietilén ésteres de ácidos grasos, polioxietilensorbitano ésteres parciales de ácidos grasos y ésteres de ácido sulfúrico.

- 25 5. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) tiene una estereoquímica de acuerdo con la fórmula general (I')



donde R es como se define en la reivindicación 1.

- 5
6. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde 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 de los mismos.
- 10
7. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que libera bajo condiciones *in vitro* en 900 ml de jugo gástrico artificial a pH 1,2, después de 30 minutos, al menos el 80% en peso del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I), con respecto a la cantidad total de agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) contenido originalmente en la forma de dosificación
- 15
8. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que 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.
9. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en el tratamiento de dolor.
10. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 9, donde el dolor se selecciona de dolor agudo, visceral, neuropático o crónico.

Figura 1

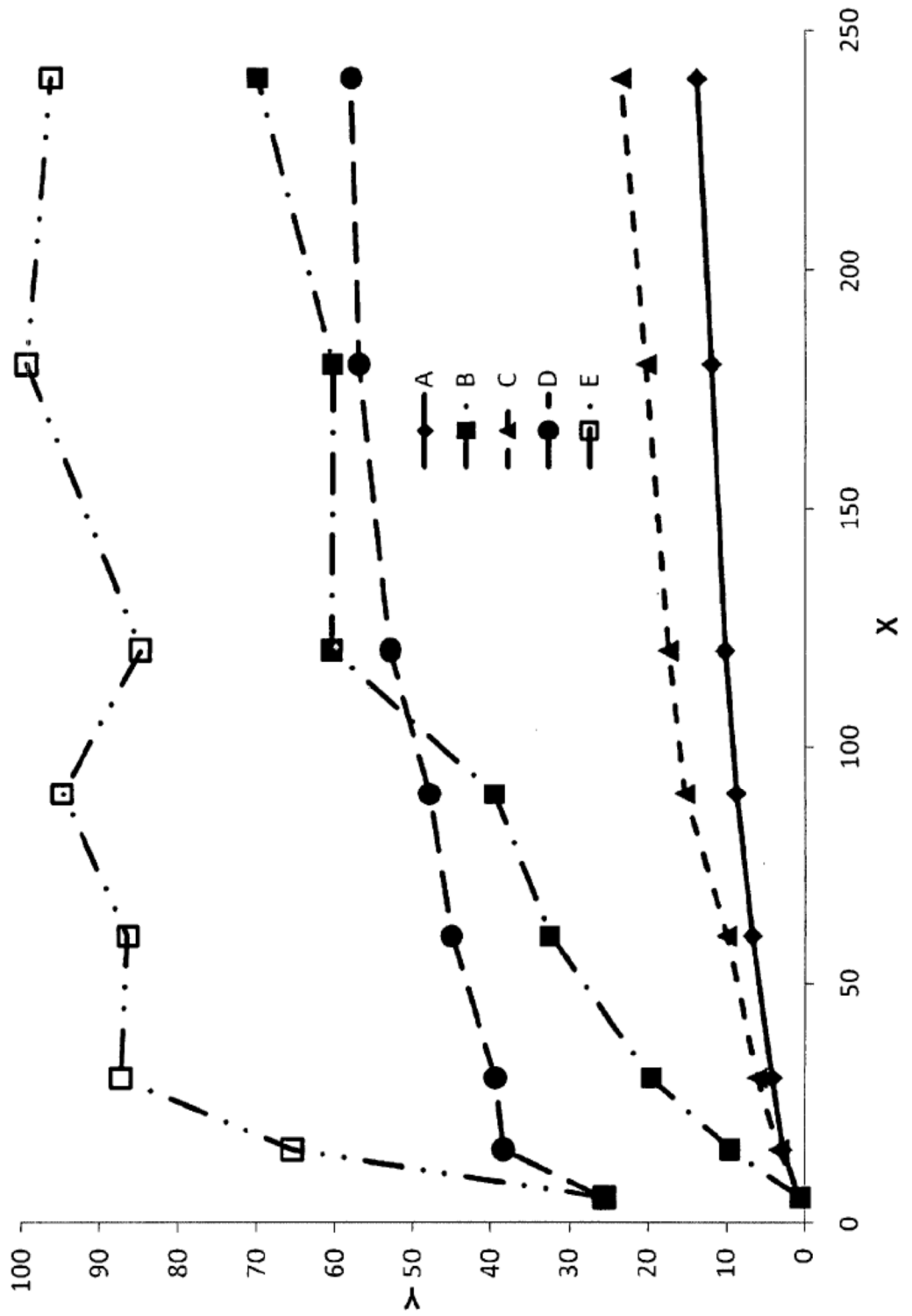


Figura 2

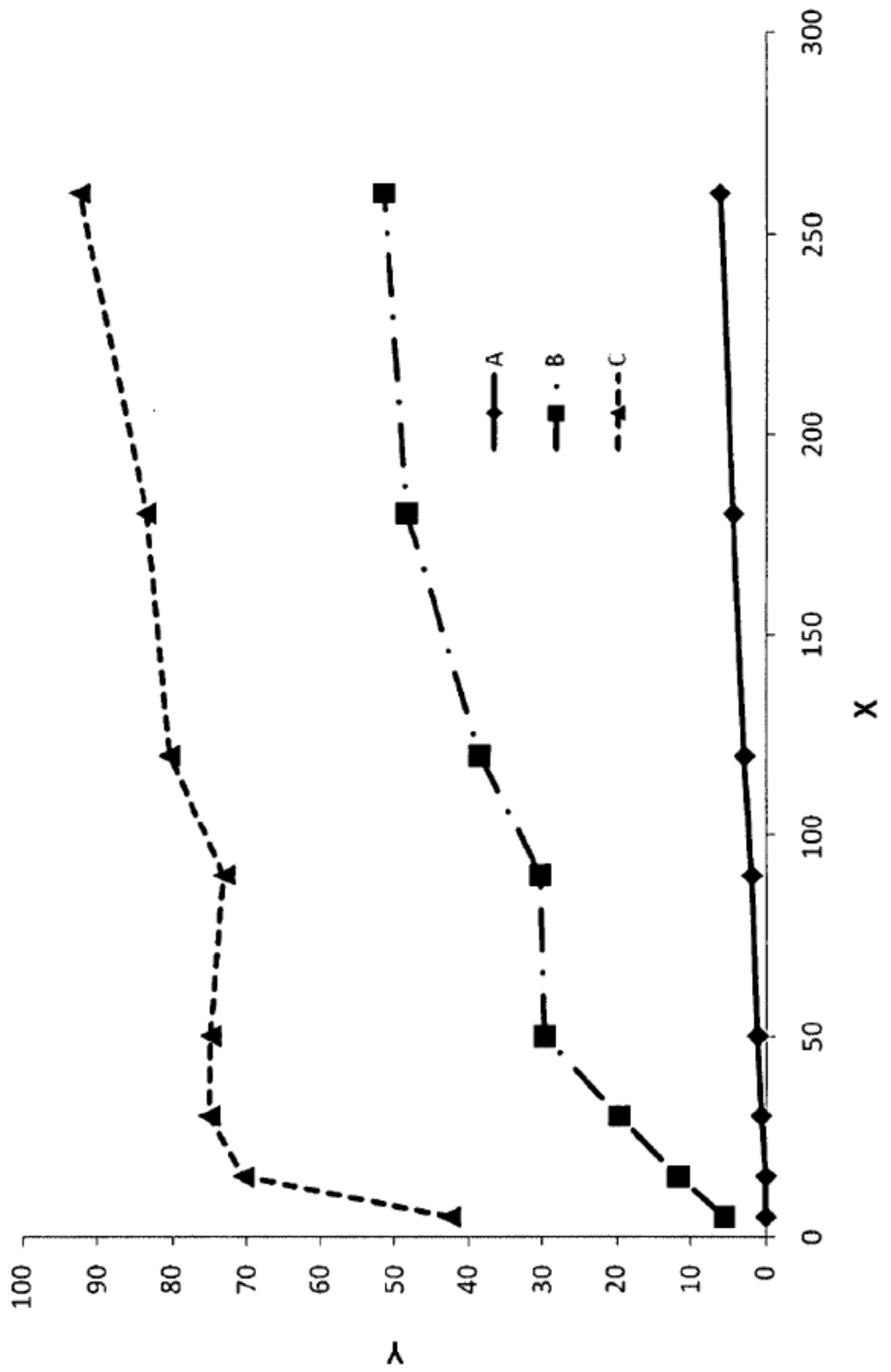


Figura 3

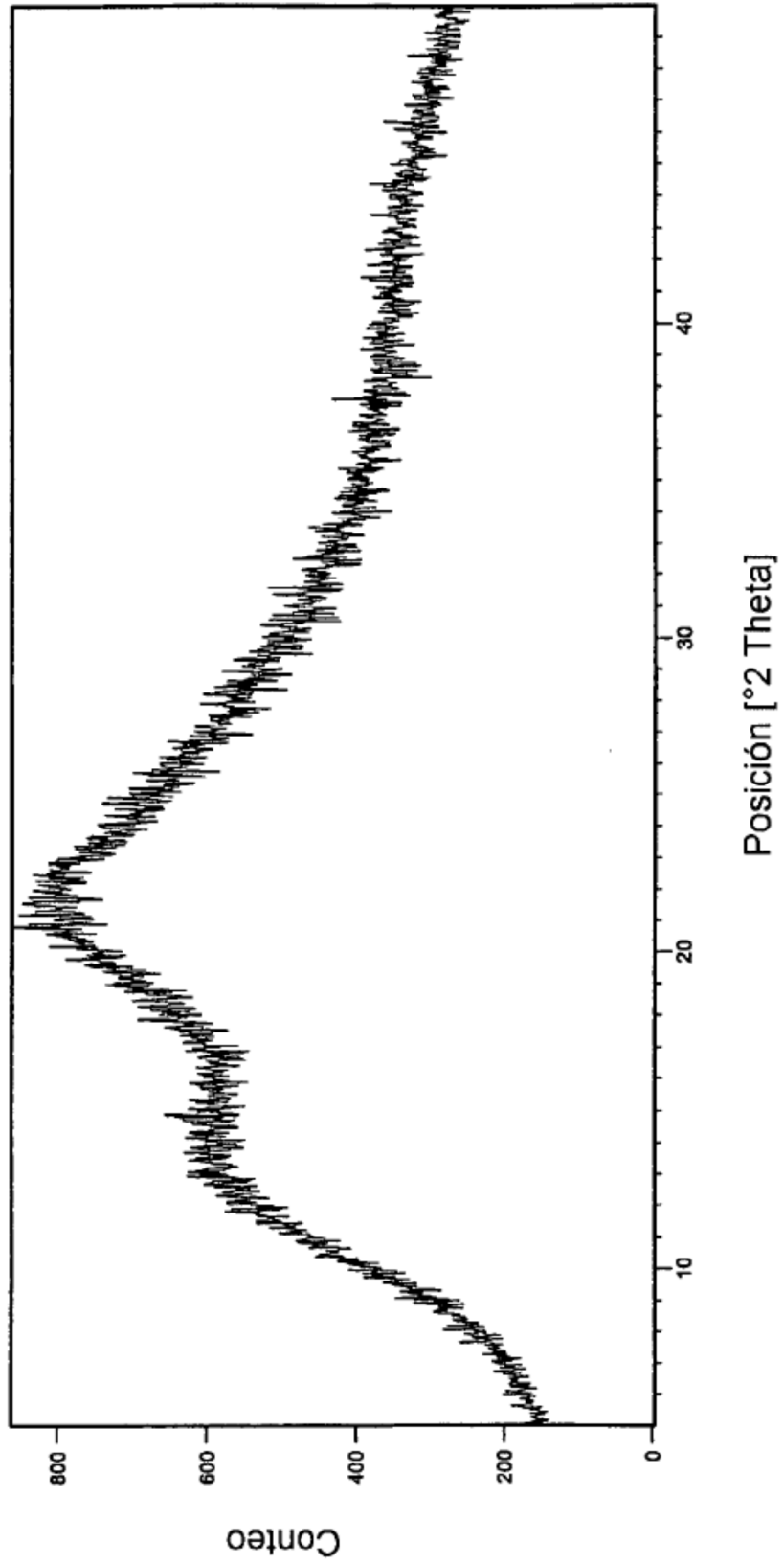


Figura 4

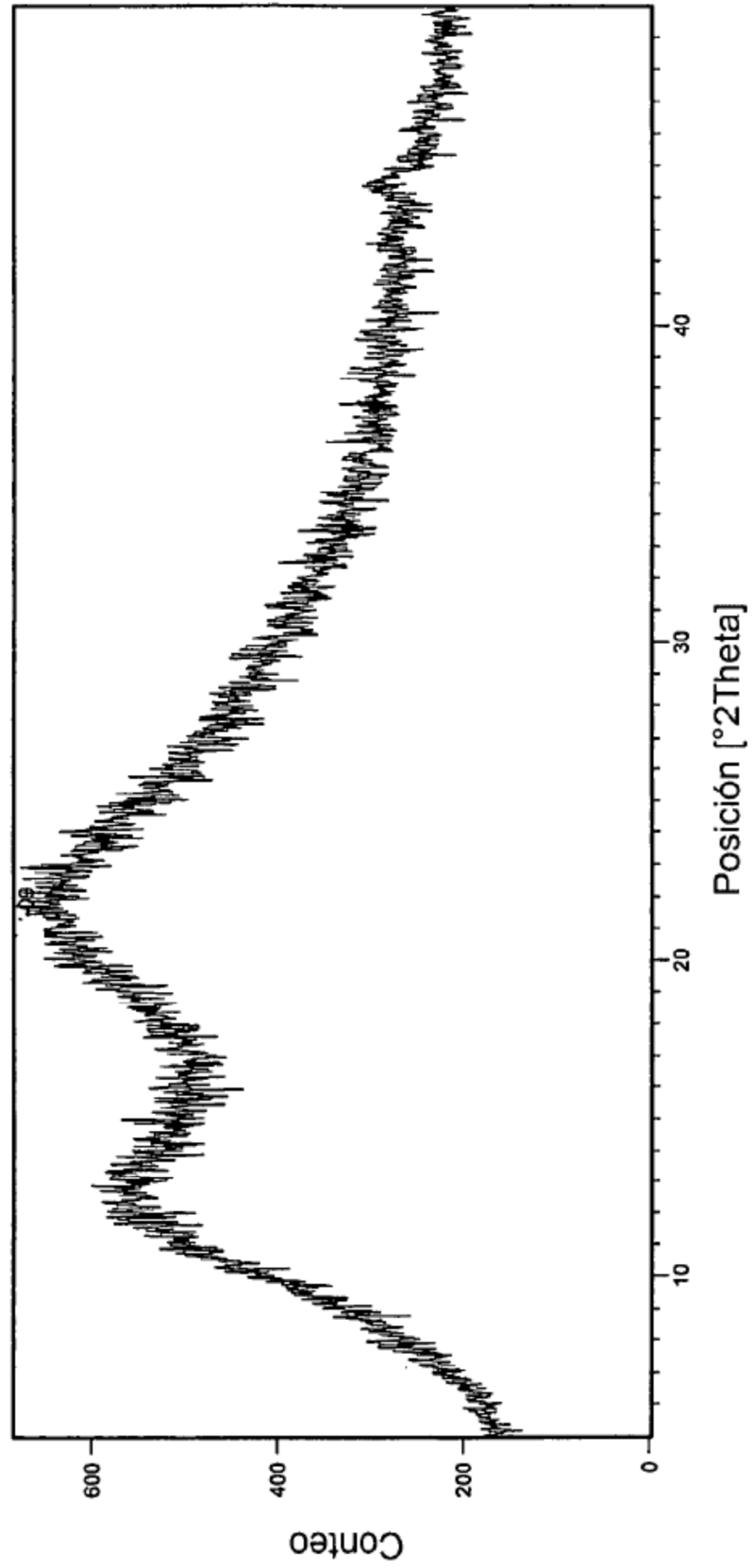




Figura 5

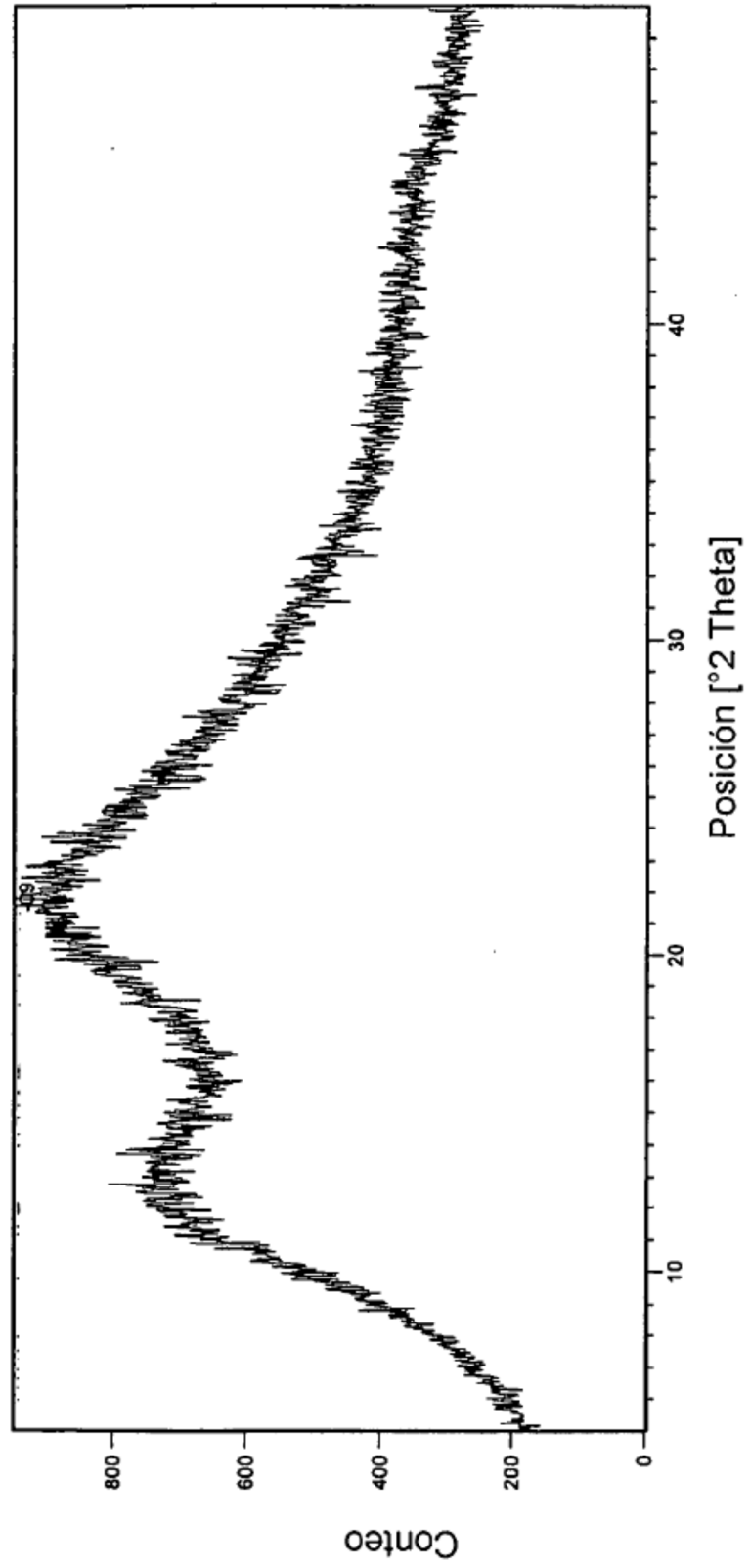


Figura 6

