

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 528**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.08.2011 PCT/EP2011/003907**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2012 WO12016697**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2011 E 11745929 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 2600850**

54 Título: **Dosificación farmacéutica que comprende 6'-fluoro-(n-metil- o n,n-dimetil-)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'h-espiro[ciclohexano-1,-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina para el tratamiento del dolor nociceptivo1,-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina para el tratamiento del dolor nociceptivo**

30 Prioridad:

04.08.2010 US 370648 P

04.08.2010 US 370643 P

04.08.2010 US 370634 P

04.08.2010 EP 10008117

04.08.2010 EP 10008116

04.08.2010 EP 10008115

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

01.03.2019

73 Titular/es:

GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)

Zieglerstrasse 6

52078 Aachen, DE

72 Inventor/es:

GRÜNING, NADJA;

SCHILLER, MARC;

FRIEDRICH, INGO;

KIRBY, CHRIS;

HEMANI, ASHISH;

BOTHMER, JOHN y

SCHOLZ, ANDREAS

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 702 528 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

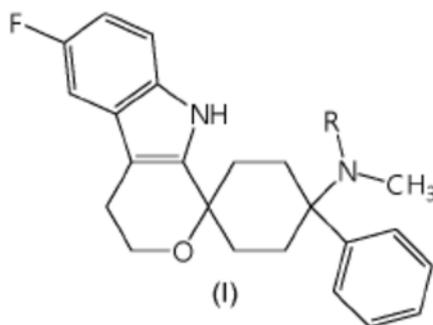
Dosificación farmacéutica que comprende 6'-fluoro-(n-metil- o n,n-dimetil-)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'h-espiro[ciclohexano-1,-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina para el tratamiento del dolor nociceptivo

5

CAMPO DE LA INVENCION

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

10



donde R es -H o -CH₃, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del dolor nociceptivo, preferiblemente el dolor nociceptivo agudo o crónico.

15

Los agentes farmacológicamente activos de acuerdo con la fórmula general (I) pueden también denominarse como 6'-fluoro-(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 indique expresamente otra cosa, este término también incluye las sales fisiológicamente aceptables.

20 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los agentes farmacológicamente activos de acuerdo con la invención se conocen a partir de la técnica anterior y se pueden administrar por vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intratecal, epidural, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo para la piel, las membranas mucosas o en los ojos. Los

25

compuestos presentan propiedades analgésicas y son particularmente adecuados para el tratamiento del dolor agudo, visceral, neuropático o crónico (véanse, por ejemplo, los documentos WO 2004/043967 y WO 2008/040481).

30

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

Por un lado, las formulaciones que proporcionan liberación inmediata tras la administración oral tienen la ventaja de que conducen a una liberación rápida del analgésico en el tracto gastrointestinal. Como resultado, una dosis comparativamente alta del analgésico se absorbe rápidamente dando lugar a niveles plasmáticos elevados en un corto periodo de tiempo y dando como resultado un inicio rápido del alivio del dolor, es decir, la acción analgésica comienza

35

poco después de la administración. Esto es particularmente deseable en el dolor agudo.

Sin embargo, al mismo tiempo, usualmente se observa una reducción rápida en la acción analgésica, debido a que la metabolización y/o distribución y/o excreción del analgésico causa una disminución de sus niveles en plasma. Por esa razón, las formulaciones que proporcionan la liberación inmediata de analgésicos típicamente deben administrarse

40

con frecuencia, por ejemplo, ocho veces al día. Esto no solo es perjudicial con respecto al cumplimiento por parte del paciente, sino que también puede causar concentraciones pico de fármaco en plasma máximas comparativamente altas y altas fluctuaciones entre las concentraciones pico y mínima de fármaco en plasma que a su vez pueden deteriorar la tolerabilidad.

Por otra parte, las formulaciones que proporcionan una liberación prolongada tras la administración oral tienen la ventaja de que necesitan administrarse con menos frecuencia, típicamente una vez al día o dos veces al día. Esto mejora el cumplimiento del paciente y también puede reducir las concentraciones máximas del fármaco en plasma y las fluctuaciones entre las concentraciones máximas y mínimas del fármaco en plasma, lo que a su vez puede mejorar

45

la tolerabilidad.

Al mismo tiempo, sin embargo, la liberación del analgésico en el tracto gastrointestinal se prolonga. Como resultado, una dosis comparativamente baja del analgésico se absorbe rápidamente, conduciendo a bajos niveles en plasma y dando como resultado un inicio retardado de alivio del dolor, es decir, la acción analgésica comienza bastante tiempo después de la primera administración.

Además, como las formulaciones que proporcionan una liberación prolongada típicamente contienen dosis más altas de los analgésicos que las formulaciones que proporcionan una liberación inmediata, tienen un mayor riesgo de mal uso. Los pacientes mayores, en particular, tienen con frecuencia dificultades para tomar formas farmacéuticas sólidas. Además, la mayoría de los ancianos requieren adaptaciones en las dosis debido a las diferentes características de ADME (absorción, distribución, metabolismo, excreción) en la edad, que es otra razón de la necesidad de comprimidos rompibles. Para contrarrestar este problema, se han desarrollado diversos aparatos por medio de los cuales pueden triturarse o pulverizarse formas de dosificación farmacéuticas sólidas ("tritadoras de comprimidos"). Dichos aparatos son utilizados, por ejemplo, por el personal de atención en casas de personas mayores. Las formas de dosificación farmacéutica se administran entonces a las personas a las que se atiende, no como comprimidos, etc., sino como polvo, por ejemplo, para evitar las dificultades que conlleva tragar los comprimidos. Sin embargo, la trituración de las formas de dosificación farmacéutica con tales aparatos es problemática si las formas de dosificación farmacéuticas son formulaciones de liberación prolongada. Como regla la trituración da entonces como resultado la destrucción de la estructura interna de la forma de dosificación farmacéutica, que es responsable de la liberación prolongada, eliminando así la acción de liberación prolongada. En consecuencia, después de la administración, frecuentemente toda la sustancia fisiológicamente activa contenida originalmente en la forma de dosificación farmacéutica se libera en un tiempo relativamente corto, en el que se alcanza abruptamente una concentración plasmática comparativamente muy alta de la sustancia durante un periodo relativamente corto (descarga de dosis). De esta manera, las formulaciones de liberación prolongada originales se convierten en formulaciones de liberación inmediata. Dependiendo de la actividad fisiológica de la sustancia, esto puede causar considerables efectos secundarios, sin embargo, y en casos extremos, incluso puede conllevar 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). La masticación intencional de formulaciones de liberación prolongada también puede conducir a una sobredosis de la sustancia contenida en las mismas. A veces los pacientes mastican deliberadamente las formas de dosificación farmacéutica, aunque a menudo ignoran el tipo y el propósito de una formulación de liberación prolongada, porque esperan un efecto más rápido.

También se conocen formulaciones que proporcionan un modo de liberación dual, es decir, una combinación de liberación inmediata con liberación prolongada (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 dependen de unidades de liberación inmediata y unidades de liberación prolongada que están localmente separadas entre sí y, por lo tanto, tales formas de dosificación farmacéutica solo pueden prepararse por métodos específicos y costosos.

El tratamiento del dolor crónico implica un tratamiento analgésico a largo plazo que a menudo requiere dosis más altas que las suficientes en los episodios de dolor agudo. Con el fin de mantener los eventos adversos a un nivel tolerable, se puede requerir la valoración de la dosis de analgésico al inicio de la terapia, especialmente cuando se emplean analgésicos opiáceos μ comunes tales como la morfina. Por consiguiente, la terapia con opiáceos a largo plazo valorada típicamente comienza con dosis subterapéuticas que se aumentan gradualmente hasta que se notifica una analgesia adecuada.

Es un objeto de la invención proporcionar formas de dosificación farmacéuticas que contienen 6'-fluoro-(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 tienen ventajas en comparación con las formas de dosificación farmacéuticas de la técnica anterior. En concreto, las formas de dosificación farmacéutica deben proporcionar una buena biodisponibilidad y un alivio del dolor adecuado, pero también deben tener una alta tolerabilidad, buen cumplimiento y seguridad.

Este objeto se ha conseguido por la materia en cuestión de las reivindicaciones de patente.

Se ha descubierto que 6'-fluoro-(N-metil- o N,N-dimetil)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina tiene una solubilidad en agua comparativamente baja. Además, se ha descubierto que, a pesar de dicha baja solubilidad en agua, pueden prepararse formas de dosificación farmacéutica que proporcionan liberación inmediata de 6'-fluoro-(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 proporcionan buena biodisponibilidad. Además, sorprendentemente se ha descubierto que 6'-fluoro-(N-metil- o N,N-dimetil-)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina tiene una semivida terminal farmacocinética relativamente grande ($t_{1/2} \approx 60-90$ h) y, por lo tanto, proporciona actividad farmacológica durante un periodo de tiempo comparativamente prolongado después de la administración (la vida media operativa es de aproximadamente 24 h). Para obtener detalles sobre la vida media terminal y la vida media operativa, puede referirse, por ejemplo, a S. Sahin et al., Pharm. Res., 2008, 25(12), 2869-2877.

Por lo tanto, se ha descubierto sorprendentemente que tras la administración preferiblemente oral de la forma de dosificación farmacéutica que contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la invención, puede lograrse un alivio rápido del dolor seguido de un efecto analgésico prolongado, aunque, o incluso si, la forma de dosificación farmacéutica proporciona liberación inmediata. Por lo tanto, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención combina las propiedades ventajosas de las formulaciones convencionales que proporcionan liberación inmediata - alivio rápido del dolor debido a una concentración suficientemente alta de principio activo en poco tiempo, por ejemplo, aproximadamente una hora, después de la administración de la composición farmacéutica - con las propiedades ventajosas de las formulaciones convencionales que proporcionan una liberación prolongada - acción analgésica duradera debido a un nivel adecuadamente alto de principio activo durante un tiempo prolongado - , y al mismo tiempo supera incluso los inconvenientes de dichas formulaciones convencionales. Tomando el agente farmacológicamente activo en la formulación de acuerdo con la invención, el paciente puede combatir eficazmente su dolor de forma aguda y, al mismo tiempo, tratarlo eficazmente durante un periodo prolongado sin más medidas y simplemente mediante administración regular a intervalos de 24 horas.

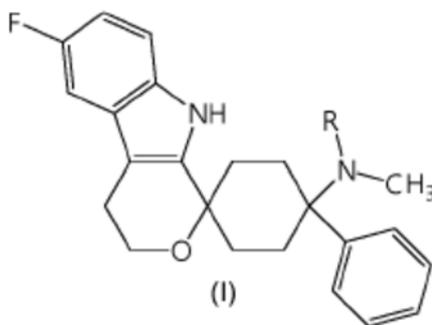
Es particularmente sorprendente que la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención no solo permite que el agente farmacológicamente activo comience a fluir rápidamente en el plasma cuando se administra por primera vez la forma de dosificación farmacéutica, lo que conduce a un rápido inicio del alivio del dolor en el paciente debido a la liberación inmediata, sino que, al mismo tiempo, asegura una eficacia terapéutica duradera durante un periodo relativamente largo (al menos 24 horas). Por lo tanto, el dolor que padece un paciente se puede aliviar rápidamente cuando la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se administra sin que la acción analgésica desaparezca rápidamente de nuevo.

Además, sorprendentemente se ha descubierto que, debido a su gran semivida farmacocinética, las concentraciones plasmáticas más altas (concentraciones plasmáticas pico) de 6'-fluoro-(N-metil- o N,N-dimetil-)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina se aumentan tras la administración una vez al día de dosificaciones fijas. El pico de concentración ($C_{m\acute{a}x}$) se observó sorprendentemente tarde, en concreto aproximadamente tras entre 4 y 6 horas desde la administración.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tiene buen cumplimiento y seguridad para el paciente. Incluso si la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se manipula, por ejemplo, por medio de trituradoras de comprimidos, no puede producirse la descarga de la dosis - la trituración de la forma de dosificación farmacéutica no acelera adicionalmente el perfil de liberación inmediata. Este hallazgo está respaldado por los perfiles farmacocinéticos de tres formulaciones galénicas diferentes (solución en macrogol, cápsulas autoemulsionantes llenas de líquido, y comprimidos).

La figura 1 muestra los valores promediados de la escala de calificación numérica (NRS) medidos durante un periodo de 24 horas después de la administración de diferentes dosis únicas del compuesto de acuerdo con la fórmula (I'b) (200, 400, 600 μ g) en comparación con la liberación lenta de morfina y placebo en pacientes con dolor posoperatorio agudo después de una cirugía ortopédica (bunionectomía). La figura 2 muestra el promedio de los cambios del dolor diario (cambio del valor de NRS) durante un periodo de 5 días después de la administración de dosis diarias del compuesto de acuerdo con la fórmula (I'b) (40 μ g, 120 μ g) en comparación con el placebo en pacientes con neuropatía diabética dolorosa. La figura 3 muestra el promedio de los cambios del dolor diario (cambio del valor de NRS) durante un periodo de 5 días después de la administración de dosis diarias del compuesto de acuerdo con la fórmula (I'b) (80 μ g, 200 μ g) en comparación con el placebo en pacientes con neuropatía diabética dolorosa. La figura 4 muestra el promedio de los cambios del dolor diario (cambio del valor de NRS) durante un periodo de 5 días después de la administración de dosis diarias del compuesto de acuerdo con la fórmula (I'b) (100 μ g) en comparación con el placebo y la liberación lenta de morfina (60 mg) en pacientes con neuropatía diabética dolorosa. La figura 5 muestra la concentración plasmática máxima media del compuesto de acuerdo con la fórmula (I'b) medida el último día de un periodo de dosificación de una vez al día de 5 días en comparación con la concentración plasmática medida de 8 a 10 días después del final de la fase de lavado.

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



en la que R es -H o -CH₃,

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

que libera, en condiciones in vitro, a 37 ± 0,5 °C en 900 ml de jugo gástrico artificial a pH 1,2 después de 30 minutos de acuerdo con el método de paletas con un inmersor a 100 rpm al menos el 80 % en peso del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I), basándose en la cantidad total del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) contenido originalmente en la forma de dosificación; que contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en una dosis de 400 ± 150 µg, expresada como dosificación equivalente en peso basada en la base libre; y donde el parámetro farmacocinético t_{máx}, expresado como valor medio, está dentro del intervalo de 0,5 a 16 h,

15

para su uso en el tratamiento del dolor nociceptivo, preferentemente el dolor nociceptivo agudo o crónico, donde la forma de dosificación farmacéutica se administra por vía oral una vez al día.

A menos que se indique expresamente otra cosa, todas las dosis relativas al agente farmacológicamente activo de acuerdo con la invención se expresan preferentemente como dosificaciones equivalentes en peso basadas en la base libre.

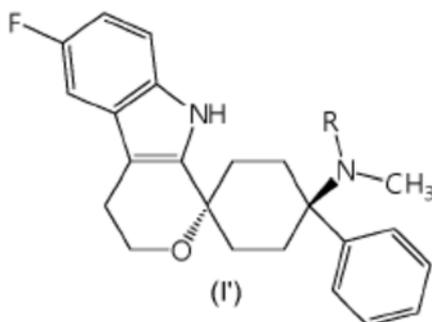
20

El agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) también puede denominarse como "6'-fluoro-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'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina" cuando R es -CH₃; para el propósito de la memoria descriptiva, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) también puede denominarse como "6'-fluoro-(N-metil- o N,N-dimetil-)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro-[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina".

25

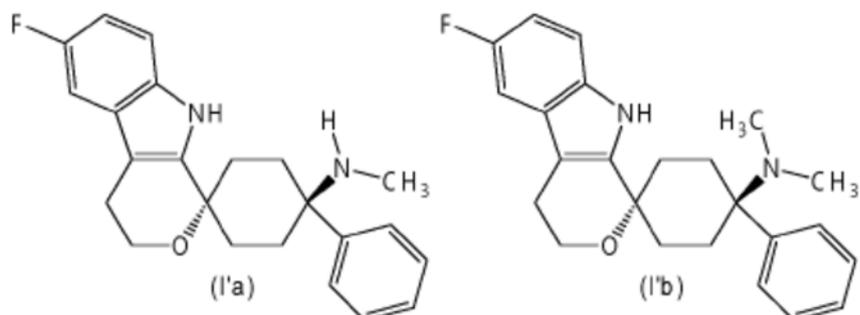
En una realización preferida, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) tiene una estereoquímica de acuerdo con la fórmula general (I')

30



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

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



5

en forma de la base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

La base libre de acuerdo con la fórmula general (I'b) puede denominarse sistemáticamente como "1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-fluoro-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol (trans)" o como "(1r,4r)-6'-fluoro-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 de acuerdo con la fórmula general (I) como se usa en el presente documento, incluye 6'-fluoro-(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 así particularmente solvatos y polimorfos, sales, en particular sales de adición de ácidos, y los correspondientes solvatos y polimorfos.

En una realización preferida, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está presente como el diastereómero individual de acuerdo con la fórmula general (I').

En otra realización preferida, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está presente como una mezcla de diastereómeros. Tal mezcla puede contener los diastereómeros en cualquier relación. Una mezcla diastereomérica podría contener, por ejemplo, los diastereómeros en una relación de $60 \pm 5:40 \pm 5$, $70 \pm 5:30 \pm 5$, $80 \pm 5:20 \pm 5$ o $90 \pm 5:10 \pm 5$. Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el diastereómero de acuerdo con la fórmula general (I') en un exceso diastereomérico (e. d.) de al menos el 50 % de e.d., más preferiblemente al menos el 60 % de e.d., aún más preferiblemente al menos el 70 % de e.d., todavía más preferiblemente al menos el 80 % de e.d., incluso más preferiblemente al menos el 90 % de e.d., mucho más preferiblemente al menos el 95 % de e.d., y en particular al menos el 98 % de e.d., con respecto al otro diastereómero (es decir, trans frente a cis y anti frente a syn, respectivamente).

6'-fluoro-(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 la base libre o en forma de una sal de adición de ácidos, por lo que puede usarse cualquier ácido adecuado capaz de formar tal sal de adición.

La conversión de 6'-fluoro-(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, a través de reacción con un ácido adecuado, puede efectuarse de manera bien conocida para los expertos en la técnica. Los ácidos adecuados incluyen, pero sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico y/o ácido aspártico. La formación de sal se efectúa preferiblemente en un disolvente, por ejemplo dietiléter, diisopropiléter, acetatos de alquilo, acetona y/o 2-butanona. Además, el trimetilclorosilano en solución acuosa es también adecuado para la preparación de clorhidratos.

El agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, en una cantidad que es terapéuticamente eficaz con respecto a la administración diaria de la forma de dosificación en el tratamiento del dolor nociceptivo, preferentemente el dolor nociceptivo agudo o crónico. La cantidad que constituye una cantidad terapéuticamente efectiva varía de acuerdo con el compuesto, la afección que se esté tratando, la gravedad de dicha afección, el paciente que se esté tratando y si la forma de dosificación farmacéutica está diseñada para liberación inmediata o retardada.

En una realización preferida, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está contenido en la forma de dosificación en una cantidad tal que la administración única de la forma de dosificación no conduce a ningún efecto analgésico, es decir, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está contenido en la forma de dosificación en una cantidad que es subterapéutica con respecto a una sola administración de la forma de dosificación. Preferiblemente, sin embargo, la administración una vez al día de la forma de dosificación conduce a un efecto analgésico, a más tardar el quinto día, más preferiblemente a más tardar el cuarto día y aún más preferiblemente a más tardar el tercer día de administración una vez al día.

En una realización especialmente preferida, con respecto al tratamiento del dolor nociceptivo, preferentemente el dolor nociceptivo agudo o crónico, la administración una vez al día de la forma de dosificación conduce a una concentración en plasma subterapéutica del agente farmacológicamente activo en el primer día de administración, pero a concentraciones plasmáticas terapéutica del agente farmacológicamente activo después de la administración una vez al día de la forma de dosificación durante al menos 3, o al menos 4, o al menos 5 días posteriores.

Preferiblemente, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está contenido en la forma de dosificación en una cantidad tal que no se requiere una valoración de dosis inicial.

Preferiblemente, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está contenido en la forma de dosificación en una cantidad tal que los eventos adversos que ocurren durante la administración de la forma de dosificación disminuyen en comparación con una forma de dosificación que comprende un agonista del receptor opioide μ puro, tal como la morfina en dosis equianalgéticas.

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

En otra realización preferida, el contenido del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es de al menos un 0,001 % en peso, más preferiblemente al menos un 0,005 % en peso, todavía más preferiblemente al menos un 0,01 % en peso, aún más preferiblemente al menos un 0,05 % en peso, incluso más preferiblemente al menos un 0,1 % en peso, mucho más preferiblemente al menos un 0,5 % en peso, y en particular al menos un 1,0 % en peso.

A menos que se indique explícitamente otra cosa, en el sentido de la presente invención, la indicación "% en peso" significará 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 película o encapsulada por un medio de encapsulación que no contenga ninguna cantidad del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) y rodee un núcleo que a su vez contenga la cantidad total del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I), la indicación "% en peso" significará el peso del ingrediente respectivo por peso total de la composición que forma dicho núcleo.

Cuando la forma de dosificación farmacéutica se encapsula o se recubre con una película, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se distribuye preferiblemente homogéneamente en el núcleo de la forma de dosificación farmacéutica. Preferiblemente, el medio de encapsulación o revestimiento de película no contiene ningún agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I).

La dosis del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se encuentra en el intervalo de entre 250 μg y 550 μg .

En una realización preferida, la dosis del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se encuentra en el intervalo de entre 300 μg y 500 μg .

En una realización preferida, el contenido del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica está dentro del intervalo de $300 \pm 50 \mu\text{g}$. En otra realización preferida, el contenido del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica está dentro del intervalo de $350 \pm 100 \mu\text{g}$, y en particular $350 \pm 50 \mu\text{g}$. En una realización preferida, el contenido del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica está dentro del intervalo de $400 \pm 100 \mu\text{g}$, y en particular $400 \pm 50 \mu\text{g}$. En otra realización preferida, el contenido del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica está dentro del intervalo de $450 \pm 100 \mu\text{g}$, y en particular $450 \pm 50 \mu\text{g}$. En aun otra realización preferida, el contenido del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica está dentro del intervalo de $500 \pm 50 \mu\text{g}$.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está adaptada para administración oral.

15 La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está destinada a la administración una vez al día.

Para el propósito de la memoria descriptiva, "administración una vez al día" (sid, OD) significa preferiblemente que la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para administrarse de acuerdo con un régimen que comprende la administración de una primera forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la posterior administración de una segunda forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, donde tanto la primera como la segunda forma de dosificación farmacéutica se administran 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, más preferiblemente no antes de 22 horas y, en particular, aproximadamente 24 horas después de que se haya administrado la primera forma de dosificación farmacéutica.

25 Un experto será plenamente consciente de que los regímenes de administración "una vez al día" pueden realizarse administrando una única forma de dosificación farmacéutica que contiene toda la cantidad del ingrediente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) para administrar en un punto temporal particular o, como alternativa, administrando una multitud de unidades de dosificación, es decir, dos, tres o más unidades de dosificación, conteniendo la suma de dicha multitud de unidades de dosificación toda la cantidad del ingrediente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) para administrar en dicho punto temporal particular, donde las unidades de dosificación están adaptadas para administración simultánea o administración en un corto periodo de tiempo, p.ej. en 5, 10 o 15 minutos.

35 La forma de dosificación de acuerdo con la invención es para su uso en el tratamiento del dolor nociceptivo, preferentemente el dolor nociceptivo agudo o crónico. Preferiblemente, el dolor es moderado, grave o de moderado a grave.

Dolor nociceptivo se refiere al malestar que se produce cuando un estímulo provoca un daño tisular en los músculos, huesos, piel u órganos internos. Para el propósito de la memoria descriptiva, el dolor nociceptivo es provocado por la estimulación de las fibras nerviosas periféricas que solo responden a estímulos que se acercan o superan la intensidad dañina (nociceptores), y puede clasificarse de acuerdo con el modo de estimulación nociva; donde las categorías más comunes son "térmica" (calor o frío), "mecánica" (aplastamiento, desgarró, etc.) y "química" (yodo en un corte, chile en polvo en los ojos). El dolor nociceptivo también puede dividirse en dolor "visceral," "somático profundo" y "somático superficial".

El dolor visceral describe un tipo de dolor nociceptivo que se origina en los órganos internos del cuerpo o sus tejidos circundantes. Esta forma de dolor usualmente deriva de la infiltración de células dañinas, así como la compresión o extensión de células sanas. Los pacientes que padecen dolor visceral generalmente tienden a sentirse doloridos, ya que este dolor no tiende a estar localizado en un área específica. El cáncer es una fuente común de dolor visceral.

El dolor somático es un dolor nociceptivo que deriva de alguna lesión en el cuerpo. En general, está localizado en el área afectada y disminuye cuando el cuerpo repara el daño en esa área. El dolor somático profundo se inicia por la estimulación de los nociceptores en los ligamentos, tendones, huesos, vasos sanguíneos, fascias y músculos y es un dolor sordo, doloroso y mal localizado. Los ejemplos incluyen esguinces y fracturas de huesos. El dolor superficial se inicia por la activación de los nociceptores en la piel o los tejidos superficiales, y es punzante, bien definido y claramente localizado.

De acuerdo con la invención, el dolor nociceptivo se clasifica preferentemente como crónico si ha ocurrido durante al menos 3 meses. Preferentemente, el dolor nociceptivo crónico se selecciona de dolor visceral crónico, dolor somático

profundo crónico y dolor somático superficial crónico.

Las causas preferidas de dolor nociceptivo de acuerdo con la invención incluyen huesos quebrados o fracturados, moretones, quemaduras, cortes, inflamación (de infección o artritis) y esguinces. Por ende, el dolor nociceptivo incluye

- 5 dolor posoperatorio, dolor por cáncer, dolor lumbar y dolor inflamatorio.
- En otra realización preferida, el dolor que se tratará se selecciona del grupo que consiste en dolor que es o está asociado con trastorno de pánico [ansiedad paroxística episódica] [F41.0]; trastornos [de conversión] disociativos [F44]; trastorno de dolor persistente somatomorfo [F45.4]; trastornos del dolor relacionados exclusivamente con
- 10 factores psicológicos [F45.41]; dispareunia no orgánica [F52.6]; otros cambios de personalidad duraderos [F62.8]; sadomasoquismo [F65.5]; elaboración de síntomas físicos por razones psicológicas. [F68.0]; migraña [G43]; otros síndromes de cefalea [G44]; neuralgia trigeminal [G50.0]; dolor facial atípico [G50.1]; síndrome del miembro fantasma con dolor [G54.6]; síndrome del miembro fantasma sin dolor [G54.7]; dolor agudo y crónico, no clasificados en otra parte [G89]; dolor ocular [H57.1]; otalgia [H92.0]; angina de pecho, no especificada [I20.9]; Otros trastornos
- 15 especificados de la nariz y los senos nasales [J34.8]; otras enfermedades de la faringe [J39.2]; trastornos de la articulación temporomandibular [K07.6]; otros trastornos especificados de los dientes y las estructuras de soporte [K08.8]; otras enfermedades especificadas de las mandíbulas [K10.8]; otras lesiones y lesiones no especificadas de la mucosa oral [K13.7]; glosodinia [K14.6]; otras enfermedades especificadas del ano y el recto [K62.8]; dolor en las articulaciones [M25.5]; dolor de hombro [M25.51]; trastornos sacrococcigeos, no clasificados en otra parte [M53.3];
- 20 dolor de columna [M54.]; radiculopatía [M54.1]; cervicalgia [M54.2]; ciática [M54.3]; dolor lumbar [M54.5]; dolor en la columna torácica [M54.6]; otra dorsalgia [M54.8]; dorsalgia, no especificada [M54.9]; otras lesiones de hombro [M75.8]; otros trastornos de los tejidos blandos, no clasificados en otra parte [M79]; mialgia [M79.1]; neuralgia y neuritis, no especificados [M79.2]; dolor en las extremidades [M79.6]; otros trastornos especificados de los huesos [M89.8]; cólico renal no especificado [N23]; otros trastornos especificados del pene [N48.8]; otros trastornos especificados de los
- 25 órganos genitales masculinos [N50.8]; mastodinia [N64.4]; dolor y otras afecciones asociadas con los órganos genitales femeninos y el ciclo menstrual [N94]; dolor intermenstrual [N94.0]; otras afecciones especificadas asociadas con los órganos genitales femeninos y ciclo menstrual [N94.8]; dolor en la garganta y el pecho [R07]; dolor en la garganta [R07.0]; dolor en el pecho al respirar [R07.1]; dolor precordial [R07.2]; otro dolor de pecho [R07.3]; dolor de pecho, no especificado [R07.4]; dolor abdominal y pélvico [R10]; dolor agudo de abdomen [R10.0]; dolor localizado en
- 30 la parte superior del abdomen [R10.1]; dolor pélvico y perineal [R10.2]; dolor localizado en otras partes del abdomen inferior [R10.3]; otro dolor abdominal y dolor abdominal no especificado [R10.4]; flatulencia y afecciones relacionadas [R14]; rigidez abdominal [R19.3]; otras perturbaciones de la sensación de la piel y perturbaciones de la sensación de la piel no especificadas [R20.8]; dolor asociado con la micción [R30]; otros síntomas y signos que afectan el sistema urinario y signos que afectan el sistema urinario no especificados [R39.8]; cefalea [R51]; dolor, no
- 35 clasificado en otra parte [R52]; dolor agudo [R52.0]; dolor crónico intratable [R52.1]; otro dolor crónico [R52.2]; dolor, no especificado [R52.9]; otras complicaciones de los dispositivos de prótesis, implantes e injertos cardíacos y vasculares [T82.8]; otras complicaciones de los dispositivos protésicos, implantes e injertos genitourinarios [T83.8]; otras complicaciones de los dispositivos protésicos, implantes e injertos ortopédicos [T84.8]; otras complicaciones de los dispositivos protésicos, implantes e injertos, no clasificados en otra parte [T85.8]; donde la información entre
- 40 corchetes se refiere a la clasificación según ICD-10. La invención también se refiere a un agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del dolor, preferentemente el dolor neuropático como se ha descrito anteriormente, preferiblemente mediante la administración una vez al día de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención.
- 45 La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona la liberación inmediata del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I). La forma de dosificación farmacéutica está específicamente diseñada para proporcionar la liberación inmediata del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) in vitro de acuerdo con Ph. Eur. Cuando la forma de dosificación farmacéutica está recubierta, por ejemplo, con un revestimiento que es soluble en el jugo gástrico, la cinética de liberación se controla
- 50 preferiblemente después de que se haya disuelto dicho revestimiento.

A los efectos de la memoria descriptiva, el término "liberación inmediata" se refiere a cualquier perfil de liberación que cumpla al menos uno, preferiblemente ambos, de los siguientes requisitos. En primer lugar, la forma de dosificación farmacéutica se desintegra en 10 minutos o menos después de la exposición a un medio desintegrante. Los métodos

55 para determinar el tiempo de desintegración se conocen por un experto en la técnica. Por ejemplo, se pueden determinar de acuerdo con el procedimiento de prueba de desintegración USP XXIV, usando, por ejemplo, un probador de desintegración Erweka ZT-71. En segundo lugar, la forma de dosificación farmacéutica libera al menos el 70 % en peso del fármaco en 15 minutos después de la 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

60 con el método de paletas con inmersor a 50, 75 o 100 rpm, preferiblemente en condiciones in vitro a $37 \pm 0,5$ °C en

900 ml de jugo gástrico artificial a pH 1,2, o en las mismas condiciones en jugo gástrico no artificial.

La forma de dosificación farmacéutica libera en condiciones in vitro en 900 ml de jugo gástrico artificial a pH 1,2 y $37 \pm 0,5$ °C después de 30 minutos de acuerdo con el método de paletas con inmersor a 100 rpm al menos el 80 % en peso, preferiblemente al menos el 90 % en peso, y en particular al menos el 95 % en peso del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I), basándose en la cantidad total del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) contenido originalmente en la forma de dosificación farmacéutica.

10 La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención presenta una excelente semivida y estabilidad de almacenamiento, es decir, ni la composición química, ni las características físicas, ni el perfil de disolución de la forma de dosificación farmacéutica se alteran significativamente tras el almacenamiento.

En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona suficiente estabilidad para el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) contenido en la misma, de manera que, después del almacenamiento de la forma de dosificación farmacéutica a 40 ± 2 °C al 75 % de HR ± 5 % durante un periodo de tiempo mínimo de 6 semanas, preferiblemente 3 meses, las concentraciones de degradantes e impurezas no deseadas, respectivamente, preferiblemente resultantes de una degradación o descomposición del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) como tal, es como máximo del 1,0 % en peso, más preferiblemente como máximo del 0,8 % en peso, aún más preferiblemente como máximo del 0,6 % en peso, todavía más preferiblemente como máximo del 0,4 % en peso, incluso más preferiblemente como máximo del 0,2 % en peso, mucho más preferiblemente como máximo del 0,1 % en peso, y en particular como máximo del 0,05 % en peso, con respecto al contenido original del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica, es decir, su contenido antes de someter la forma de dosificación farmacéutica a almacenamiento.

Una prueba acelerada generalmente aceptada para la determinación de la estabilidad de un fármaco de acuerdo con las directrices ICH y FDA se refiere al almacenamiento de una formulación farmacéutica que contiene el fármaco (por ejemplo, en su envase y embalaje). De acuerdo con las directrices ICH, se debe realizar una prueba de almacenamiento denominado acelerado para formulaciones farmacéuticas a 40 ± 2 °C al 75 % de HR ± 5 % durante un periodo de tiempo mínimo de 6 meses. Adicionalmente, se debe realizar una prueba de almacenamiento denominado a largo plazo para formulaciones farmacéuticas a 25 ± 2 °C a no menos del 60 % de HR ± 5 % durante un periodo de tiempo mínimo de 12 meses. En caso de que se hayan cumplido todos los criterios para las pruebas de almacenamiento acelerado y las condiciones de prueba de almacenamiento a largo plazo durante el periodo de 6 meses, la prueba de almacenamiento a largo plazo se puede acortar a 6 meses y los datos correspondientes se duplicaron para obtener datos estimados durante el periodo de 12 meses.

Durante el almacenamiento, las muestras de la formulación farmacéutica se retiran a intervalos de tiempo específicos y se analizan en términos de su contenido de fármaco, presencia de impurezas, su perfil de liberación y, si corresponde, otros parámetros. De acuerdo con las directrices ICH, en todas las muestras la pureza del fármaco debe ser ≥ 98 %, el contenido del medicamento debe ser del 95-105 % (Directriz de la FDA: 90-110 %). Además, la formulación farmacéutica debería liberar >80 % del fármaco en 30 minutos.

En el caso de formas de dosificación que contienen menos de 50 mg de un fármaco, se debe realizar adicionalmente una prueba de uniformidad de contenido para 10 formas de dosificación escogidas al azar. La formulación farmacéutica se cumple si ningún contenido individual está fuera de los límites del 85 % al 115 % del contenido promedio. En caso de que un contenido individual esté fuera de estos límites, se deben analizar otras 30 formas de dosificación. La preparación no cumple la prueba si más de 3 contenidos individuales están fuera de los límites del 85 al 115 % del contenido promedio o si uno o más contenidos individuales están fuera de los límites del 75 % al 125 % del contenido promedio.

En una realización preferida, después del almacenamiento de la forma de dosificación farmacéutica durante 6 meses en condiciones de almacenamiento a largo plazo (25 °C y 60 % de humedad relativa) en un recipiente de vidrio sellado, la degradación del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) no supera el 2,0 %, más preferiblemente el 1,5 %, aún más preferiblemente el 1,0 %, y mucho más preferiblemente el 0,5 %.

En otra realización preferida, después del almacenamiento de la forma de dosificación farmacéutica durante 6 meses en condiciones de almacenamiento acelerado (40 °C y 75 % de humedad relativa) en un recipiente de vidrio sellado, la degradación del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) no supera el 4 %, más preferiblemente el 3 %, aún más preferiblemente el 2 %, aún más preferiblemente el 1 %, y mucho más preferiblemente

el 0,5 %.

Preferiblemente, después del almacenamiento de la forma de dosificación farmacéutica durante 6 meses en condiciones de almacenamiento a largo plazo (25 °C y 60 % de humedad relativa), la forma de dosificación farmacéutica libera en condiciones in vitro en 900 ml de jugo gástrico artificial a pH 1,2 y 37 ± 0,5 °C después de 30 minutos de acuerdo con el método de paletas con inmersor a 100 rpm, al menos el 50 % en peso, más preferiblemente al menos el 60 % en peso, aún más preferiblemente al menos el 70 % en peso, y mucho más preferiblemente al menos el 80 % en peso del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I), en base a la cantidad total del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) contenido originalmente en la forma de dosificación farmacéutica.

Preferiblemente, después del almacenamiento de la forma de dosificación farmacéutica durante 6 meses en condiciones de almacenamiento acelerado (40 °C y 75% de humedad relativa), la forma de dosificación farmacéutica libera en condiciones in vitro en 900 ml de jugo gástrico artificial a pH 1,2 y 37 ± 0,5 °C después de 30 minutos de acuerdo con el método de paletas con inmersor a 100 rpm, al menos el 50 % en peso, más preferiblemente al menos el 60 % en peso, aún más preferiblemente al menos el 70 % en peso, y mucho más preferiblemente al menos el 80 % en peso del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I), en base a la cantidad total del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) contenido originalmente en la forma de dosificación farmacéutica.

Las propiedades de absorción de un agente farmacológicamente activo administrado mediante una forma de dosificación farmacéutica se pueden describir a través de los parámetros farmacocinéticos $C_{m\acute{a}x}$, $t_{m\acute{a}x}$ y AUC_{0-t} . La determinación de $C_{m\acute{a}x}$ y $t_{m\acute{a}x}$, así como el cálculo de una AUC son conocidos por los expertos en la técnica y se describen, por ejemplo, en Bauer, Frömring, Führer, "Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie," 6ª edición (1999). A menos que se indique expresamente otra cosa, todos los parámetros farmacocinéticos se expresan como valores medios en una población de sujetos.

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

Para el propósito de la memoria descriptiva, $C_{m\acute{a}x}$ es la mayor concentración plasmática del agente farmacológicamente activo lograda después de la única administración de la forma de dosificación farmacéutica.

Para el propósito de la memoria descriptiva, $t_{m\acute{a}x}$ es el tiempo necesario para alcanzar la $C_{m\acute{a}x}$. Preferiblemente, a menos que se indique expresamente otra cosa, $t_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{a}x}$ se refieren a los parámetros farmacocinéticos que se observan después de una única administración de la forma de dosificación de acuerdo con la invención a un sujeto que no ha sido tratado con el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) anterior.

Para el propósito de la memoria descriptiva, AUC_{0-t} es el área bajo la curva después de una única administración hasta el momento t de la última muestra que contenía una concentración analíticamente cuantificable del agente farmacológicamente activo.

Para el propósito de la memoria descriptiva, AUC_{0-72h} es el valor inicial del área bajo la curva después de una única administración hasta las 72 horas posteriores.

Preferiblemente, $C_{m\acute{a}x}$ está dentro del intervalo de entre 1 y 250 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, más preferentemente dentro del intervalo de entre 10 y 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, aún más preferentemente dentro del intervalo de entre 40 y 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, mucho más preferentemente dentro del intervalo de entre 60 y 170 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, y en particular, dentro del intervalo de entre 80 y 150 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

En una realización preferida, $C_{m\acute{a}x}$ se encuentra dentro del intervalo de 90±80 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, más preferentemente dentro del intervalo de 90±70 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, aún más preferentemente dentro del intervalo de 90±60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, todavía más preferentemente dentro del intervalo de 90±50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, incluso más preferentemente dentro del intervalo 90±40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, más preferentemente dentro del intervalo de 90±30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, y en particular, dentro del intervalo de 90±20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

En otra realización preferida, $C_{m\acute{a}x}$ se encuentra dentro del intervalo de 100±80 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, más preferentemente dentro del intervalo de 100±70 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, aún más preferentemente dentro del intervalo de 100±60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, todavía más preferentemente dentro del intervalo de 100±50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, incluso más preferentemente dentro del intervalo 100±40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, más preferentemente dentro del intervalo de 100±30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, y en particular, dentro del intervalo de 100±20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. En aun otra realización preferida, $C_{m\acute{a}x}$ se encuentra dentro del intervalo de 110±80 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, más preferentemente dentro del intervalo de 110±70 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, aún más preferentemente dentro del intervalo de 110±60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, todavía más

preferiblemente $1,20 \pm 0,75 \text{ m}^{-3}$, todavía más preferiblemente $1,20 \pm 0,60 \text{ m}^{-3}$, incluso más preferiblemente $1,20 \pm 0,45 \text{ m}^{-3}$, mucho más preferiblemente $1,20 \pm 0,30 \text{ m}^{-3}$, y en particular $1,20 \pm 0,15 \text{ m}^{-3}$.

5 En una realización preferida, la mayor concentración plasmática del agente farmacológicamente activo alcanzada el día 5 de un periodo de 5 días de una administración una vez al día de la forma de dosificación farmacéutica es superior a las mayores concentraciones plasmáticas alcanzadas el primer y/o el segundo y/o el tercer y/o cuarto día de dicho periodo.

10 En una realización preferida, la concentración plasmática media diaria del agente farmacológicamente activo se aumenta de forma estable durante los primeros 5 días de un periodo de al menos 5 días de una administración una vez al día de la forma de dosificación farmacéutica.

15 Preferiblemente, la concentración plasmática del agente farmacológicamente activo medida 10 días después de una administración única de la forma de dosificación farmacéutica es aún de al menos $0,5 \text{ pg/ml}$, más preferiblemente de al menos $1,0 \text{ pg/ml}$, aún más preferiblemente $1,25 \text{ pg/ml}$, todavía más preferiblemente de al menos $1,5 \text{ pg/ml}$, mucho más preferiblemente de al menos $1,75 \text{ pg/ml}$, y en particular de al menos $2,0 \text{ pg/ml}$.

20 Preferiblemente, la concentración plasmática del agente farmacológicamente activo medida 10 días libres de fármaco después de una administración una vez al día de la forma de dosificación farmacéutica durante al menos 5 días consecutivos es aún de al menos $0,5 \text{ pg/ml}$, más preferiblemente al menos $1,0 \text{ pg/ml}$, aún más preferiblemente $1,25 \text{ pg/ml}$, todavía más preferiblemente al menos $1,5 \text{ pg/ml}$, mucho más preferiblemente al menos $1,75 \text{ pg/ml}$, y en particular al menos $2,0 \text{ pg/ml}$.

25 De acuerdo con la invención, el parámetro farmacocinético $t_{\text{máx}}$ está dentro del intervalo de 0,5 a 16 h. Preferiblemente, $t_{\text{máx}}$ está dentro del intervalo de 1 a 12 h, y en particular dentro del intervalo de 2 a 10 h.

30 En una realización preferida, $t_{\text{máx}}$ está dentro del intervalo de $4 \pm 3,5 \text{ h}$, más preferiblemente $4 \pm 3 \text{ h}$, aún más preferiblemente $4 \pm 2,5 \text{ h}$, todavía más preferiblemente $4 \pm 2 \text{ h}$, incluso más preferiblemente $4 \pm 1,5 \text{ h}$, mucho más preferiblemente $4 \pm 1 \text{ h}$, y en particular $4 \pm 0,5 \text{ h}$. En otra realización preferida, $t_{\text{máx}}$ está dentro del intervalo de $5 \pm 3,5 \text{ h}$, más preferiblemente $5 \pm 3 \text{ h}$, aún más preferiblemente $5 \pm 2,5 \text{ h}$, todavía más preferiblemente $5 \pm 2 \text{ h}$, incluso más preferiblemente $5 \pm 1,5 \text{ h}$, mucho más preferiblemente $5 \pm 1 \text{ h}$, y en particular $5 \pm 0,5 \text{ h}$. En aún otra realización preferida, $t_{\text{máx}}$ está dentro del intervalo de $6 \pm 4 \text{ h}$, más preferiblemente $6 \pm 3 \text{ h}$, aún más preferiblemente $6 \pm 2,5 \text{ h}$, todavía más preferiblemente $6 \pm 2 \text{ h}$, incluso más preferiblemente $6 \pm 1,5 \text{ h}$, mucho más preferiblemente $6 \pm 1 \text{ h}$, y en particular $6 \pm 0,5 \text{ h}$. Todavía en otra realización preferida, $t_{\text{máx}}$ está dentro del intervalo de $8 \pm 7 \text{ h}$, más preferiblemente $8 \pm 6 \text{ h}$, aún más preferiblemente $8 \pm 5 \text{ h}$, todavía más preferiblemente $8 \pm 4 \text{ h}$, incluso más preferiblemente $8 \pm 3 \text{ h}$, mucho más preferiblemente $8 \pm 2 \text{ h}$, y en particular $8 \pm 1 \text{ h}$. Incluso en otra realización preferida, $t_{\text{máx}}$ está dentro del intervalo de $12 \pm 3 \text{ h}$, más preferiblemente $12 \pm 2 \text{ h}$, y mucho más preferiblemente $12 \pm 1 \text{ h}$.

40 Preferiblemente, la relación $\text{AUC}_{0-t}/\text{dosis}$ está dentro del intervalo de 0,3 a 20 h/m^3 , más preferiblemente dentro del intervalo de 0,4 a 18 h/m^3 , aún más preferiblemente dentro del intervalo de 0,5 a $16,5 \text{ h/m}^3$ y mucho más preferiblemente dentro del intervalo de 0,55 a $12,5 \text{ h/m}^3$. En una realización preferida, la relación $\text{AUC}_{0-t}/\text{dosis}$ está dentro del intervalo de $3 \pm 2,5 \text{ h/m}^3$, más preferiblemente $3 \pm 2 \text{ h/m}^3$, aún más preferiblemente $3 \pm 1,5 \text{ h/m}^3$, todavía más preferiblemente $3 \pm 1 \text{ h/m}^3$, incluso más preferiblemente $3 \pm 0,75 \text{ h/m}^3$, mucho más preferiblemente $3 \pm 0,5 \text{ h/m}^3$, y en particular, $3 \pm 0,25 \text{ h/m}^3$. En otra realización preferida, la relación $\text{AUC}_{0-t}/\text{dosis}$ está dentro del intervalo de $6 \pm 5 \text{ h/m}^3$, más preferiblemente $6 \pm 4 \text{ h/m}^3$, aún más preferiblemente $6 \pm 3 \text{ h/m}^3$, todavía más preferiblemente $6 \pm 2 \text{ h/m}^3$, incluso más preferiblemente $6 \pm 1,5 \text{ h/m}^3$, mucho más preferiblemente $6 \pm 1 \text{ h/m}^3$, y en particular, $6 \pm 0,5 \text{ h/m}^3$. En aún otra realización preferida, la relación $\text{AUC}_{0-t}/\text{dosis}$ está dentro del intervalo de $7,5 \pm 7 \text{ h/m}^3$, más preferiblemente $7,5 \pm 6 \text{ h/m}^3$, aún más preferiblemente $7,5 \pm 5 \text{ h/m}^3$, todavía más preferiblemente $7,5 \pm 4 \text{ h/m}^3$, incluso más preferiblemente $7,5 \pm 3 \text{ h/m}^3$, mucho más preferiblemente $7,5 \pm 2 \text{ h/m}^3$, y en particular, $7,5 \pm 1 \text{ h/m}^3$. Todavía en otra realización preferida, la relación $\text{AUC}_{0-t}/\text{dosis}$ está dentro del intervalo de $9 \pm 8 \text{ h/m}^3$, más preferiblemente $9 \pm 7 \text{ h/m}^3$, aún más preferiblemente $9 \pm 5 \text{ h/m}^3$, todavía más preferiblemente $9 \pm 4 \text{ h/m}^3$, incluso más preferiblemente $9 \pm 3 \text{ h/m}^3$, mucho más preferiblemente $9 \pm 2 \text{ h/m}^3$, y en particular, $9 \pm 1 \text{ h/m}^3$. En otra realización preferida, la relación $\text{AUC}_{0-72\text{h}}/\text{dosis}$ está dentro del intervalo de $10 \pm 7 \text{ h/m}^3$, más preferiblemente $10 \pm 6 \text{ h/m}^3$, aún más preferiblemente $10 \pm 5 \text{ h/m}^3$, todavía más preferiblemente $10 \pm 4 \text{ h/m}^3$, incluso más preferiblemente $10 \pm 3 \text{ h/m}^3$, mucho más preferiblemente $10 \pm 2 \text{ h/m}^3$, y en particular, $10 \pm 1 \text{ h/m}^3$.

55 En una realización preferida, AUC_{0-t} está dentro del intervalo de $3750 \pm 3500 \text{ h pg/mL}$, más preferiblemente $3750 \pm 3000 \text{ h pg/mL}$, aún más preferiblemente $3750 \pm 2500 \text{ h pg/mL}$, todavía más preferiblemente $3750 \pm 2000 \text{ h pg/mL}$, incluso más preferiblemente $3750 \pm 1500 \text{ h pg/mL}$, más preferiblemente $3750 \pm 1000 \text{ h pg/mL}$, y en particular, $3750 \pm 500 \text{ h pg/mL}$.

60 Preferiblemente, la relación $\text{AUC}_{0-72\text{h}}/\text{dosis}$ está dentro del intervalo de 0,3 a 20 h/m^3 , más preferiblemente dentro del

- intervalo de 0,4 a 18 h/m³, aún más preferiblemente dentro del intervalo de 0,5 a 16,5 h/m³ y mucho más preferiblemente dentro del intervalo de 0,55 a 12,5 h/m³. En una realización preferida, la relación AUC_{0-72h}/dosis está dentro del intervalo de 3±2,5 h/m³, más preferiblemente 3±2 h/m³, aún más preferiblemente 3±1,5 h/m³, todavía más preferiblemente 3±1 h/m³, incluso más preferiblemente 3±0,75 h/m³, mucho más preferiblemente 3±0,5 h/m³, y en particular, 3±0,25 h/m³. En otra realización preferida, la relación AUC_{0-72h}/dosis está dentro del intervalo de 6±5 h/m³, más preferiblemente 6±4 h/m³, aún más preferiblemente 6±3 h/m³, todavía más preferiblemente 6±2 h/m³, incluso más preferiblemente 6±1,5 h/m³, mucho más preferiblemente 6±1 h/m³, y en particular, 6±0,5 h/m³. En aún otra realización preferida, la relación AUC_{0-72h}/dosis está dentro del intervalo de 7,5±7 h/m³, más preferiblemente 7,5±6 h/m³, aún más preferiblemente 7,5±5 h/m³, todavía más preferiblemente 7,5±4 h/m³, incluso más preferiblemente 7,5±3 h/m³, mucho más preferiblemente 7,5±2 h/m³, y en particular, 7,5±1 h/m³. Todavía en otra realización preferida, la relación AUC_{0-72h}/dosis está dentro del intervalo de 9±8 h/m³, más preferiblemente 9±7 h/m³, aún más preferiblemente 9±5 h/m³, todavía más preferiblemente 9±4 h/m³, incluso más preferiblemente 9±3 h/m³, mucho más preferiblemente 9±2 h/m³, y en particular, 9±1 h/m³.
- 15 En una realización preferida, AUC₀₋₇₂ está dentro del intervalo de 2800±2500 h pg/mL, más preferiblemente 2800±2250 h pg/mL, aún más preferiblemente 2800±2000 h pg/mL, todavía más preferiblemente 2800±1750 h pg/mL, incluso más preferiblemente 2800±1500 h pg/mL, más preferiblemente 2800±1000 h pg/mL, y en particular, 2800±500 h pg/mL.

- En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se administra una vez al día durante un intervalo de administración que comprende una fase inicial, durante la cual el perfil de tiempo de concentración plasmática cambia sustancialmente de día a día, y una fase de estado estable, durante la cual el perfil del tiempo de concentración plasmática no cambia sustancialmente día a día. A este respecto, durante la fase en estado estable, el perfil del tiempo de concentración plasmática puede cambiar aún durante un día, es decir, la concentración plasmática medida, por ejemplo, 1 hora después de la administración puede diferir sustancialmente de la concentración en plasma medida, por ejemplo, 2, 3, 4, 6, 12 o 20 horas después de la misma administración el mismo día. Sin embargo, durante la fase en estado estable, la concentración plasmática medida X horas después de la administración el día N no difiere sustancialmente de la concentración plasmática medida X horas después de la siguiente administración el día siguiente N + 1. Preferiblemente, la fase inicial dura 1, 2, 3, 4 o 5 días consecutivos hasta que comience la fase en estado estable. En una realización preferida, durante la fase en estado estable, la forma de dosificación farmacéutica proporciona y mantiene tras la administración una vez al día concentraciones plasmáticas farmacológicamente eficaces del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) durante al menos 12 h, preferiblemente al menos 18 h, más preferiblemente al menos 20 h, todavía más preferiblemente al menos 22 h y en particular las 24 h de al menos 25 pg/mL, al menos 30 pg/mL, o al menos 35 pg/mL, más preferiblemente al menos 40 pg/mL, al menos 45 pg/mL, o al menos 50 pg/mL, aún más preferiblemente al menos 60 pg/mL, al menos 70 pg/mL, o al menos 80 pg/mL, todavía más preferiblemente al menos 90 pg/mL, al menos 100 pg/mL, o al menos 110 pg/mL, incluso más preferiblemente al menos 120 pg/mL, al menos 130 pg/mL, o al menos 140 pg/mL, mucho más preferiblemente al menos 150 pg/mL, al menos 160 pg/mL, o al menos 170 pg/mL, y en particular al menos 180 pg/mL, al menos 190 pg/mL, o al menos 200 pg/mL. En otra realización preferida, durante la fase en estado estable, la relación de la concentración plasmática máxima C_{máx} con la concentración plasmática medida 3 h después de la administración C_{3h}, es decir, C_{máx}/C_{3h}, es no más de 3,9, no más de 3,8 o no más de 3,7, preferentemente no más de 3,6, no más de 3,5 o no más de 3,4, más preferentemente no más de 3,3, no más de 3,2 o no más de 3,1, aún más preferentemente no más de 3,0, no más de 2,9 o no más de 2,8, todavía más preferentemente no más de 2,7, no más de 2,6 o no más de 2,5, incluso más preferentemente no más de 2,4, no más de 2,3 o no más de 2,2, mucho más preferentemente no más de 2,1, no más de 2,0 o no más de 1,9, y en particular, preferentemente no más de 1,8, no más de 1,7 o no más de 1,6.

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

- En otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende un núcleo que está rodeado por un revestimiento o por un material de encapsulación. En una realización preferida, el núcleo es líquido y el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se dispersa, preferiblemente disuelto en el líquido.

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

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

La velocidad de disolución del agente farmacológicamente activo a partir de formulaciones cristalinas puede aumentarse mediante la reducción del tamaño de partícula, aumentando así el área superficial para la disolución, por ejemplo, mediante micronización convencional del agente farmacológicamente activo hasta tamaños de partícula de aproximadamente 2-5 µm. En algunos casos, esto no es suficiente y se aplica tecnología de nanocrystal. Los nanocrystal muestran un tamaño de partícula de 100-250 nm, que puede obtenerse mediante molienda con bolas o mediante tecnología de gas denso.

Las soluciones sólidas proporcionan el agente farmacológicamente activo en un estado amorfo inmovilizado en un polímero. Las soluciones amorfas pueden contener tensioactivos y polímeros, proporcionando así actividad superficial durante la dispersión al contacto con agua. Las soluciones sólidas se pueden formar usando una diversidad de tecnologías tales como secado por pulverización y extrusión por fusión.

Se pueden usar formulaciones lipídicas que presentan características diferentes para dispersar y formar soluciones micelares, incluyendo soluciones sencillas y sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS). Dependiendo de los excipientes, algunos requieren la digestión (por ejemplo, líquidos oleosos sencillos), otros pueden absorberse fácilmente sin digestión. Los últimos se han clasificado de acuerdo con el sistema de clasificación de formulación lipídica (LFCS) como se indica a continuación:

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

Otra opción es la formación de complejos de ciclodextrina, en los que el agente farmacológicamente activo está ubicado en la cavidad de la ciclodextrina y, por lo tanto, está presente molecularmente en una forma más soluble en presencia de medios acuosos. El éxito del ajuste depende en gran medida de la calidad de las ciclodextrinas, así como de las propiedades físico químicas y del tamaño del agente farmacológicamente activo.

En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención puede considerarse como un sistema de administración de fármacos autoemulsionante (SEDDS).

Para este propósito, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está preferiblemente incorporado en una formulación autoemulsionante. El denominado sistema de administración de fármacos autoemulsionante (SEDDS) es un sistema de administración de fármacos que utiliza una emulsión obtenida por medios químicos en lugar de mecánicos. Es decir, por una propiedad intrínseca de la formulación del fármaco, más que por una mezcla y manipulación especiales. Dicha formulación se diluye en medio acuosos y da como resultado una emulsión. En caso de que el tamaño de gota promedio sea inferior o igual a 50 nm, el sistema de administración de fármacos autoemulsionante se denomina sistema de administración de fármacos automicroemulsionante (SMEDDS). De acuerdo con el sistema de clasificación de formulación lipídica, estas formulaciones se asignan típicamente al grupo de formulaciones de tipo III.

Un subgrupo preferido de SEDDS son formulaciones oleosas autoemulsionantes (SEOF). Los SEOF generalmente comprenden un aceite natural o sintético, un agente tensioactivo y un disolvente hidrófilo y, a veces, codisolventes. La principal característica de los SEOF es su capacidad de formar emulsiones finas de aceite en agua o microemulsiones tras agitación suave después de la dilución por fases acuosas. Estas formulaciones se pueden dispersar en el lumen gastrointestinal para formar microemulsiones o emulsiones finas, después de la dilución con fluidos gastrointestinales.

En otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en forma de una solución sólida, es decir, dispersa molecularmente en una matriz sólida. La solución sólida comprende preferiblemente el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en una forma de dispersión molecular y una matriz polimérica amorfa que tiene una superficie específica comparativamente grande. El agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está presente preferiblemente en una forma dispersa molecular, es decir, el compuesto está realmente resuelto y distribuido uniformemente en la solución solidificada. El tamaño de partícula del compuesto no es ni microcristalino ni cristalino fino. El tamaño de partícula típico es preferiblemente de 0,1 - 1 nm.

En aún otra realización preferida, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se proporciona por medio de una formulación nanotecnológica con un tamaño promedio de las nanopartículas de preferiblemente menos de 1 μm . El agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se mezcla preferiblemente con dichas nanopartículas y, por lo tanto, se adsorbe a la superficie de las partículas. Las nanopartículas se seleccionan preferiblemente de nanopartículas orgánicas y nanopartículas inorgánicas.

Las nanopartículas orgánicas preferiblemente contienen pequeñas proteínas que están presentes como un grupo o un aglomerado de pequeñas proteínas, oligopéptidos o lípidos.

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

15

La formación de nanopartículas se conoce por los expertos en la técnica. Un método es producir nanopartículas coloidales como vehículos para la liberación oral de fármaco pulverizando el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) bajo presión a una temperatura definida, junto con un material de vehículo adecuado como protamina, a través de chorros, que están equipados con filtros perforados, en torres fuertemente refrigeradas.

20 El resultado del enfriamiento rápido es una fase amorfa que consiste en nanopartículas. Otro método es mezclar el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) con macromoléculas adecuadas en solución. Al añadir compuestos hidrófobos, las moléculas de solvente se eliminan de la solución y se produce la desolvatación. Por esta razón, tiene lugar la formación de partículas muy pequeñas donde está integrado el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I). Para un endurecimiento de las nanopartículas formadas, se puede añadir un reticulante a la solución.

Para producir, por ejemplo, una nanopartícula lipídica sólida, se puede usar el método de homogenización a alta presión y un posterior enfriamiento por pulverización. Preferiblemente, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se disuelve en un disolvente adecuado o en forma de submicro partículas. Si corresponde, se puede añadir un vehículo lipídico y un tensioactivo a la solución. Finalmente, se pueden añadir materiales de carga finos como fase externa, así como emolientes y tensioactivos adicionales para llenar la formulación obtenida, por ejemplo, en cápsulas tales como cápsulas de gelatina dura.

Todavía en otra realización preferida, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se proporciona como complejos de ciclodextrina (inclusión).

Las ciclodextrinas están compuestas de moléculas de azúcar que forman un anillo y que típicamente comprenden 5 o más unidades de α -D-glicopiranosido que están unidas a través de la posición 1-4. El número típico de monómeros de azúcar conectados varía de 6 a 8 unidades. Una molécula de anillo de azúcar de seis miembros se denomina α -ciclodextrina. Una molécula de anillo de azúcar de siete miembros se llama β -ciclodextrina y una molécula de anillo de azúcar de ocho miembros se denomina γ -ciclodextrina. La forma de estos compuestos es un toroide con las aberturas más grandes y más pequeñas expuestas al disolvente. Debido a esta formación, la parte interna del toroide no es hidrófoba, sino considerablemente menos hidrófila que el entorno acuoso y, por lo tanto, capaz de albergar moléculas hidrófobas. La parte exterior del toroide es suficientemente hidrófila para hacer que las ciclodextrinas sean solubles en agua.

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

En otra realización preferida, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se proporciona en forma de liposomas. Un liposoma está compuesto preferiblemente por fosfolípidos y es preferiblemente de forma esférica. La cubierta de esta forma es preferiblemente una estructura laminar o bicapa. Otro tipo de disposición de fosfolípidos es una monocapa.

Los fosfolípidos comprenden moléculas con un carácter anfílico, es decir, las moléculas tienen una parte hidrófoba (lipófila) y una hidrófila (lipófila). En presencia de agua, la parte hidrófila es atraída por el agua y forma una superficie

orientada hacia el agua, mientras que la parte hidrófoba es repelida por el agua y forma una superficie lejos del agua. Por lo tanto, las moléculas anfílicas se organizan en uno de los tipos mencionados.

Las estructuras bicapa preferiblemente se disponen en una forma esférica donde la parte interna se llena con una solución acuosa. Este tipo se denomina "liposoma". Las partes hidrófobas de las moléculas se enfrentan entre sí en el medio de la capa y las partes hidrófilas de las moléculas se enfrentan a las moléculas de agua fuera del liposoma. La solución acuosa dentro del liposoma es la misma que está fuera del liposoma. Los ingredientes resueltos en esta solución acuosa, por ejemplo, los agentes farmacológicamente activos de acuerdo con la fórmula general (I), están de esta manera dentro del liposoma. Un diámetro típico de los liposomas está entre 25 nm y 1 µm. Los más pequeños (25 nm - 200 nm) están hechos de una sola bicapa, mientras que los más grandes (200 nm - 1 µm) comprenden más cubiertas bicapa una encima de la otra.

Las estructuras monocapa también se disponen en formas esféricas. Debido al carácter anfílico de las moléculas y la forma esférica de las estructuras monocapa, la parte interna de las estructuras esféricas se llena/se forma con las partes hidrófobas de las moléculas. Estos tipos se denominan micelas. No hay disolvente dentro de la estructura. En una realización preferida, las partes internas de las micelas contienen los agentes farmacológicamente activos de acuerdo con la fórmula general (I).

En otra realización preferida el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se proporciona en un estado micronizado. Por medio de la técnica de micronización, se pueden preparar partículas del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) con un diámetro en escala nanométrica. Dichas partículas tienen una gran relación de superficie con respecto al volumen.

La molienda y la trituración es un método útil para obtener partículas a escala nanométrica. Las técnicas sofisticadas para la micronización incluyen RESS (expansión rápida de soluciones supercríticas), SAS (antidisolvente supercrítico) y PGSS (partículas de soluciones saturadas de gas).

El método RESS usa un fluido supercrítico donde el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se disuelve a alta presión y temperatura, produciendo así una fase supercrítica homogénea. Después de expandir la solución a través de una boquilla, se forman pequeñas partículas. Debido a la expansión en el extremo de la boquilla, el agente farmacológicamente activo resuelto de acuerdo con la fórmula general (I) precipita en forma de cristales y encierra pequeñas cantidades del disolvente. El disolvente cambia del estado de fluido supercrítico al estado normal, prefiere la fase gaseosa, y rompe los cristales desde dentro hacia fuera. De esta manera, y debido al hecho de que los cristales colisionan entre sí, se forman partículas con un diámetro en escala nanométrica.

En el método SAS, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se disuelve en un disolvente preferiblemente orgánico. Se añade un fluido supercrítico a la solución a presión y, por lo tanto, se fuerza a disolverse también en el solvente. En consecuencia, el volumen del sistema completo aumenta y la solubilidad del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) disminuye. Debido a su menor solubilidad, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) precipita y forma partículas que tienen un diámetro pequeño.

El método PGSS es similar al método SAS. Aquí, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se funde y se disuelve un fluido supercrítico en la masa fundida. Debido a la expansión a través de una boquilla, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) precipita y forma partículas en una escala nanométrica.

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

- un tensioactivo no iónico (por ejemplo, Cremophor® EL, Cremophor® RH 40, Cremophor® RH 60, d-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000 succinato, polisorbato 20, polisorbato 80, Solutol® HS 15, monooleato de sorbitán, poloxámero 407, Labrafil® M-1944CS, Labrafil® M-2125CS, Labrasol®, Gelucire® 44/14, Softigen® 767, y ésteres mono- y di-ácidos grasos de PEG 300, 400 o 1750); y/o

- un tensioactivo aniónico tal como laurilsulfato sódico (dodecilsulfato sódico, por ejemplo, Texapon® K12), cetilsulfato sódico (por ejemplo, Lanette E®), cetilestearilsulfato sódico, estearil sulfato sódico, dioctilsulfosuccinato sódico (docusato sódico); y/o

- un lípido insoluble en agua (por ejemplo, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de menta, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soja hidrogenado, y triglicéridos de cadena media de aceite de coco y aceite de semilla de palma); y/o

- un líquido/semisólido orgánico (por ejemplo, cera de abejas, d-alfa-tocoferol, ácido oleico, mono- y diglicéridos de

cadena media); y/o

- una ciclodextrina (por ejemplo, alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrina y sulfobutil-beta-ciclodextrina); y/o

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

Preferiblemente, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se dispersa molecularmente en una matriz.

10 En una realización preferida, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se dispersa molecularmente en una matriz no cristalina.

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

15

Preferiblemente, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se distribuye homogéneamente en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención. El contenido del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) de dos segmentos de la forma de dosificación farmacéutica que tienen un volumen de 1,0 mm³ cada uno, se desvían entre sí preferiblemente en no más de ±10 %, más preferiblemente no más de ±7,5 %, aún más preferiblemente no más de ±5,0 %, mucho más preferiblemente no más de ±2,5 %, y en particular no más de ±1,0 %. Cuando la forma de dosificación farmacéutica está encapsulada o recubierta con una película, dichos dos segmentos de la forma de dosificación farmacéutica que tienen un volumen de 1,0 mm³ son preferiblemente segmentos del núcleo, es decir, no contienen ningún medio de encapsulación o revestimiento de película, respectivamente.

25

Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se caracteriza 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 mm³ cada una, se desvían entre sí en no más de ±10 %, más preferiblemente no más de ±7,5 %, aún más preferiblemente no más de ±5,0 %, mucho más preferiblemente no más de ±2,5 %, y en particular no más de ±1,0 %. Cuando la forma de dosificación farmacéutica está encapsulada, dichos dos segmentos de la forma de dosificación farmacéutica que tienen un volumen de 1,0 mm³ son preferiblemente segmentos del núcleo, es decir, no contienen ningún medio de encapsulación o revestimiento de película.

30

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

35

En una realización preferida, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) y el tensioactivo están íntimamente distribuidos homogéneamente en una matriz de manera que la matriz no contiene ningún segmento en el que el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está presente en ausencia del tensioactivo, o donde el tensioactivo está presente en ausencia del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I).

40

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

45

En una realización preferida, el tensioactivo actúa como un emulsionante O/W. En otra realización preferida, el tensioactivo actúa como un emulsionante W/O.

50 Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica contiene un tensioactivo que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de al menos 10 o al menos 11. Más preferiblemente, el equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) es de al menos 12 o al menos 13. Mucho más preferiblemente, el equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) varía entre 14 y 16.

Preferiblemente, el equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) del tensioactivo es como máximo 30, más preferiblemente como máximo 28, aún más preferiblemente como máximo 26, todavía más preferiblemente como máximo 24, incluso más preferiblemente como máximo 22, mucho más preferiblemente como máximo 20 y en particular como máximo 18.

55

En otra realización preferida, el equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) del tensioactivo es de al menos 27, más preferiblemente al menos 29, aún más preferiblemente al menos 31, todavía más preferiblemente al menos 33, incluso más preferiblemente al menos 35, mucho más preferiblemente al menos 37 y en particular al menos 39.

60

En una realización preferida, el valor de HLB del tensioactivo está dentro del intervalo de $10 \pm 3,5$, más preferiblemente 10 ± 3 , aún más preferiblemente $10 \pm 2,5$, todavía más preferiblemente 10 ± 2 , incluso más preferiblemente $10 \pm 1,5$, mucho más preferiblemente 10 ± 1 , y en particular $10 \pm 0,5$. En otra realización preferida, el valor de HLB del tensioactivo está dentro del intervalo de $12 \pm 3,5$, más preferiblemente 12 ± 3 , aún más preferiblemente $12 \pm 2,5$, todavía más preferiblemente 12 ± 2 , incluso más preferiblemente $12 \pm 1,5$, mucho más preferiblemente 12 ± 1 , y en particular $12 \pm 0,5$. En aun otra realización preferida, el valor de HLB del tensioactivo está dentro del intervalo de $14 \pm 3,5$, más preferiblemente 14 ± 3 , aún más preferiblemente $14 \pm 2,5$, todavía más preferiblemente 14 ± 2 , incluso más preferiblemente $14 \pm 1,5$, mucho más preferiblemente 14 ± 1 , y en particular $14 \pm 0,5$. En otra realización preferida, el valor de HLB del tensioactivo está dentro del intervalo de $15 \pm 3,5$, más preferiblemente 15 ± 3 , aún más preferiblemente $15 \pm 2,5$, todavía más preferiblemente 15 ± 2 , incluso más preferiblemente $15 \pm 1,5$, mucho más preferiblemente 15 ± 1 , y en particular $15 \pm 0,5$. Todavía en otra realización preferida, el valor de HLB del tensioactivo está dentro del intervalo de $16 \pm 3,5$, más preferiblemente 16 ± 3 , aún más preferiblemente $16 \pm 2,5$, todavía más preferiblemente 16 ± 2 , incluso más preferiblemente $16 \pm 1,5$, mucho más preferiblemente 16 ± 1 , y en particular $16 \pm 0,5$. En otra realización preferida, el valor de HLB del tensioactivo está dentro del intervalo de $18 \pm 3,5$, más preferiblemente 18 ± 3 , aún más preferiblemente $18 \pm 2,5$, todavía más preferiblemente 18 ± 2 , incluso más preferiblemente $18 \pm 1,5$, mucho más preferiblemente 18 ± 1 , y en particular $18 \pm 0,5$.

El tensioactivo puede ser iónico, anfótero o no iónico.

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

Los tensioactivos aniónicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ésteres de ácido sulfúrico tales como lauril sulfato sódico (dodecil sulfato sódico, por ejemplo, Texapon® K12), cetil sulfato sódico (por ejemplo, Lanette E®), cetilestearil sulfato sódico, estearil sulfato sódico, dioctilsulfosuccinato sódico (docusato sódico); y las correspondientes sales 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 de 10 a 24, más preferiblemente de 12 a 18; y M se selecciona de Li^+ , Na^+ , K^+ , NH_4^+ $1/2 Mg^{2+}$ y $1/2 Ca^{2+}$.

Otros tensioactivos aniónicos adecuados incluyen sales de ácido cólico que incluyen glicocolato sódico (por ejemplo, Konakion® MM, Cernevit®), taurocolato sódico y las correspondientes sales de potasio o amonio.

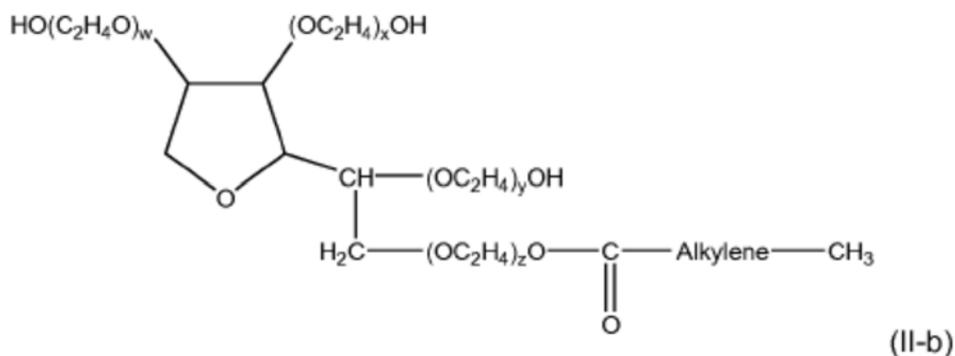
En otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica contiene un tensioactivo no iónico. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen, pero sin limitación

- 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, tales como colesterol;

- ésteres parciales de ácidos grasos de sorbitán tales como monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, triestearato de sorbitán, monooleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán y trioleato de sorbitán;

- ésteres de ácidos grasos parciales de polioxietilensorbitán (ésteres de ácidos grasos de polioxietileno-sorbitán), preferiblemente un monoéster de ácidos grasos de polioxietilensorbitán, un diéster de ácidos grasos de polioxietilensorbitán, o un triéster de ácidos grasos de polioxietilensorbitán; por ejemplo, mono y tri-laurilo, palmitilo, estearilo y oleil ésteres, tales como el tipo conocido con el nombre "polysorbat" y comercializado con el nombre comercial "Tween" que incluye Tween® 20 [monolaurato de polioxietileno (20) sorbitán], Tween® 21 [monolaurato de polioxietileno (4) sorbitán], Tween® 40 [monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitán], Tween® 60 [monoestearato de polioxietileno (20) sorbitán], Tween® 65 [triestearato de polioxietileno (20) sorbitán], Tween® 80 [monooleato de polioxietileno (20) sorbitán], Tween 81 [monooleato de polioxietileno (5) sorbitán], y Tween® 85 [trioleato de polioxietileno (20) sorbitán]; preferiblemente un monoéster de ácido graso de polioxietilensorbitán de acuerdo con la fórmula general (II-b)



donde $(w+x+y+z)$ está dentro del intervalo de 15 a 100, preferiblemente de 16 a 80, más preferiblemente de 17 a 60, aún más preferiblemente de 18 a 40, y mucho más preferiblemente de 19 a 21;

5 y alquileo es un grupo alquileo opcionalmente insaturado que comprende de 6 a 30 átomos de carbono, más preferiblemente de 8 a 24 átomos de carbono, y mucho más preferiblemente de 10 a 16 átomos de carbono;

- ésteres de ácidos grasos de polioxietilenglicerol tales como mezclas de mono-, di- y triésteres de glicerol y di- y monoésteres de macrogoles que tienen pesos moleculares dentro del intervalo de 200 a 4000 g/mol, por ejemplo,
 - 10 macrogolglicerolcaprilocaprato, macrogolglicerolaurato, macrogolglicerolococoato, macrogolglicerolinoleato, macrogol-20-glicerolmonoestearato, macrogol-6-glicerolcaprilocaprato, macrogolglicerololeato; macrogolglicerolestearato, macrogolglicerolhidroxiestearato (por ejemplo, Cremophor® RH 40), y macrogolglicerolrizinoleato (por ejemplo, Cremophor® EL);
 - 15 - ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, teniendo el ácido graso preferiblemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 18 átomos de carbono, por ejemplo, macrogololeato, macrogolestearato, macrogol-15-hidroxiestearato, ésteres de polioxietileno de ácido 12-hidroxiesteárico, tal como el tipo conocido y disponible comercialmente con el nombre comercial "Solutol HS 15"; preferiblemente de acuerdo con la fórmula general (II-c)



20

donde n es un número entero de 6 a 500, preferiblemente de 7 a 250, más preferiblemente de 8 a 100, aún más preferiblemente de 9 a 75, todavía más preferiblemente de 10 a 50, incluso más preferiblemente de 11 a 30, mucho más preferiblemente de 12 a 25, y en particular de 13 a 20; y donde m es un número entero de 6 a 28; más preferiblemente de 6 a 26, aún más preferiblemente de 8 a 24, todavía más preferiblemente de 10 a 22, incluso más

25

preferiblemente de 12 a 20, mucho más preferiblemente de 14 a 18 y en particular 16;

- éteres de alcoholes grasos de polioxietileno, por ejemplo, macrogolcetilstearyléter, macrogolariléter, macrogololeiléter, macrogolesteariléter;
- copolímeros de bloque de polioxipropileno-polioxietileno (poloxámeros);
- 30 - ésteres de ácidos grasos de sacarosa; por ejemplo, diestearato de sacarosa, dioleato de sacarosa, dipalmitato de sacarosa, monoestearato de sacarosa, monooleato de sacarosa, monopalmitato de sacarosa, monomiristato de sacarosa y monolaurato de sacarosa;
- ésteres de ácidos grasos de poliglicerol, por ejemplo, poliglicerololeato;
- polioxietileno ésteres de succinato de alfa-tocoferilo, por ejemplo, succinato de D-alfa-tocoferil-PEG-1000 (TPGS);
- 35 - glicéridos poliglicolizados, tales como los tipos conocidos y disponibles comercialmente con los nombres comerciales "Gelucire 44/14", "Gelucire 50/13" y "Labrasol";
- productos de reacción de un aceite de ricino natural o hidrogenado y óxido de etileno tales como los diversos tensoactivos líquidos conocidos y disponibles comercialmente con el nombre comercial "Cremophor"; y
- ésteres de ácidos grasos parciales de alcoholes multifuncionales, tales como ésteres de ácidos grasos de glicerol,
 - 40 por ejemplo, mono- y tri-lauril, palmitil, estearil y oleil ésteres, por ejemplo, monoestearato de glicerol, monooleato de glicerol, por ejemplo, monooleato de glicerilo 40, conocido y comercialmente disponible con el nombre comercial "Peceol"; dibehenato de glicerol, diestearato de glicerol, monolinoleato de glicerol; monoestearato de etilenglicol, monopalmitostearato de etilenglicol, monoestearato de pentaeritritol.

45 En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende un

tensioactivo o mezcla de diferentes tensioactivos obtenibles por

- (i) esterificación de ácidos grasos saturados o insaturados C₁₂-C₁₈-, que tienen opcionalmente un grupo hidroxilo, con un polietilenglicol y opcionalmente glicerol; donde el polietilenglicol comprende preferiblemente de 10 a 40 unidades de óxido de etileno (-CH₂CH₂O-); y/o
- (ii) eterificación de triglicéridos de ácidos grasos C₁₂-C₁₈- saturados o insaturados que tienen un grupo hidroxilo con óxido de etileno de manera que un resto de polietilenglicol está unido al grupo hidroxilo de los ácidos grasos C₁₂-C₁₈- a través de un enlace éter; donde el resto de polietilenglicol comprende preferiblemente de 30 a 50 unidades de óxido de etileno (-CH₂CH₂O-).

Preferiblemente, el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste en macrogolhidroxiestearato, macrogolglicerilhidroxiestearato y macrogolgliceril-laurato, donde el resto macrogol comprende preferiblemente de 15 a 45 unidades de óxido de etileno.

Los tensioactivos especialmente preferidos de esta clase que están contenidos en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención son tensioactivos no iónicos que tienen un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de al menos 10, en particular tensioactivos no iónicos que tienen un valor de HLB de al menos 12, más en particular tensioactivos no iónicos que tienen un valor de HLB dentro de 14 y 16. Los ejemplos de este tipo de tensioactivos son los tensioactivos enumerados anteriormente "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.

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

En otra realización preferida la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene una mezcla de al menos un tensioactivo que tiene un valor de HLB de al menos 10 (tensioactivo hidrófilo) y al menos un tensioactivo que tiene un valor de HLB por debajo de 10 (tensioactivo lipófilo). Por ejemplo, la forma de dosificación puede contener macrogol-glicerolhidroxiestearato 40 (por ejemplo, Cremophor® RH 40) como el componente tensioactivo hidrófilo y monooleato de glicerilo 40 (por ejemplo, Peceol®) como el componente tensioactivo lipófilo.

Preferiblemente, la relación en peso relativa del tensioactivo que tiene un valor de HLB de al menos 10 (tensioactivo hidrófilo) y el tensioactivo que tiene un valor de HLB por debajo de 10 (tensioactivo lipófilo) está dentro del intervalo de 15:1 a 1:20, más preferiblemente de 10:1 a 1:15, aún más preferiblemente de 8:1 a 1:12, todavía más preferiblemente de 6:1 a 1:10, incluso más preferiblemente de 5:1 a 1:7, mucho más preferiblemente de 4:1 a 1:4 y en particular de 2:1 a 1:2.

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

En otra realización preferida, particularmente cuando la forma de dosificación farmacéutica contiene un núcleo encapsulado, el contenido del tensioactivo es de al menos el 10 % en peso, más preferiblemente al menos el 15 % en peso, aún más preferiblemente al menos el 20 % en peso, todavía más preferiblemente al menos el 25 % en peso y en particular al menos el 30 % en peso, en base al peso total de la composición que forma el núcleo. En una realización preferida, el contenido del tensioactivo varía preferiblemente del 0,1 % en peso al 95 % en peso, más preferiblemente del 1 % en peso al 95 % en peso, aún más preferiblemente del 5 % en peso al 90 % en peso, todavía más preferiblemente del 10 % en peso al 80 % en peso, mucho más preferiblemente del 20 % en peso al 70 % en peso, y en particular del 30 % en peso al 75 % en peso, en base al peso total de la composición que forma el núcleo.

En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica contiene un núcleo que está encapsulado por un medio encapsulante. El núcleo puede ser líquido, semilíquido o sólido.

Preferiblemente, dicho medio encapsulante es una cápsula de gelatina blanda o una cápsula de gelatina dura, en particular una cápsula de gelatina dura.

60

En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica comprende un núcleo líquido encapsulado por un material sólido, donde el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se dispersa en el núcleo líquido. Preferiblemente, el material sólido es una cápsula de gelatina dura.

- 5 En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene una formulación autoemulsionante en la que preferiblemente está incrustado preferiblemente el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I). Preferiblemente, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se dispersa molecularmente en los otros ingredientes del núcleo líquido. Para el propósito de la memoria descriptiva, "dispersado molecularmente en un núcleo líquido", por ejemplo, en los
 10 otros ingredientes del núcleo líquido, significa que una porción sustancial del contenido total del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está presente en forma no cristalina, es decir, no proporciona reflejos de rayos X. Preferiblemente, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se disuelve en los otros ingredientes del núcleo. Preferiblemente, el contenido del agente farmacológicamente activo no cristalino de acuerdo con la fórmula general (I) es de al menos el 60 % en peso, más
 15 preferiblemente al menos el 65 % en peso, aún más preferiblemente al menos el 70 % en peso, todavía más preferiblemente al menos el 75 % en peso, incluso más preferiblemente al menos el 80 % en peso, mucho más preferiblemente al menos el 85 % en peso, y en particular al menos el 90 % en peso, en base al contenido total del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I).

- 20 En una realización preferida, la formulación autoemulsionante contiene el tensioactivo y un aceite.

En otra realización preferida, la formulación autoemulsionante es una formulación oleosa autoemulsionante (SEOF), es decir, comprende el tensioactivo, el aceite y adicionalmente un disolvente hidrófilo.

- 25 Para el propósito de la memoria descriptiva, un aceite preferiblemente se debe considerar como cualquier sustancia que sea líquida a temperatura ambiente o tenga un punto de fusión por debajo de 70 °C y sea hidrófobo pero soluble en disolventes orgánicos.

- Preferiblemente, el aceite es un éster de ácido graso C₁₂-C₁₈- de un monoalcohol (por ejemplo, alquil alcoholes C₁-
 30 C₁₂-), un éster de di-ácido graso C₁₂-C₁₈- de un dialcohol (por ejemplo, etilenglicol) o un éster de triácido graso C₁₂-C₁₈- de un trialcohol (por ejemplo, glicerol).

- Preferentemente, el aceite tiene un punto de fusión por debajo de 60 °C, más preferentemente por debajo de 55 °C, aún más preferentemente por debajo de 50 °C, todavía más preferentemente por debajo de 45 °C, incluso más
 35 preferentemente por debajo de 40 °C, mucho más preferentemente por debajo de 35 °C y en particular por debajo de 30 °C.

- Preferentemente, el aceite puro tiene una densidad dentro del intervalo de 0,94±0,07 g/cm³, más preferentemente 0,94±0,06 g/cm³, aún más preferentemente 0,94±0,05 g/cm³, todavía más preferentemente 0,94±0,04 g/cm³, incluso
 40 más preferentemente 0,94±0,03 g/cm³, mucho más preferentemente 0,94±0,02 g/cm³, y en particular 0,94±0,01 g/cm³.

- Preferiblemente, el aceite puro tiene una viscosidad a 20 °C medida de acuerdo con Ph.Eur. 2.2.8, dentro del intervalo de 30 ± 9 mPas, más preferiblemente 30 ± 8 mPas, aún más preferiblemente 30 ± 7 mPas, todavía más preferiblemente 30 ± 6 mPas, incluso más preferiblemente 30 ± 5 mPas, mucho más preferiblemente 30 ± 4 mPas, y en particular 30
 45 ± 3 mPas.

En un modo de realización preferido, el aceite se selecciona del grupo que consiste en

- ácidos grasos saturados C₈ a C₁₄, tal como ácido mirístico;
- 50 - ácidos grasos insaturados C₈ a C₁₈ y sus ésteres, tales como ácido oleico y oleato de etilo;
- mezclas de ácidos grasos saturados e insaturados C₈ a C₁₈, tales como aceite de soja y aceite de cacahuete; y
- triglicéridos de ácidos grasos, preferiblemente de ácidos grasos C₆ a C₁₂, más preferiblemente de ácidos grasos C₆ a C₁₀, tales como las mezclas de triglicéridos caprílicos/cápricos, mucho más preferiblemente triglicéridos de cadena media de acuerdo con Ph. Eur. o USP, por ejemplo, conocidos y disponibles comercialmente con los nombres
 55 comerciales "Captex 355" y "Miglyol 812"; y
- ésteres de ácidos grasos de propilenglicol tales como monocaprilato de propilenglicol (conocido y disponible comercialmente con los nombres comerciales "Capryol 90");
- especialmente preferidos son los triglicéridos de cadena media según Ph. Eur. o USP, tal como dichas mezclas de
 60 triglicéridos caprílicos/cápricos.

En una realización preferida, el contenido del aceite en la forma de dosificación farmacéutica está dentro del intervalo de 1 % en peso al 90 % en peso, preferiblemente del 2 % en peso al 80 % en peso, más preferiblemente del 5 % en peso al 60 % en peso, aún más preferiblemente del 10 % en peso al 50 % en peso, y mucho más preferiblemente del 15 % en peso al 30 % en peso, preferiblemente en base al peso total del núcleo.

En una realización preferida, la relación en peso relativa del tensioactivo con respecto al aceite está dentro del intervalo de 20:1 a 1:20, más preferiblemente 10:1 a 1:10, aún más preferiblemente 7,5:1 a 1:5, todavía más preferiblemente 7:1 a 1:1, mucho más preferiblemente 5:1 a 1,5:1 y en particular 4:1 a 2:1.

10 Preferiblemente, la formulación autoemulsionante está presente como el núcleo líquido, encapsulado por una cápsula de gelatina dura.

En una realización preferida, la formulación autoemulsionante contiene además un disolvente hidrófilo.

15 Preferiblemente, el disolvente hidrófilo es un alcohol orgánico tal como un monoalcohol orgánico, dialcohol orgánico o trialcohol orgánico.

Preferentemente, el disolvente hidrófilo puro tiene un punto de ebullición a presión ambiente dentro del intervalo de 78 ± 22 °C, más preferentemente 78 ± 8 °C, aún más preferentemente 78 ± 15 °C, aún más preferentemente 78 ± 12 °C, incluso más preferentemente 78 ± 8 °C, mucho más preferentemente 78 ± 5 °C, y en particular 78 ± 2 °C.

25 Preferiblemente, el disolvente hidrófilo se selecciona del grupo etanol, isopropanol, glicerol y propilenglicol; especialmente preferido es etanol. Preferiblemente, el contenido del disolvente hidrófilo está dentro del intervalo de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 90 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 80 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 60 % en peso, aún más preferiblemente de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 50 % en peso, mucho más preferiblemente de aproximadamente el 15 % en peso a aproximadamente el 30 % en peso, preferiblemente en base al peso total del núcleo.

30 En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica contiene un núcleo líquido que comprende el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I), un tensioactivo, un aceite y un disolvente hidrófilo, donde la relación en peso relativa de tensioactivo: aceite: disolvente hidrófilo está dentro del intervalo de $60 : 20 \pm 17,5 : 20 \pm 17,5$, más preferentemente $60 : 20 \pm 15 : 20 \pm 15$, aún más preferentemente $60 : 20 \pm 12,5 : 20 \pm 12,5$, todavía más preferentemente $60 : 20 \pm 10 : 20 \pm 10$, incluso más preferentemente $60 : 20 \pm 7,5 : 20 \pm 7,5$, mucho más preferentemente $60 : 20 \pm 5 : 20 \pm 5$, y en particular $60 : 20 \pm 2,5 : 20 \pm 2,5$:

40 En otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica contiene un núcleo líquido que comprende el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I), un tensioactivo que tiene un valor de HLB de al menos 10 (tensioactivo hidrófilo), un aceite y un tensioactivo que tiene un valor de HLB por debajo de 10 (tensioactivo lipófilo), donde la relación en peso relativa de disolvente hidrófilo : aceite: lipófilo está dentro del intervalo de $60 : 20 \pm 17,5 : 20 \pm 17,5$, más preferentemente $60 : 20 \pm 15 : 20 \pm 15$, aún más preferentemente $60 : 20 \pm 12,5 : 20 \pm 12,5$, todavía más preferentemente $60 : 20 \pm 10 : 20 \pm 10$, incluso más preferentemente $60 : 20 \pm 7,5 : 20 \pm 7,5$, mucho más preferentemente $60 : 20 \pm 5 : 20 \pm 5$, y en particular $60 : 20 \pm 2,5 : 20 \pm 2,5$:

45 En otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica contiene un núcleo líquido que comprende el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I), un tensioactivo que tiene un valor de HLB de al menos 10 (tensioactivo hidrófilo), un aceite y un tensioactivo que tiene un valor de HLB por debajo de 10 (tensioactivo lipófilo), donde la relación en peso relativa de disolvente hidrófilo : aceite : lipófilo está dentro del intervalo de $40 : 40 \pm 35 : 20 \pm 17,5$, más preferentemente $40 : 40 \pm 30 : 20 \pm 15$, aún más preferentemente $40 : 40 \pm 25 : 20 \pm 12,5$, todavía más preferentemente $40 : 40 \pm 20 : 20 \pm 10$, incluso más preferentemente $40 : 40 \pm 15 : 20 \pm 7,5$, mucho más preferentemente $40 : 40 \pm 10 : 20 \pm 5$, y en particular $40 : 40 \pm 5 : 20 \pm 2,5$:

50 Las realizaciones preferidas A¹ a A²⁰ del núcleo líquido de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, es decir, del núcleo líquido que está encapsulado por un material encapsulante, se resumen en la siguiente tabla:

ES 2 702 528 T3

realización	A ¹		A ²		A ³		A ⁴	
ingrediente	naturalez a	cont,	naturalez a	cont,	naturalez a	cont,	naturalez a	cont,
agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I)	W ¹	0,50±0,4 9						
tensioactivo	X ¹	30±25	X ¹	45±30	X ¹	60±40	X ¹	60±40
aceite	Y ¹	40±35	Y ¹	40±30	Y ¹	15±10	Y ¹	25±20
componente adicional	Z ¹	30±25	Z ¹	15±10	Z ¹	25±20	Z ¹	15±10
realización	A ⁵		A ⁶		A ⁷		A ⁸	
ingrediente	naturalez a	cont,	naturalez a	cont,	naturalez a	cont,	naturalez a	cont,
agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I)	W ¹	0,50±0,4 9	W ¹	0,25±0,2 4	W ²	0,25±0,2 4	W ²	0,25±0,2 4
tensioactivo	X ¹	60±40	X ²	40±15	X ²	60±20	X ²	60±20
aceite	Y ¹	20±15	Y ²	30±15	Y ²	10±5	Y ²	30±15
componente adicional	Z ¹	20±15	Z ²	30±15	Z ²	30±15	Z ²	10±5
realización	A ⁹		A ¹⁰		A ¹¹		A ¹²	
ingrediente	naturalez a	cont,	naturalez a	cont,	naturalez a	cont,	naturalez a	cont,
agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I)	W ²	0,25±0,2 4	W ²	0,25±0,2 4	W ²	0,10±0,0 9	W ²	0,10±0,0 9
tensioactivo	X ²	50±15	X ²	60±15	X ³	40±10	X ³	50±10
aceite	Y ²	25±7,5	Y ²	20±7,5	Y ³	30±10	Y ³	30±10
componente adicional	Z ²	25±7,5	Z ²	20±7,5	Z ³	30±10	Z ³	20±7,5
realización	A ¹³		A ¹⁴		A ¹⁵		A ¹⁶	
ingrediente	naturalez a	cont,	naturalez a	cont,	naturalez a	cont,	naturalez a	cont,
agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I)	W ²	0,10±0,0 9	W ³	0,10±0,0 9	W ³	0,10±0,0 5	W ³	0,02±0,0 1
tensioactivo	X ³	60±10	X ³	70±10	X ⁴	50±5	X ⁴	50±5
aceite	Y ³	20±10	Y ³	15±5	Y ⁴	25±2,5	Y ⁴	25±2,5
componente adicional	Z ³	20±20	Z ³	15±5	Z ⁴	25±2,5	Z ⁴	25±2,5
realización	A ¹⁷		A ¹⁸		A ¹⁹		A ²⁰	
ingrediente	naturalez a	cont,	naturalez a	cont,	naturalez a	cont,	naturalez a	cont,

ES 2 702 528 T3

agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I)	W ³	0,10±0,05	W ³	0,02±0,01	W ³	0,10±0,05	W ³	0,02±0,01
tensioactivo	X ⁴	60±5						
aceite	Y ⁴	25±2,5	Y ⁴	25±2,5	Y ⁴	20±2,5	Y ⁴	20±2,5
componente adicional	Z ⁴	15±2,5	Z ⁴	15±2,5	Z ⁴	20±2,5	Z ⁴	20±2,5

donde

naturaleza se refiere a la naturaleza química del ingrediente;

5 cont. se refiere al contenido del ingrediente en % en peso basado en el peso total del núcleo;

W¹ significa agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

10 W² significa agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

15 W³ significa (1r,4r)-6'-fluoro-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'-fluoro-N-metil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas;

X¹ significa tensioactivo que tiene un valor de HLB de al menos 10;

20 X² significa tensioactivo no iónico que tiene un valor de HLB de entre 14 y 16;

X³ significa glicérido poliglicolizado;

25 X⁴ significa éster de ácido graso de polioxietileno, teniendo el ácido graso preferiblemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 18 átomos de carbono;

Y¹ significa mono-, di- o triéster de los ácidos grasos C₆ a C₁₈;

Y² significa triglicéridos de los ácidos grasos C₆ a C₁₂ (triglicéridos de cadena media);

30 Y³ significa éster de ácido grasos de propilenglicol;

Y⁴ mezcla de triglicéridos caprílicos/cápricos;

35 Z¹ significa disolvente hidrófilo

Z² significa disolvente hidrófilo seleccionado de monoalcohol, dialcohol o trialcohol orgánico;

Z³ significa tensioactivo que tiene un valor de HLB por debajo de 10;

40 Z⁴ significa etanol.

45 Por ejemplo, de acuerdo con la tabla anterior, la realización A⁹ se refiere a una dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, que contiene un agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I') o una sal fisiológicamente aceptable del mismo en una cantidad del 0,25 ± 0,24 % en peso, un tensioactivo no iónico que tiene un valor HLB de entre 14 y 16 en una cantidad del 50 ± 15 % en peso, triglicéridos de los ácidos grasos C₆ a C₁₂ en una cantidad del 25 ± 7,5 %, y un disolvente hidrófilo seleccionado de monoalcohol, dialcohol o trialcohol orgánico en una cantidad del 25 ± 7,5 %, en base al peso total del núcleo líquido.

50 Preferiblemente, la formulación autoemulsionante es una formulación lipídica de tipo IIIA o tipo IIIB, de acuerdo con el sistema de clasificación de formulación de lípidos (LFCS).

55 Preferiblemente, la formulación autoemulsionante proporciona emulsiones con un tamaño de gota promedio inferior o igual a 10 micrómetros, más preferiblemente inferior o igual a 1000 nanómetros, mucho más preferiblemente inferior o igual a 100 nanómetros, cuando se expone a medios acuosos.

60 En otra realización preferida, la formulación autoemulsionante es un sistema de administración de fármaco automicroemulsionante (SMEDDS), es decir, cuando se expone a medios acuosos, la formulación proporciona microemulsiones con un tamaño de gota promedio inferior o igual a 50 nanómetros, que contienen el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I). En otra realización preferida, el tamaño de gota promedio es inferior o igual a 10 nanómetros.

En una realización preferida, el tamaño de gota promedio está dentro del intervalo de 50 ± 70 nm, más preferiblemente 50 ± 60 nm, aún más preferiblemente 50 ± 50 nm, todavía más preferiblemente 50 ± 40 nm, incluso más preferiblemente 50 ± 30 nm, mucho más preferiblemente 50 ± 20 nm, y en particular 50 ± 10 nm.

5

En una realización preferida, el tamaño de gota promedio está dentro del intervalo de 75 ± 70 nm, más preferiblemente 75 ± 60 nm, aún más preferiblemente 75 ± 50 nm, todavía más preferiblemente 75 ± 40 nm, incluso más preferiblemente 75 ± 30 nm, mucho más preferiblemente 75 ± 20 nm, y en particular 75 ± 10 nm.

10 En una realización preferida, el tamaño de gota promedio está dentro del intervalo de 100 ± 70 nm, más preferiblemente 100 ± 60 nm, aún más preferiblemente 100 ± 50 nm, todavía más preferiblemente 100 ± 40 nm, incluso más preferiblemente 100 ± 30 nm, mucho más preferiblemente 100 ± 20 nm, y en particular 100 ± 10 nm.

15 En una realización preferida, el tamaño de gota promedio está dentro del intervalo de 125 ± 70 nm, más preferiblemente 125 ± 60 nm, aún más preferiblemente 125 ± 50 nm, todavía más preferiblemente 125 ± 40 nm, incluso más preferiblemente 125 ± 30 nm, mucho más preferiblemente 125 ± 20 nm, y en particular 125 ± 10 nm.

20 En una realización preferida, el tamaño de gota promedio está dentro del intervalo de 150 ± 70 nm, más preferiblemente 150 ± 60 nm, aún más preferiblemente 150 ± 50 nm, todavía más preferiblemente 150 ± 40 nm, incluso más preferiblemente 150 ± 30 nm, mucho más preferiblemente 150 ± 20 nm, y en particular 150 ± 10 nm.

En una realización particular preferida,

- la forma de dosificación farmacéutica contiene del 0,01 % al 95 % del agente farmacológicamente activo (A); y/o
- 25 - 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 el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en una dosis de 300 μ g a 500 μ g; y/o
- el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está contenido en la forma de dosificación en una cantidad que es subterapéutica con respecto a una única administración de la forma de dosificación; y/o
- 30 - el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está contenido en la forma de dosificación en una cantidad tal que no se requiere una valoración de dosis inicial; y/o
- el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está contenido en la forma de dosificación en una cantidad tal que el número de eventos adversos que ocurren durante la administración de la forma de dosificación disminuye en comparación con una forma de dosificación que comprende un agonista del receptor μ
- 35 opioide puro, tal como morfina en una cantidad terapéuticamente igualmente eficaz; y/o $t_{\text{máx}}$ está dentro del intervalo de entre 2 y 10 h, preferentemente entre 5 y 7 h; y/o
- la relación AUC_{0-24}/dosis se encuentra dentro del intervalo de entre 0,5 y 16,5 h/m^3 , preferentemente entre 6 y 12 h/m^3 ; y/o la relación $C_{\text{máx}}/\text{dosis}$ se encuentra dentro del intervalo de entre 0,06 y 1,69 m^{-3} , preferentemente dentro del intervalo de entre 0,30 y 1,30 m^{-3} .

40

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un procedimiento para tratar el dolor nociceptivo, preferentemente el dolor nociceptivo agudo o crónico, que comprende la administración una vez al día, preferentemente oral, de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención en un sujeto que lo necesita.

45 EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran de forma adicional la invención, pero no han de considerarse como limitantes de su alcance.

50 EJEMPLO 1:

Se realizaron estudios clínicos para determinar la eficacia analgésica y la tolerabilidad de dosis únicas del compuesto de acuerdo con la fórmula (I'b) (200 μ g, 400 μ g y 600 μ g; solución oral de hemicitrato del compuesto (I'b) en Macrogol 400, todas las dosis relativas a la base libre del fármaco) en comparación con la morfina (60 mg, forma de liberación controlada) y el placebo en pacientes con dolor agudo posoperatorio después de la cirugía ortopédica (bunionectomía).

55

Para este propósito, se incluyeron 258 pacientes de ambos sexos en un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, de doble ciego en grupos paralelos. Los grupos de tratamiento estaban bien equilibrados con respecto a los datos demográficos y las características iniciales con un ligero desequilibrio en el dolor inicial y la etnia.

60

Después de la cirugía, todos los pacientes fueron tratados inicialmente con anestesia posoperatoria local a través de un bloqueo poplíteo. Debido a las diferentes cinéticas del compuesto de acuerdo con la fórmula (I'b) y la morfina, los pacientes se trataron entonces con uno de los dos fármacos o con placebo en tiempos ligeramente diferentes:

- 5 Una hora antes de que se detuviera el bloqueo poplíteo, los pacientes se asignaron al azar y parte de ellos recibieron una dosis única del compuesto de acuerdo con la fórmula (I'b) (200 µg, 400 µg o 600 µg) o placebo, mientras que los otros recibieron morfina o placebo 2 horas después de que el bloqueo poplíteo se detuviera.

- 10 El criterio de valoración primario de evaluación de la eficacia fue la intensidad absoluta del dolor durante un periodo de 24 horas. La intensidad del dolor se midió usando una escala de calificación numérica de 11 puntos (NRS). En cada punto de tiempo, los pacientes fueron instruidos para evaluar la intensidad de su dolor actual en relación con una escala de calificación numérica de 11 puntos. Una puntuación de cero no representaba dolor y una puntuación de 10 representaba el peor dolor posible. Las evaluaciones de dolor programadas faltantes para los pacientes se imputaron con la última observación realizada (LOCF). Los valores promedios de NRS resultantes durante el periodo de 24 horas se representan en la Figura 1.

- 20 La suma de las diferencias de intensidad del dolor en diferentes periodos de tiempo se analizaron usando un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con factores de tratamiento y puntuación de intensidad del dolor en el sitio e inicial (usando la puntuación de intensidad del dolor NPRS). Solo se incluyeron sujetos con intensidad de dolor inicial no faltante. Un resumen del análisis para el periodo de 2 a 10 horas se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1:

	n	media LS	SE	media LS βplacebo	SE	Valor de p
placebo	45	49,13	2,85			
compuesto (I'b) 200 µg (referencia)	52	46,05	2,78	-3,08	3,49	0,3776
compuesto (I'b) 400 µg	47	35,28	2,81	-13,85	3,57	0,0001
compuesto (I'b) 600 µg (referencia)	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 LS: media de mínimos cuadrados; SE: error estadístico

25

Los valores de p resultantes del análisis de todos los intervalos de tiempo evaluados se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2:

valores de p (suma de las diferencias de intensidad del dolor)	2-6 h	2-10 h	2-12 h	2-14 h	2-18 h	2-24 h
compuesto (I'b) 200 µg (referencia)	0,4514	0,3776	0,3387	0,3427	0,3205	0,2923
compuesto (I'b) 400 µg	0,0009	0,0001	<0,0001	0,0001	0,0005	0,0008
compuesto (I'b) 600 µg (referencia)	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

- 30 Por consiguiente, en el parámetro primario, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos que habían recibido una dosis de 400 µg o 600 µg de compuesto (I'b) y grupos de placebo, mientras que no se observó una diferencia estadísticamente significativa para los grupos que habían recibido una dosis de 200 µg de compuesto (I'b).

- 35 Las Tablas 3 y 4 resumen los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE(s)) experimentados por los cinco grupos de tratamiento.

Tabla 3:

	Placebo	compuesto (I'b) 200 µg (referencia)	compuest o (I'b) 400 µg	compuesto (I'b) 600 µg (referencia)	morfina 60 mg
sujetos con TEAE(s)	32 (68,1)	37 (67,3)	38 (77,6)	48 (84,2)	46 (92,0)
(n (%))	17 (36,2)	24 (43,6)	32 (65,3)	43 (75,4)	42 (84,0)

relacionados (n (%)) graves (n (%))	1 (2,1)	0	0	0	0
número total de TEAE(s) (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: eventos adversos emergentes del tratamiento; SAE: evento adversos grave

Tabla 4:

	Placebo	compuesto (l'b) 200 µg (referencia)	compuesto (l'b) 400 µg	compuesto (l'b) 600 µg (referencia)	morfina 60 mg
Náuseas	17,0	29,1	49,0	64,9	66,0
Vómitos	2,1	9,1	20,4	49,1	40,0
Mareos	6,4	20,0	22,4	26,3	24,0
Somnolencia	2,1	1,8	10,2	14,0	16,0
Aumento de ASAT	2,1	1,8	6,1	1,8	2,0
Sofoco	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

5

100 % = número total de sujetos en el grupo de tratamiento correspondiente;
ASAT: aspartato aminotransferasa

De las Tablas 3 y 4 se evidencia que los cuatro tratamientos activos fueron bien tolerados bajo estas circunstancias y los eventos adversos que se presentaron con mayor frecuencia están en línea con lo que se puede esperar de los agonistas del receptor opioide μ . Para el grupo de pacientes que habían sido tratados con el compuesto (l'b), la incidencia de eventos adversos aumentó con la dosis, y en una dosis de 600 µg, la incidencia de eventos adversos fue comparable a la del grupo de pacientes con morfina, aunque la dosis de 400 µg ya era comparable en eficacia.

EJEMPLO 2:

Se realizaron estudios clínicos para determinar la biodisponibilidad de una formulación de cápsula rellena de líquido que contenía el compuesto (l'b) en una intensidad de dosis de 400 µg en comparación con una solución oral de hemicitrato del compuesto (l'b) (400 µg, 400 µg/ml de solución oral) en una formulación de Macrogol 400 después de la administración oral única. Se incluyeron 24 sujetos masculinos blancos sanos en un ensayo clínico aleatorizado, abierto, de 3 vías cruzado, y en un solo centro. Los parámetros farmacocinéticos principales fueron AUC_{0-t} , AUC_{0-72h} y $C_{máx}$.

Los resultados se resumen en la Tablas 5 a 7.

Tabla 5:

Parámetro farmacocinético	$t_{máx}^*$ [h]	$C_{máx}$ [pg/ml]	AUC_{0-72h} [h pg/ml]	AUC_{0-t} [h pg/ml]
solución oral de 400 µg/ml	6,00 (2,08; 6,00)	127± 52,4 (41,2%)	2771 ± 1376 (49,7%)	3843 ± 2081 (54,1%)
cápsula de 400 µg	6,00 (2,08; 10,0)	131± 58,1 (44,2%)	2814 ± 1637 (58,2%)	3733 ± 2265 (60,7%)

N = 24; La tabla presenta la media aritmética +/- la desviación estándar (coeficiente de variación).

Tabla 6:

comparación cápsulas/solución oral	C _{máx}	AUC _{0-72h}	AUC _{0-t}
cápsula de 400 µg / solución oral de 400 µg/ml (94,4 %-116 %)	105 %	105 % (96 %-116 %)	100 % (91,0 %-111 %)

Tabla 7:

	número total de sujetos (N)	sujetos con TEAE(s)		TEAE(S)
		n	%	e
cápsula de 400 µg	24	14	58,3	32
solución oral de 400 µg/ml	24	18	75,0	43

5 n: número de sujetos con al menos un TEAE (evento adverso emergente del tratamiento); %: relación correspondiente de sujetos que experimentan TEAE(s); e: número de TEAE(s)

Por consiguiente, la biodisponibilidad relativa de la cápsula de 400 µg y la solución oral de 400 µg/ml basada en AUC_{0-72h}, fue del 105 %, con un 90 % de CI dentro del intervalo utilizado convencionalmente para evaluar la bioequivalencia.

10

Las administraciones de dosis orales únicas de 400 µg de compuesto (I'b) fueron seguras y bien toleradas, independientes de la formulación galénica. No se produjeron eventos adversos graves.

Ejemplo de referencia 3:

15

Se realizaron estudios clínicos para determinar la eficacia analgésica y la tolerabilidad de múltiples dosis de compuesto (I'b) (40 µg, 80 µg, 100 µg, 120 µg y 200 µg; todas las dosis son dosificaciones equivalentes en peso con respecto a la base libre, en forma de hemicitrato), en comparación con la morfina (60 mg, liberación controlada) y el placebo en pacientes con neuropatía diabética dolorosa.

20

Para este propósito, se incluyeron 86 pacientes de ambos sexos en un ensayo clínico aleatorizado, de dosis controlada y controlado con placebo de doble ciego, en grupos paralelos.

Se realizaron tres estudios con un diseño aleatorizado, de doble ciego y cruzado:

25

Estudio A: Cada paciente recibió 2 dosis diferentes del compuesto (I'b) (40 y 120 µg) y placebo.

Estudio B: Cada paciente recibió 2 dosis diferentes del compuesto (I'b) (80 y 200 µg) y placebo.

30

Estudio C: Cada paciente recibió 100 µg del compuesto (I'b), 60 mg de morfina y placebo.

Debido a la solicitud de CA para administrar la "dosis alta" solo después de la exposición de la "dosis baja", en los estudios A y B solo se aplicaron tres de las seis secuencias posibles, mientras que en el estudio C se usaron las seis secuencias con una doble administración ficticia.

35

En los primeros 14 a 18 días de los estudios, los pacientes no recibieron tratamiento alguno para eliminar cualquier fármaco del tratamiento anterior. Al final de esta fase inicial, se determinaron las intensidades del dolor y los pacientes se asignaron al azar a una de las posibles secuencias. Después, cada paciente recibió preparaciones de dosis que contenían la dosis respectiva de compuesto (I'b), morfina o placebo una vez al día durante 5 días. Esta fase fue seguida de una fase de lavado de 8 a 10 días. Las dos preparaciones de dosis restantes se administraron en consecuencia, es decir, una vez al día durante 5 días seguido por una fase de lavado (8 a 10 días).

40

Todos los grupos de tratamiento estaban bien equilibrados con respecto a las características demográficas e iniciales, solo la distribución del género mostró variaciones relevantes.

45

El criterio de valoración primario fue la reducción desde el inicio en la puntuación de intensidad del dolor promedio durante las últimas 24 horas medida con la escala de calificación numérica de 11 puntos (NRS) en el día de tratamiento final de cada periodo de tratamiento, en comparación con placebo. Las evaluaciones del dolor se realizaron 5 veces al día comenzando a las 7 h a.m. casi cada 4 horas. En cada punto de tiempo, los pacientes fueron instruidos para evaluar la intensidad de su dolor actual en relación con la escala de calificación numérica de 11 puntos a través de un

50

diario electrónico. Una puntuación de cero no representaba dolor y una puntuación de 10 representaba el peor dolor posible. Las evaluaciones de dolor programadas faltantes para los pacientes se imputaron con la última observación realizada (LOCF). Los cambios del dolor diario promedio resultantes (cambio promedio del valor de NRS) durante los periodos de tratamiento de 5 días se representan en las Figuras 2 a 4.

- 5 Se analizaron los cambios de intensidad del dolor a partir del inicio del periodo y el valor inicial global usando estadísticas descriptivas y un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con factores de tratamiento y efectos secundarios, secuencia de tratamiento y efectos del periodo, y efectos del dolor iniciales. Para los estudios A y C, se identificó un efecto de periodo. En las tablas 8, 9 y 10 se presenta un resumen de la estadística descriptiva y análisis ANCOVA.

10

Tabla 8:

Tratamiento	Cambio desde del inicio del período estadísticas descriptivas ANCOVA		Cambio desde del valor inicial global estadísticas descriptivas ANCOV	
	A		A	
Placebo	-1,32	-1,62	-1,65	-1,93
compuesto (l'b) de 40 µg	-1,74	-2,25 (p = 0,1217)	-1,63	-2,37 (p = 0,2647)
compuesto (l'b) de 120 µg	-2,18	-1,78 (p = 0,7173)	-2,55	-2,04 (p = 0,7954)
Efecto de TRT:	p = 0,2979		p = 0,5334	
Efecto de la secuencia TRT:	p = 0,7052		p = 0,4140	
Efecto del período:	p = 0,0002		p = 0,0002	
Efecto del dolor inicial:	p = 0,0055		p = 0,0053	
Efecto central (sitio):	p = 0,0277		p = 0,1982	

Tabla 9:

Tratamiento	Cambio desde del inicio del período estadísticas descriptivas ANCOVA		Cambio desde del valor inicial global estadísticas descriptivas ANCOV	
	A		A	
Placebo	-1,01	-1,62	-1,51	-1,54
compuesto (l'b) de 80 µg	-1,91	-1,78 (p = 0,073)	-2,35	-2,39 (p = 0,048)
compuesto (l'b) de 200 µg	-1,63	-1,78 (p = 0,076)	-2,74	-2,68 (p = 0,010)
Efecto de TRT:	p = 0,0836		p = 0,0156	
Efecto de la secuencia TRT:	p = 0,6471		p = 0,6079	
Efecto del período:	p = 0,7325		p = 0,8158	
Efecto del dolor inicial:	p = 0,3784		p = 0,0781	

15

Tabla 10:

Tratamiento	Cambio desde del inicio del período estadísticas descriptivas ANCOVA		Cambio desde del valor inicial global estadísticas descriptivas ANCOV	
	A		A	
Placebo	-0,93	-1,0	-1,59	-1,5
compuesto (l'b) de 100 µg	-2,01	-1,9 (p = 0,0034)	-2,07	-2,0 (p = 0,1118)
compuesto (l'b) de 60 µg	-2,04	-2,2 (p < 0,0001)	-2,27	-2,5 (p = 0,0035)
Efecto de TRT:	p = 0,0003		p = 0,013	
Efecto de la secuencia TRT:	p = 0,1674		p = 0,1803	
Efecto del período:	p = 0,0769		p = 0,0004	

Efecto del dolor inicial:	p = 0,0600	p = 0,2223
---------------------------	------------	------------

De acuerdo con estos resultados, en el parámetro "cambio de intensidad del dolor diario medio desde el inicio", todos los grupos que recibieron el compuesto (I'b) en el intervalo de 80 µg a 200 µg mostraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al placebo (excepto el grupo de 120 µg, muy probablemente debido a una fuerte secuencia de efecto del tratamiento). Para estas dosis, la separación del placebo comienza el día 1 de la administración con un efecto creciente durante 5 días consecutivos de administración diaria. Resulta evidente a partir de la Tabla 10 y la Figura 4 que para la dosis de 100 µg del compuesto (I'b), el efecto analgésico fue similar al de la morfina de 60 mg. Además, resulta evidente a partir de la Figura 2 que el efecto de 40 µg de dosis del compuesto (I'b) no se diferenció del placebo desde el día 1 en adelante, sino que se diferenció del placebo el día 5.

Este resultado es según los parámetros farmacocinéticos que se midieron en intervalos de tiempo regulares. La media aritmética y geométrica de la concentración plasmática más alta observada después de la administración del compuesto (I'b) el día 5 ($C_{m\acute{a}x, 5 d}$), así como de las medias aritméticas y geométricas del tiempo necesario para alcanzarla después de la administración de esta quinta dosis diaria consecutiva ($t_{m\acute{a}x, 5 d}$) se resumen en la Tabla 11.

Tabla 11:

Dosificación	media aritmética			media geométrica		
	$C_{m\acute{a}x, 5d}$ [pg/ml]	$C_{m\acute{a}x, 5d/dosis}$ [mL ⁻¹]	$t_{m\acute{a}x, 5d}$ [h]	$C_{m\acute{a}x, 5d}$ [pg/ml]	$C_{m\acute{a}x, 5d/dosis}$ [mL ⁻¹]	$t_{m\acute{a}x, 5d}$ [h]
40 µg	27,39	0,68	4,848	25,39	0,63	4,654
80 µg	60,20	0,75	5,150	56,89	0,71	4,783
100 µg	75,24	0,75	5,125	69,17	0,69	4,658
120 µg	86,49	0,72	4,591	79,81	0,67	4,288
200 µg	160,38	0,80	5,745	154,68	0,77	5,269

Los resultados de las concentraciones plasmática medidas 0-3 h después de la administración el día 1, es decir, $C_{0-3h, 1d}$, y 0-3 h después de la administración el día 5, es decir, $C_{0-3h, 5d}$, se muestran en la Tabla 12 (media ± desviación estándar, número de sujetos N).

Tabla 12:

Dosificación	media	
	$C_{0-3h, 1d}$ [pg/ml]	$C_{0-3h, 5d}$ [pg/ml]
40 µg	18,5 ± 18,1 (N = 23)	14,8 ± 8,7 (N = 26)
80 µg	26,5 ± 15,4 (N = 21)	40,3 ± 16,4 (N = 22)
100 µg	24,6 ± 19,7 (N = 33)	49,1 ± 27,9 (N = 37)
120 µg	34,7 ± 25,8 (N = 26)	50,0 ± 30,6 (N = 25)
200 µg	53,3 ± 40,1 N=22	105,2 ± 34,6 N=22

La Tabla 13 resume las concentraciones plasmáticas que se midieron en diferentes puntos en el tiempo durante el régimen de administración de cinco días:

Tabla 13:

Dosificación	media aritmética [pg/ml]				media geométrica [pg/ml]			
	0,5-3 h		3-8 h		0,5-3 h		3-8 h	
	día 1	día 5	día 3	día 5	día 1	día 5	día 3	día 5
40 µg	18,47	14,84	23,42	26,83	13,53	12,69	21,40	24,66
80 µg	26,46	40,33	56,87	58,56	21,61	37,00	55,22	55,36
100 µg	24,58	49,14	74,03	72,79	18,02	42,41	66,13	66,64
120 µg	34,64	49,97	78,46	84,65	24,51	41,47	72,84	78,10
200 µg	53,33	105,21	153,31	154,27	40,00	99,43	148,86	147,69
dosificación de liberación	media aritmética [ng/ml]				media geométrica [ng/ml]			
	0,5-3 h		3-8 h		0,5-3 h		3-8 h	

de morfina controlada	día 1	día 5	día 3	día 5	día 1	día 5	día 3	día 5
60 mg	5,00	7,39	9,54	11,36	3,83	6,20	7,70	9,87

La Figura 5 muestra una comparación de los valores de $C_{m\acute{a}x}$ medios medidos el día 5 en comparación con la concentración plasmática que se observó antes de la administración de la siguiente dosis ($C_{siguiente\ predosis}$), es decir, 8 a 10 días después de la administración de la quinta dosis al final de la fase de lavado.

5 Resulta evidente a partir de la Figura 5 que las muestras tomadas 8-10 días después del tratamiento previo con el compuesto (I'b) aún contenían este fármaco en concentraciones detectables (y estadísticamente relevantes). Incluso las muestras tomadas 10-15 días después del tratamiento previo con el compuesto (I'b) todavía tenían concentraciones >2,0 pg/ml.

Las Tablas 14 y 15 resumen los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) experimentados por los grupos de tratamiento.

Tabla 14:

Población	Placebo Estudio A	Placebo Estudio B	Placebo Estudio C	40 µg Estudio A	80 µg Estudio B	100 µg Estudio C	120 µg Estudio A	200 µg Estudio B	60 mg de morfi na Estud io C
Total número de sujetos	26	23	36	26	23	37	26	23	36
Sujetos con TEAE	17 (65,4 %)	16 (69,6 %)	25 (69,4 %)	21 (80,8 %)	16 (69,6 %)	27 (73 %)	17 (65,4 %)	19 (82,6 %)	34 (94,4 %)
Total número de TEAEa)	62 (34)	42 (21)	69 (57)	65 (39)	53 (24)	91 (52)	54 (36)	91 (76)	20 9 (1 56)
Número de grave TEAE	0	0	1*	0	0	0	0	0	0
Número de eventos que conducen al retiro	0	0	1	0	0	0	0	0	3

TEAE^{a)}: evento adverso emergente del tratamiento (al menos posiblemente relacionado);

15 *: hemorragia vítrea, paciente con historial médico de retinopatía diabética

Tabla 15:

TEAE (%)	Placebo Estudio A	Placebo Estudio B	Placebo Estudio C	40 µg Estudio A	80 µg Estudio B	100 µg Estudio C	120 µg Estudio A	200 µg Estudio B	60 mg Morfi na
----------	----------------------	----------------------	----------------------	--------------------	--------------------	---------------------	---------------------	---------------------	----------------------

ES 2 702 528 T3

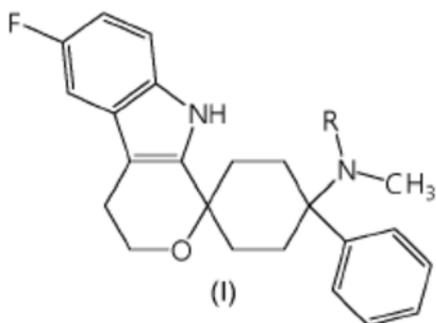
									Estudio C
Náuseas	19,2	17,4	16,7	26,9	13,0	13,5	23,1	39,1	47,2
Cefalea	23,1	17,4	5,6	34,6	13,0	8,1	23,1	17,4	25,0
Mareos	11,5	13,0	11,1	26,9	26,1	18,9	23,1	34,8	19,4
Estreñimiento	11,5	8,7	8,3	23,1	0	16,2	7,7	4,3	25,0
Fatiga	19,2	4,3	2,8	11,5	4,3	13,5	3,8	21,7	19,4
Vómitos	3,8	0	8,3	0	4,3	13,5	7,7	13,0	52,8
Visión borrosa	0	4,3	0	0	4,3	2,7	0	13,0	0
Alteración visual	0	4,3	0	0	0	2,7	0	8,7	0
Prurito	0	0	2,8	0	0	10,8	0	0	13,9
Sudores fríos	0	0	0	0	8,7	2,7	0	4,3	0
Hiperglucemia	0	4,3	0	0	8,7	2,7	3,8	0	2,8
ECG QT prolongado	0	4,3	0	0	8,7	0	3,8	0	0
Bacteriuria	0	0	13,9	0	8,7	10,8	0	0	13,9
periférico	3,8	0	2,8	7,7	0	0	3,8	0	0
oedema									
oral	3,8	0	0	7,7	0	0	0	0	0
malestar									
orofaríngeo	3,8	0	2,8	0	0	5,6	0	0	8,1
Dolor									
Dispepsia	3,8	4,3	2,8	7,7	4,3	5,4	0	0	2,8
Dolor de espalda	0	0	2,8	7,7	0	0	0	0	5,6

5 Resulta evidente a partir de las Tablas 14 y 15 que las dosis de hasta 120 µg de compuesto (I'b) tuvieron una incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) similares al placebo, con la excepción del mareo que se notificó con más frecuencia en comparación con el placebo a todas las dosis examinadas. Los eventos adversos típicos esperados de los agonistas del receptor opioide µ comenzaron a estar presentes solo en la dosis máxima de 200 µg. Hubo claramente más informes de TEAE después de la administración de 60 mg de morfina en comparación con 100 µg de compuesto (I'b) emparejados con una eficacia analgésica comparable (véanse la Tabla 10 y la Figura 4).

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación farmacéutica que contiene un agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I)

5



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

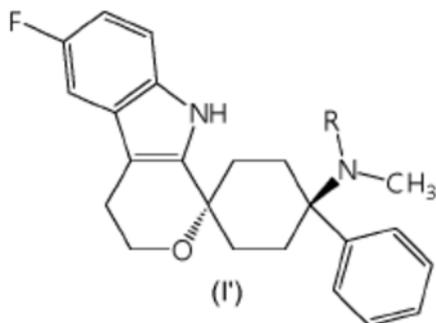
- 10 - que libera, en condiciones in vitro, a $37 \pm 0,5$ °C en 900 ml de jugo gástrico artificial con pH 1,2 después de 30 minutos de acuerdo con el método de paletas con un inmersor a 100 rpm al menos el 80 % en peso del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I), basándose en la cantidad total del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) contenido originalmente en la forma de dosificación;
- 15 - que contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en una dosis de 400 ± 150 µg, expresada como dosificación equivalente en peso basada en la base libre; y
- donde el parámetro farmacocinético $t_{máx}$, expresado como valor medio, está dentro del intervalo de 0,5 a 16 h;

- para su uso en el tratamiento del dolor nociceptivo, donde la forma de dosificación farmacéutica se administra por vía oral una vez al día.

20

2. La dosificación farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, que contiene el agente farmacológicamente activo en una dosis de 300 µg a 500 µg, expresada como dosis equivalente en peso basándose en la base libre.

25 3. La forma de dosificación farmacéutica para su uso 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')



30

en la que R se define como en la reivindicación 1.

4. La forma de dosificación farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) es (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, (1r,4r)-6'-fluoro-N-metil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las

35

mismas.

5. La forma de dosificación farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el dolor nociceptivo se selecciona entre dolor nociceptivo agudo y dolor nociceptivo crónico.

5

6. La forma de dosificación farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el dolor nociceptivo se selecciona entre dolor somático y dolor visceral.

Figura 1

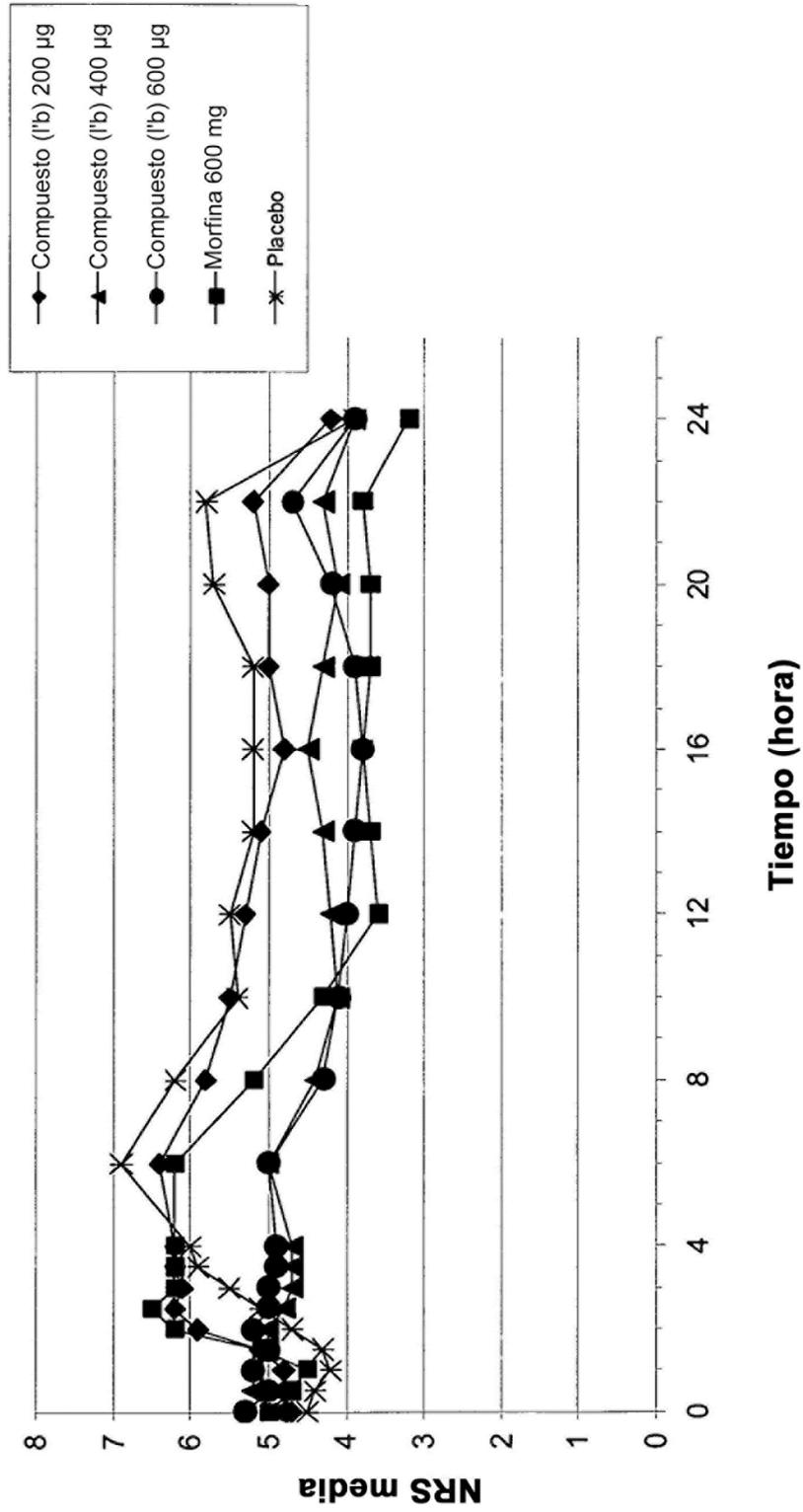


Figura 2

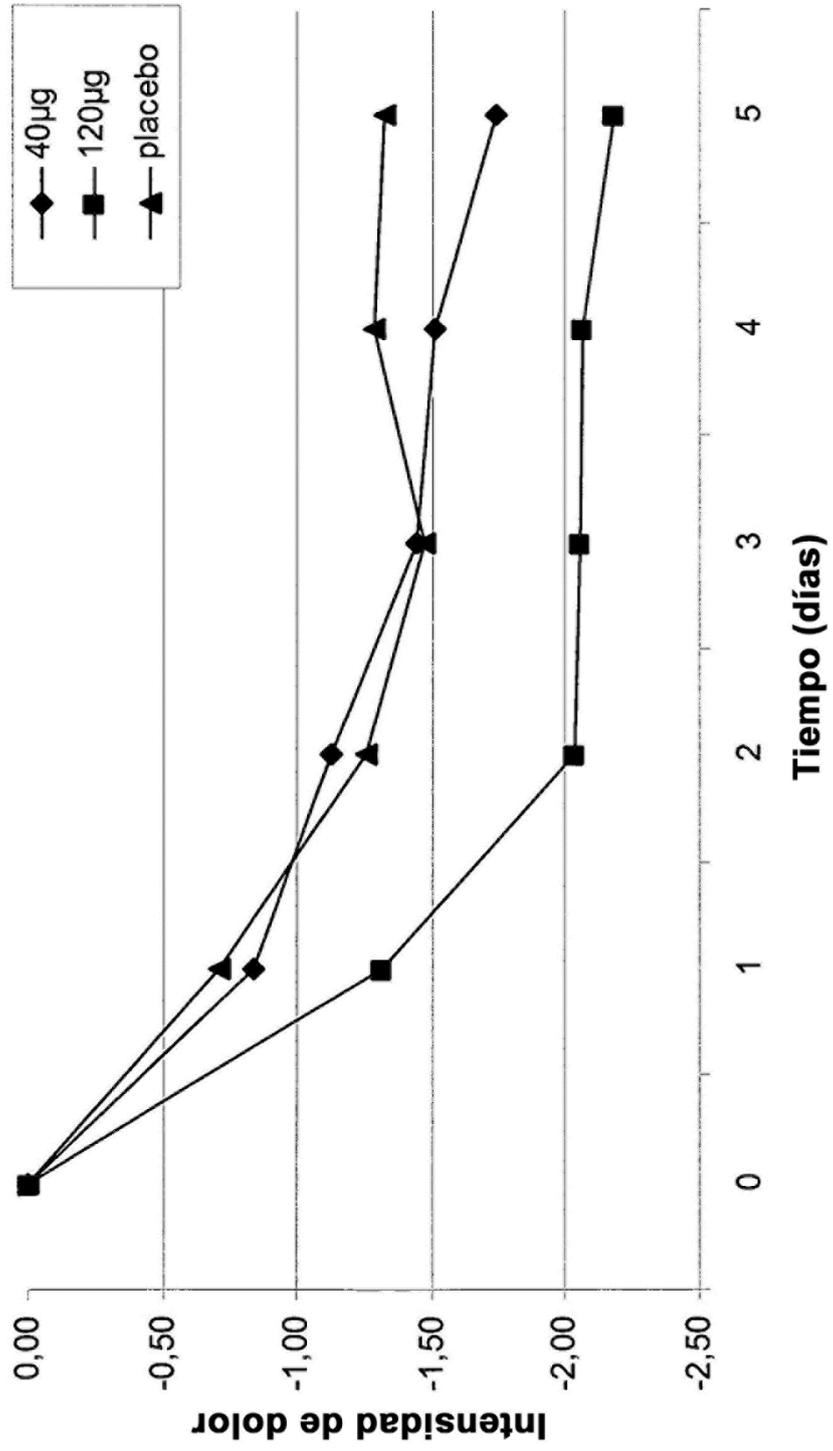


Figura 3

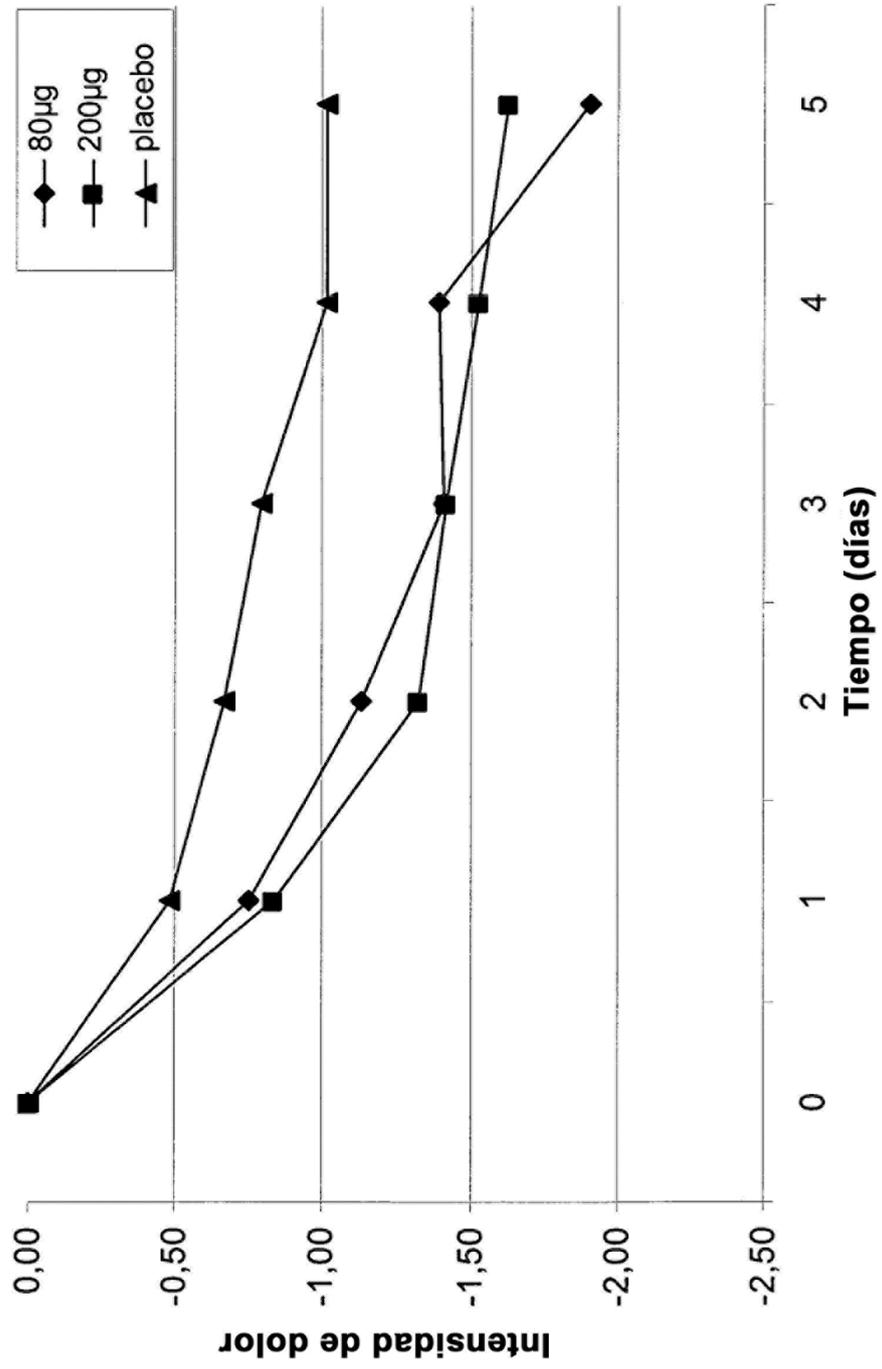


Figura 4

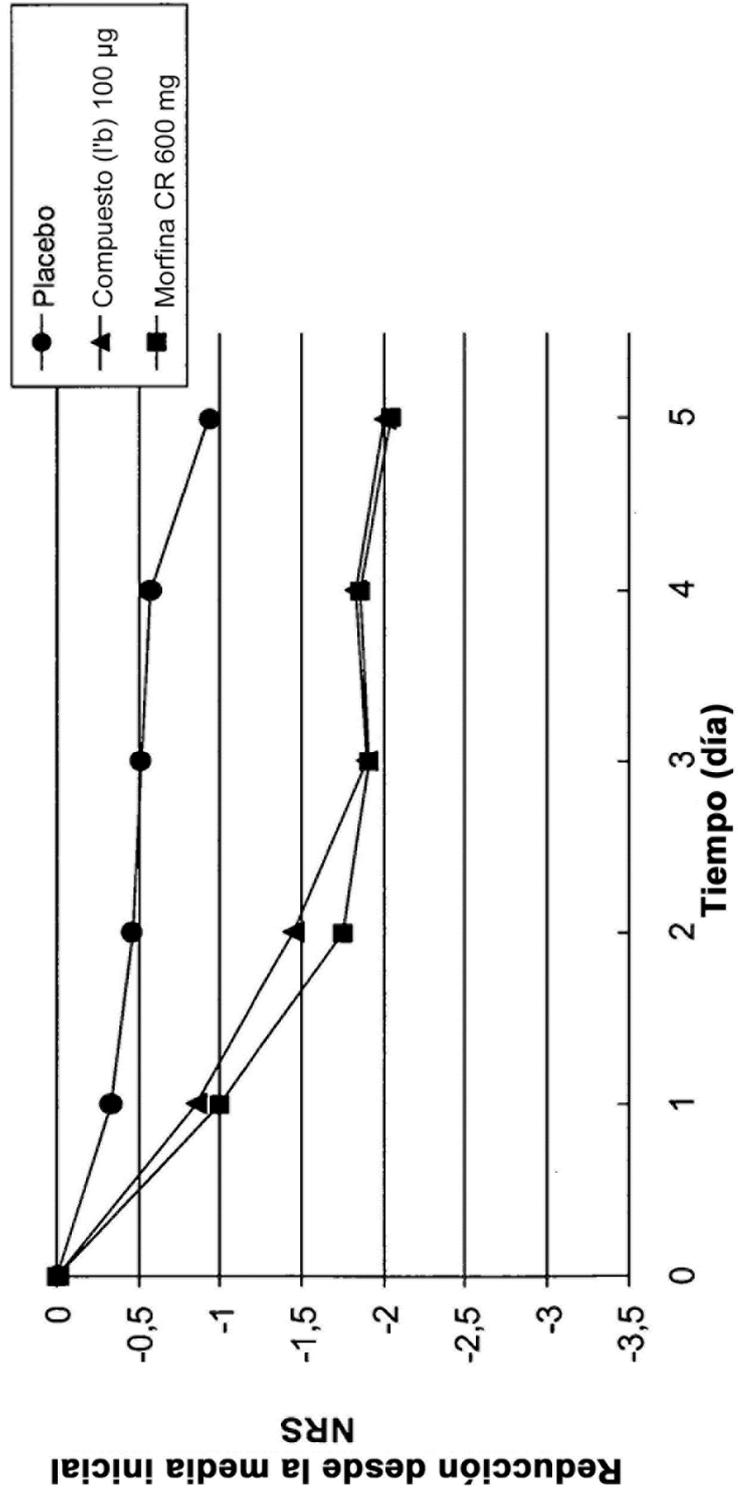


Figura 5

