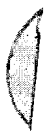


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-017252-00000-0000

Fecha: 2013-01-30 14:50:42

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 379 FASENACIONALII

Folios: 135

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: FORMA DE DOSIFICACION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE 6'-FLUORO-(N-METIL- O N,N-DIMETIL)-4-FENIL-4',9'-DIHIDRO-3'H-ESPIRO[CICLOHEXAN-1,1'-PIRANO[3,4,b]INDOL]-4-AMINA PARA EL TRATAMIENTO DE DOLOR NOCICEPTIVO

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL A61K 9/48

71. SOLICITANTE: GRÜNENTHAL GMBH.

DOMICILIO: Aachen, Alemania.

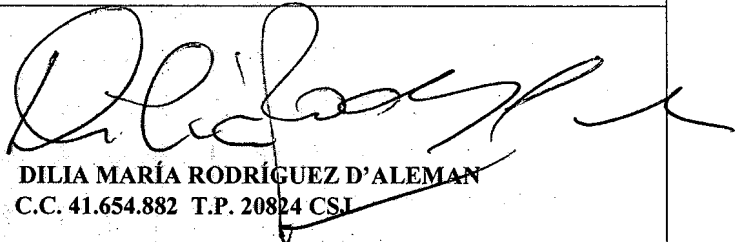
74. APODERADO DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.



DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD		☒ Patente de invención ☐ Capítulo I		☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo II	
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)					
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2011/003907		Fecha 04 de Agosto de 2011		
Publicación Internacional No.		WO 2012/016697 A2		Fecha 09 de Febrero de 2012		
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)					
FORMA DE DOSIFICACION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE 6'-FLUORO-(N-METIL- O N,N-DIMETIL)-4-FENIL-4',9'-DIHIDRO-3'H-ESPIRO[CICLOHEXAN-1,1'-PIRANO[3,4,b]INDOL]-4-AMINA PARA EL TRATAMIENTO DE DOLOR NOCICEPTIVO						
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A61K 9/48					
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria					
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL			NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO	
GRÜNENTHAL GMBH						
6	DATOS DEL SOLICITANTE					
DIRECCIÓN: Zieglerstrasse 6 52078,			No. TELÉFONO:			
CIUDAD: Aachen,			CORREO ELECTRONICO:			
PAÍS DE RESIDENCIA: Alemania			LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Alemania			
7	INVENTOR (ES) VER HOJA INFORMACION COMPLEMENTARIA					
APELLIDOS		NOMBRES		NACIONALIDAD		
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:						
8	DATOS INVENTOR (ES)					
DIRECCIÓN		CIUDAD		PAÍS RESIDENCIA		
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)						
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.						
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO					
APELLIDOS		NOMBRES		IDENTIFICACIÓN		
RODRIGUEZ D'ALEMAN		DILIA MARIA		C.C.41.654.882 T.P.20824 CSJ		
DIRECCIÓN		Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6		No. TELÉFONO 6181088		
CIUDAD		Bogotá, D.C.		CORREO ELECTRONICO		
PAÍS		Colombia		notificaciones@clarkemodet.com.co		
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO					
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS		(31) NÚMERO	(32) FECHA AAA/MM/DD	
1. Estados Unidos de América		US		61/370.648	2010/08/04	
2.Estados Unidos de América		US		61/370.643	2010/08/04	
3.Estados Unidos de América		US		61/370.634	2010/08/04	
4.Europa		EP		10 008 117.3	2010/08/04	
5. Europa		EP		10 008 116.5	2010/08/04	
6.Europa		EP		10 008 115.7	2010/08/04	

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13-007011	Fecha 24/01/2013
16	FIRMA DEL APODERADO :		
 DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSI			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 97		9. ☐ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 10		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 5		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	
		P-3632	

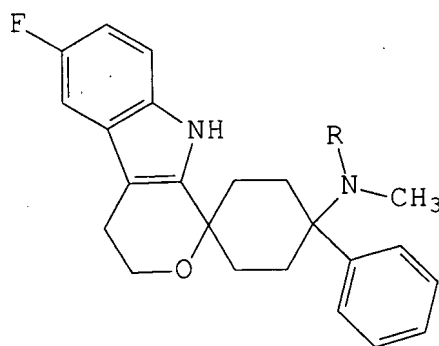
ANEXO INVENTORES

- 1.) **GRÜNING, Nadja**
(Kleinmarschierstr. 37 52062, Alemania);
- 2.) **SCHILLER, Marc**
(Max-Pechstein-Strasse 4 52076, Aachen, Alemania);
- 3.) **FRIEDRICH, Ingo**
(Im Gödersfeld 28 52078, Aachen, Alemania);
- 4.) **KIRBY, Chris**
(Pharmaterials 5 Boulton Road, Reading RG2 0NH, Gran Bretaña);
- 5.) **HEMANI, Ashish**
(Patheon UK Limited Kingfisher Drive Covingham Swindon, Wiltshire SN3 5BZ, Gran Bretaña);
- 6.) **BOTHMER, John**
(Koningskaars 17 NL-6418, PR Heerlen, Holanda);
- 7.) **SCHOLZ, Andreas**
(Hegweg 5 35398, Giessen, Alemania);

FORMA DE DOSIFICACION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE 6'-FLUORO-
(N-METIL- O N,N-DIMETIL)-4-FENIL-4',9'-DIHIDRO-3'H-
ESPIRO[CICLOHEXAN-1,1'-PIRANO[3,4,b]INDOL]-4-AMINA PARA EL
TRATAMIENTO DE DOLOR NOCICEPTIVO

CAMPO DE LA INVENCION

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



(I)

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

Los agentes farmacológicamente activos de acuerdo con la fórmula general (I) también se pueden denominar 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 establezca de manera expresa en otro sentido, el término también incluye sales fisiológicamente aceptables.

000003

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los agentes farmacológicamente activos de acuerdo con la invención se conocen 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 a través de la piel, las membranas mucosas o dentro de los ojos. Los compuestos presentan propiedades analgésicas y son particularmente adecuados para el tratamiento de dolor agudo, visceral, neuropático o crónico (véase, por ejemplo, los documentos WO 2004/043967 y WO 2008/040481).

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

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

No obstante, al mismo tiempo, habitualmente se observa una reducción rápida en la acción analgésica debido al metabolismo y/o distribución y/o excreción del analgésico lo que provoca una disminución en sus concentraciones en plasma. Por esta razón, las formulaciones que proporcionan

000004

liberación inmediata de analgésicos típicamente necesitan ser administradas con frecuencia, por ejemplo ocho veces al día. Esto no sólo es perjudicial con respecto al cumplimiento del paciente sino que también puede provocar concentraciones plasmáticas del medicamento comparativamente elevadas y grandes fluctuaciones entre las concentraciones máxima y mínima del medicamento en plasma lo que a su vez puede deteriorar la tolerabilidad.

Por otra parte, las formulaciones que proporcionan liberación prolongada cuando se administran oralmente tienen la ventaja de que son necesarias para ser administradas menos frecuentemente, de manera típica una vez al día o dos veces al día. Esto mejora el cumplimiento del paciente y también puede reducir las concentraciones máximas del medicamento en plasma y las fluctuaciones entre las concentraciones máxima y mínima del medicamento en plasma lo que a su vez puede mejorar la tolerabilidad.

No obstante, al mismo tiempo, la liberación del analgésico en el tracto gastrointestinal es prolongada. Como resultado, una dosis comparativamente baja del analgésico se absorbe rápidamente lo que genera concentraciones bajas en plasma lo que resulta en un inicio retardado del alivio del dolor, es decir, la acción analgésica comienza cierto 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 liberación inmediata, representan un más alto riesgo de ser utilizada de manera errónea. Los pacientes de edad más avanzada en particular con frecuencia tienen dificultades en

000005

ingerir forma de dosificación farmacéutica sólida. Además, la mayoría de los ancianos requieren adaptaciones en las dosis debido a las variaciones con la edad de las características ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción), lo cual es otra razón para la necesidad de tabletas escindibles. Para contrarrestar este problema, se han desarrollado diversos aparatos por medio de los cuales las formas de dosificación farmacéuticas sólidas se pueden triturar o pulverizar ("trituradores de tabletas"). Estos aparatos se utilizan, por ejemplo, por el equipo médico en casas de los ancianos. Las formas de dosificación farmacéutica después se administran a la persona que es cuidada no como tabletas, etc., sino más bien como un polvo, por ejemplo, para resolver las dificultades involucradas en deglutir tabletas. No obstante, el triturado de formas de dosificación farmacéutica con estos aparatos es problemático si las formas de dosificación farmacéuticas son formulaciones de liberación prolongada. Como una regla, el triturado después resulta en la destrucción de la estructura interna de la forma de dosificación farmacéutica, la cual es responsable de la liberación prolongada y de esta manera se aleja de una acción de liberación prolongada. En consecuencia, después de la administración, con frecuencia la totalidad de la sustancia fisiológicamente activa contenida originalmente en la forma de dosificación farmacéutica se libera en un tiempo relativamente breve, por lo que se alcanza de manera súbita una concentración en plasma relativamente muy alta por un período relativamente breve (salto de dosis). De esta manera, las formulaciones originales de liberación prolongada se vuelven formulaciones de liberación inmediata. Dependiendo de

000006

la actividad fisiológica de la sustancia, esto puede provocar efectos secundarios considerables, no obstante y en casos extremos puede incluso llevar a la muerte del paciente (véase, por ejemplo J. E., Mitchell, Oral Pharmaceutical dosage forms That Should Not Be Crushed; 2000 Update, Hospital Pharmacy, 2000; H. Miller et al., To Crush or Not to Crush, Nursing 2000; R. Griffith et al., Tablet Crushing and the law: the implications for nursing; Prof. Nurse 2003). El masticado intencional de formulaciones de liberación prolongada también puede llevar a una sobredosis de la sustancia contenida en la misma. Algunas veces los pacientes mastican las formas de dosificación farmacéuticas deliberadamente, con frecuencia ignorando el tipo y propósito de la formulación de liberación prolongada, debido a que esperan un efecto más rápido.

Las formulaciones que proporcionan un modo de liberación doble, es decir, una combinación de liberación inmediata con liberación prolongada también son conocidas (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). No obstante, estas formulaciones típicamente se basan en unidades de liberación inmediata y unidades de liberación prolongada que están separadas físicamente una de otra y por lo tanto tales formas de dosificación farmacéutica únicamente se pueden preparar por métodos específicos y costosos.

El tratamiento de dolor crónico supone un tratamiento analgésico a largo plazo que a menudo requiere dosis más altas que aquellas que son suficientes en episodios de dolor agudo. A fin de mantener los eventos adversos a un

000007

nivel tolerable, puede ser requerida una prueba de valoración de la dosis de analgésico al comienzo de la terapia, especialmente cuando son empleados analgesicos μ -opioides comunes como la morfina. Por consiguiente, una terapia opioide valorada a largo plazo comienza típicamente con dosis subterapéuticas, las cuáles son aumentadas gradualmente hasta que la analgesia es declarada.

Un objetivo de la invención es proporcionar formas de dosificación farmacéutica que contengan 6'-fluoro-(N-metil- o N,N-dimetil-)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexan-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina la cual tenga las ventajas comparadas con las formas de dosificación farmacéutica de la técnica anterior. En particular, las formas de dosificación farmacéutica deben proporcionar buena biodisponibilidad y alivio adecuado del dolor, pero también deben presentar una tolerabilidad elevada, un buen cumplimiento y seguridad.

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

Se ha encontrado que la 6'-fluoro-(N-metil- o N,N-dimetil-)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexan-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina tiene una hidrosolubilidad relativamente baja. Además, se ha encontrado que, pese a la baja hidrosolubilidad, las formas de dosificación farmacéutica se pueden preparar las cuales proporcionan liberación inmediata de 6'-fluoro-(N-metil- o N,N-dimetil-)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexan-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina y proporcionan buena biodisponibilidad. Aún más, se ha encontrado sorprendentemente que la 6'-fluoro-(N-metil- o N,N-dimetil-)-

000008

4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexan-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina tiene una vida media terminal ($t_{1/2} \approx 60-90$ h) farmacocinética relativamente grande y por lo tanto, proporciona actividad farmacológica por un periodo de tiempo relativamente extendido después de la administración (la vida media operativa es de aproximadamente 24 horas). Para consultar información detallada relativa a la vida media terminal y a la vida media operativa véase, por ejemplo, S. Sahin et al., Pharm. Res., 2008, 25(12), 2869-2877.

Por lo tanto, se ha encontrado sorprendentemente que preferiblemente ante administración oral de la forma de dosificación farmacéutica la cual contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la invención, se puede obtener un inicio rápido de alivio de dolor seguido por 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 adecuadamente alta del ingrediente activo justo al poco después, por ejemplo una hora, de la administración de la composición farmacéutica - con las propiedades ventajosas de las formulaciones convencionales que proporcionan liberación prolongada - acción analgésica de larga duración debido a una concentración adecuadamente alta del ingrediente activo durante un tiempo prolongado -, y al mismo tiempo incluso corrige los inconvenientes de dichas formulaciones convencionales. Al tomar el agente farmacológicamente activo

000005

en la formulación de acuerdo con la invención, el paciente puede combatir eficazmente su dolor agudo y, al mismo tiempo, tratarlo eficazmente durante un período prolongado sin medidas adicionales y simplemente mediante la administración regular a intervalos de 24 horas.

Es particularmente sorprendente que la forma de dosificación farmacéutica adecuada con la invención no sólo permite que el agente farmacológicamente activo comience a fluir rápidamente en el plasma cuando la forma de dosificación farmacéutica se administra por primera vez, lo que genera un inicio rápido de alivio de dolor en el paciente debido a la liberación inmediata sino que al mismo tiempo asegura una eficacia terapéutica de larga duración durante un período relativamente prolongado (por lo menos 24 horas). Por lo tanto, el dolor padecido por un paciente se puede aliviar rápidamente cuando la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se administra sin que se extinga nuevamente de manera rápida la acción analgésica.

Además, se ha encontrado sorprendentemente que debido a su larga vida media farmacocinética, las concentraciones más elevadas en plasma (máximas concentraciones en plasma) de 6'-fluoro-(N-metil- o N,N-dimetil-)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexan-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina aumentan tras una administración diaria de dosis fijas. La concentración máxima (C_{max}) fue observada sorprendentemente tarde, concretamente entre de 4 a 6 horas después de la administración.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tiene buen cumplimiento del paciente y seguridad. Incluso si la forma de dosificación farmacéutica

000010

de acuerdo con la invención es usada indebidamente por ejemplo por medio de trituradores de tabletas, no se produce el vaciado de dosis - el triturado de la forma de dosificación farmacéutica no acelera aún más el perfil de liberación inmediata. Este hallazgo está respaldado por los perfiles farmacocinéticos de tres formulaciones galénicas (solución en macrogol, cápsulas autoemulsificantes rellenas con un líquido, y tabletas).

La figura 1 muestra los valores en escala de clasificación numérica (NRS) promediada medida durante un período de 24 horas después de la administración de dosis únicas diferentes del compuesto de acuerdo con la fórmula (I'b) (200, 400 y 600 µg) en comparación con morfina de liberación lenta y placebo en pacientes con dolor postquirúrgico agudo posterior a cirugía ortopédica (bunionelectomía).

La figura 2 muestra el promedio de los cambios de dolor (variación del valor NRS) sobre un periodo de 5 días después de una administración de una dosis diaria del compuesto de acuerdo con la fórmula (I'b) (40 µg, 120 µg) comparado con placebo en pacientes con neuropatía diabética dolorosa.

La figura 3 muestra el promedio de los cambios de dolor (variación del valor NRS) sobre un periodo de 5 días después de una administración de una dosis diaria del compuesto de acuerdo con la fórmula (I'b) (80 µg, 200 µg) comparado con placebo en pacientes con neuropatía diabética dolorosa.

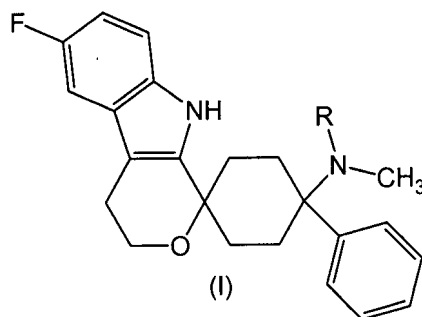
La figura 4 muestra el promedio de los cambios de dolor (variación del valor NRS) sobre un periodo de 5 días después de una administración de una dosis diaria del

000011

compuesto de acuerdo con la fórmula (I'b) (100 µg) comparado con placebo y morfina de liberación lenta (60 µg) en pacientes con neuropatía diabética dolorosa.

La figura 5 muestra el promedio de la concentración máxima en plasma del compuesto de acuerdo con la fórmula (I'b) medida el último día de un periodo de dosificación de 5 días con una administración de una dosis diaria en comparación con la concentración de plasma medida de 8 a 10 días después de la finalización de una fase de lavado.

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



en donde R es -H o -CH₃,

o una sal fisiológicamente aceptable del mismo;

la cual proporciona liberación inmediata *in vitro* del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en conformidad con Ph. Eur.; y

que contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en una dosis de 150 µg a 800 µg; preferiblemente de 190 µg a 800 µg y

el parámetro farmacocinético t_{max} está dentro del intervalo desde 0.5 a 16 h,

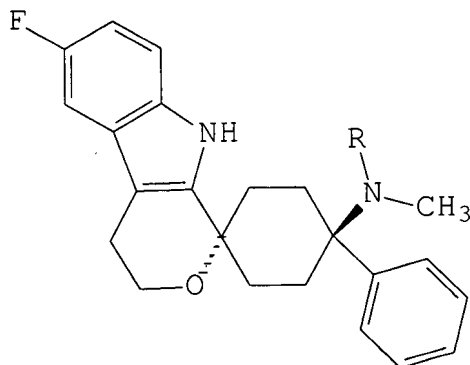
000012

para el uso para el uso en el tratamiento de dolor nociceptivo, preferiblemente dolor nociceptivo agudo o dolor nociceptivo crónico.

A menos que se establezca de manera expresa en otro sentido, todas las dosificaciones en relación con el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la invención son expresadas preferiblemente como dosificaciones en equivalente en peso basadas en la base libre.

El agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) también se puede denominar 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 especificación, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) también se puede denominar 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".

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

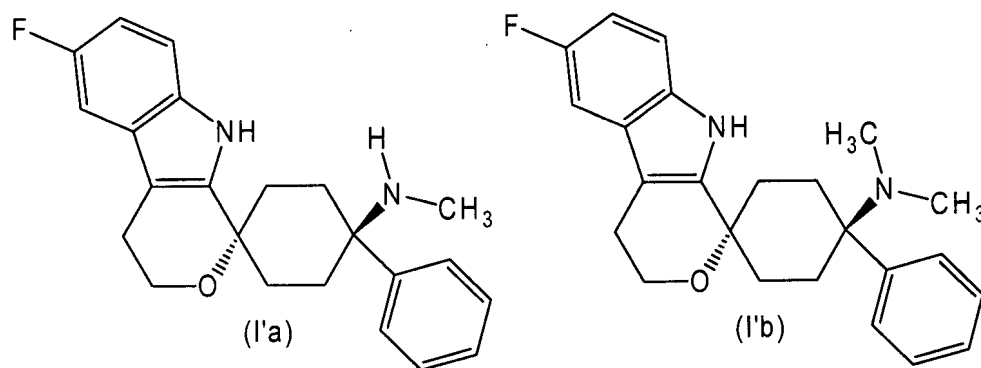


(I')

000013

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

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



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

La base libre de acuerdo con la fórmula general (I'a) se puede denominar 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[ciclohexan-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina", respectivamente.

La base libre de acuerdo con la fórmula general (I'b) se puede denominar 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[ciclohexan-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina", respectivamente.

La definición de un agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) como se utiliza

000014

en la presente 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, por lo que incluye particularmente solvatos y formas polimórficas, sales, en particular sales de adición de ácido y solvatos y formas polimórficas correspondientes.

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

En otra modalidad preferida, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está presente como una mezcla de diastereoisómeros. La mezcla puede contener los estereoisómeros en cualquier proporción. Una mezcla diastereoisomérica puede contener, por ejemplo, los diastereoisómeros 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 diastereoisómero de acuerdo con la fórmula general (I') en un exceso diastereomérico (de) de por lo menos 50%de, de manera más preferible por lo menos 60%de, de manera aún más preferible por lo menos 70%de, de manera aún más preferible por lo menos 80%de, incluso de manera más preferible por lo menos 90%de, de manera mucho más preferible por lo menos 95%de y en particular por lo menos 98%de, con respecto al otro diastereoisómero (es decir, trans versus cis y anti versus syn, respectivamente).

La 6'-fluoro-(N-metil- o N,N-dimetil-)-4-fenil-

000015

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 sal de adición de ácido, por lo que se puede utilizar cualquier ácido 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, vía reacción con un ácido adecuado se puede llevar a cabo de una manera bien conocida por aquellos expertos en el ámbito. Los ácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, 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 preferiblemente se lleva a cabo en un solvente, por ejemplo, dietiléter, diisopropiléter, acetatos de alquilo, acetona y/o 2-butanona. Además, el trimetilclorosilano en solución acuosa también es adecuado para la preparación de clorhidratos.

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 en relación a una administración de una vez al día de la forma de dosificación en el tratamiento de dolor dolor nociceptivo, preferiblemente dolor nociceptivo agudo o dolor nociceptivo crónico. La cantidad que constituye la cantidad

000016

terapéuticamente eficaz varía de acuerdo con el compuesto, la condición que es tratada, la gravedad de la condición, el paciente que es tratado y si la forma de dosificación farmacéutica está diseñada para liberación inmediata o retardada.

En una modalidad preferida, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está contenido en la forma de dosificación farmacéutica en una cantidad tal que una única administración de la dosificación farmacéutica no conduce a algún efecto analgésico, es decir el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está contenido en una cantidad que es subterapéutica con respecto a una única administración de la forma de dosificación. Preferiblemente, sin embargo, la administración una vez al día de la forma de dosificación produce un efecto analgésico, por lo menos al quinto día, de manera más preferible al menos al cuarto día e incluso de manera más preferible al tercer día de una administración de una vez al día.

En una modalidad especialmente preferida, con respecto al tratamiento del dolor nociceptivo, preferiblemente dolor nociceptivo agudo o dolor nociceptivo crónico, la administración de una vez al día de la dosificación farmacéutica conduce a una concentración subterapéutica en plasma del agente farmacológicamente activo el primer día de la administración, pero a una concentración terapéutica en plasma del agente farmacológicamente activo después de la administración de una vez al día de la dosificación farmacéutica por lo menos los siguientes 3 días, o por lo menos los siguientes 4 días, o por lo menos los

000017

siguientes 5 días.

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

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 efectos adversos que se producen durante la administración de la forma de dosificación disminuyen en comparación a la forma de dosificación que contiene un agonista puro de los receptores

μ -opioides, tal como la morfina en dosis equianalgésicas.

En una modalidad 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 95% en peso, de manera más preferible como máximo 50% en peso, de manera aún más preferible como máximo 25% en peso, de manera aún más preferible como máximo 10% en peso, incluso de manera más preferible como máximo 5% en peso y de manera mucho más preferible como máximo 1.0% en peso y en particular como máximo 0.5% en peso.

En otra modalidad 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 por lo menos 0.001% en peso, de manera más preferible por lo menos 0.005% en peso y de manera aún más preferible por lo menos 0.01% en peso, de manera aún más preferible por lo menos 0.05% en peso, incluso.

000016

de manera más preferible por lo menos 0.1% en peso y de manera mucho más preferible por lo menos 0.5% en peso y en particular por lo menos 1.0% en peso.

A menos que se establezca de manera explícita en otro sentido, en el significado de la presente invención, la indicación "%" significa el peso del ingrediente respectivo por el peso total de la forma de dosificación farmacéutica. En el caso en el que la forma de dosificación farmacéutica está recubierta con una película o encapsulada por un medio encapsulante el cual no contiene cantidad alguna del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) y rodea un núcleo que a su vez contiene 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 el peso total de la composición que conforma el núcleo.

Cuando la forma de dosificación farmacéutica está encapsulada o recubierta con una película, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está preferiblemente distribuido homogéneamente en el núcleo de la forma de dosificación farmacéutica. Preferiblemente, el medio encapsulante o el recubrimiento de película no contiene agente farmacológicamente activo alguno de acuerdo con la fórmula general (I).

La forma de dosificación de acuerdo con la invención está adaptada para una administración de una vez al día y contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en una dosis desde 150 µg hasta 800 µg, de manera más preferida desde 190 µg hasta 800 µg, es decir la forma de dosificación de acuerdo con la invención

000019

contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en una dosis diaria desde 150 µg hasta 800 µg.

En una modalidad preferida, la dosis del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) preferiblemente está en el intervalo de 200 µg a 800 µg, de manera preferible en el intervalo de 210 µg a 750 µg, de manera más preferible en el intervalo de 220 µg a 700 µg, de manera aún más preferible en el intervalo de 230 µg a 650 µg, incluso de manera más preferible en el intervalo de 240 µg a 600 µg, y de manera mucho más preferible en el intervalo de 250 µg a 550 µg.

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

En una modalidad 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 200 ± 50 µg, de manera más preferible 200 ± 40 µg, de manera mucho más preferible 200 ± 30 µg, y en particular

200 ± 20 µg. En otra modalidad 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 250 ± 100 µg, de manera más preferible

250 ± 80 µg, de manera mucho más preferible 250 ± 60 µg, y en

000020

particular $250 \pm 50 \mu\text{g}$. En otra modalidad 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 $300 \pm 150 \mu\text{g}$, de manera más preferible $300 \pm 125 \mu\text{g}$, de manera mucho más preferible

$300 \pm 100 \mu\text{g}$, y en particular $300 \pm 50 \mu\text{g}$. En otra modalidad 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 $350 \pm 200 \mu\text{g}$, de manera más preferible $350 \pm 175 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible $350 \pm 150 \mu\text{g}$, de manera mucho más preferible $350 \pm 100 \mu\text{g}$, y en particular $350 \pm 50 \mu\text{g}$. En una modalidad 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 $400 \pm 250 \mu\text{g}$, de manera más preferible $400 \pm 225 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible $400 \pm 200 \mu\text{g}$, incluso de manera más preferible $400 \pm 150 \mu\text{g}$ y de manera mucho más preferible $400 \pm 100 \mu\text{g}$, y en particular $400 \pm 50 \mu\text{g}$. En otra modalidad 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

$450 \pm 300 \mu\text{g}$, de manera más preferible $450 \pm 275 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible $450 \pm 250 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible $450 \pm 200 \mu\text{g}$, incluso de manera más preferible $450 \pm 150 \mu\text{g}$, de manera mucho más preferible $450 \pm 100 \mu\text{g}$, y en particular

$450 \pm 50 \mu\text{g}$. En otra modalidad preferida adicional, el

000021

contenido del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica está dentro del intervalo $500 \pm 350 \mu\text{g}$ de manera más preferible

$500 \pm 300 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible $500 \pm 250 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible $500 \pm 200 \mu\text{g}$, incluso de manera más preferible $500 \pm 150 \mu\text{g}$, de manera mucho más preferible $500 \pm 100 \mu\text{g}$, y en particular $500 \pm 50 \mu\text{g}$. En otra modalidad preferida adicional, el contenido del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica está dentro del intervalo de

$550 \pm 350 \mu\text{g}$, de manera más preferible $550 \pm 300 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible $550 \pm 250 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible $550 \pm 200 \mu\text{g}$, incluso de manera más preferible $550 \pm 150 \mu\text{g}$, de manera mucho más preferible $550 \pm 100 \mu\text{g}$, y en particular

$550 \pm 50 \mu\text{g}$. En una modalidad 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 $600 \pm 400 \mu\text{g}$ o $600 \pm 350 \mu\text{g}$, de manera más preferible $600 \pm 300 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible

$600 \pm 250 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible $600 \pm 200 \mu\text{g}$, incluso de manera más preferible $600 \pm 150 \mu\text{g}$, de manera mucho más preferible $600 \pm 100 \mu\text{g}$, y en particular $600 \pm 50 \mu\text{g}$.

En una modalidad preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está adaptada para administración oral. Las vías de administración

000022

alternativas adecuadas de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención incluyen pero no se limitan a administración vaginal y rectal.

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

Para el propósito de la especificación, la "administración una vez al día" (sid, OD) preferiblemente significa que la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para ser administrada de acuerdo con un régimen que comprende la administración de una primera forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y la administración subsecuente de una segunda forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención en donde ambas, la primera y segunda forma de dosificación farmacéuticas se administran durante un intervalo de tiempo de aproximadamente 48 horas, pero en donde la segunda forma de dosificación farmacéutica se administra no antes de 18 horas, preferiblemente no antes de 20 horas, de manera más preferible no antes de 22 horas y en particular aproximadamente 24 horas después de que se ha administrado la primera forma de dosificación farmacéutica.

Una persona experta en el ámbito es plenamente consciente de que los regímenes de administración "una vez al día" se pueden llevar a cabo al administrar una forma de dosificación farmacéutica única que contiene la cantidad completa del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) que se va a administrar en un punto de tiempo particular, o de manera alternativa, que se va a administrar una multitud de dosis unitarias, es decir, dos,

000023

tres o más dosis unitarias, cuya suma de multitud de dosis unitarias que contienen la cantidad completa del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) que se va a administrar en ese punto en el tiempo particular, en donde las dosis unitarias individuales están adaptadas para administración simultánea o administración dentro de un período de tiempo breve, por ejemplo, en los siguientes 5, 10 o 15 minutos.

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

Dolor nociceptivo se refiere al malestar que resulta cuando un estímulo causa un daño a los tejidos musculares, huesos, piel o órganos internos. Para el propósito de la especificación, dolor nociceptivo es causado por estimulación de las fibras de los nervios periféricos que responden solamente a estímulos que se aproximan o exceden intensidad dañina (nociceptores), y pueden ser clasificados de acuerdo al modo de estimulación nociva; siendo las categorías más comunes "térmica" (calor o frío), "mecánica" (aplastamiento, desgarramiento, etc.) y "química" (yodo en un corte, chile en polvo en los ojos). Dolor nociceptivo puede ser también dividido en "visceral", dolor "somático profundo" y dolor "somático superficial".

Dolor visceral describe un tipo de dolor nociceptivo originado en los órganos internos del cuerpo o en sus tejidos envolventes. Esta forma de dolor resulta usualmente de la infiltración de células dañinas, así como

000024

por la compresión o extensión de células sanas.

Pacientes que sufren dolor visceral tienden a sentirse generalmente doloridos, dado que este dolor tiende a no estar localizada en un área específica. El cáncer es una fuente habitual de dolor visceral.

Dolor somático es dolor nociceptivo que resulta de alguna lesión en el cuerpo. Está generalmente localizado en el área afectada y disminuye cuando el cuerpo repara el daño en el área. Dolor somático profundo es iniciado por estimulación de nociceptores en ligamentos, tendones, huesos, vasos sanguíneos, fascias y músculos, y es un dolor sordo, doloroso, y no bien localizado. Ejemplos incluyen distensiones y roturas de huesos. Dolor superficial se inicia por la activación de nociceptores en la piel o tejidos superficiales, y es agudo, bien definido y claramente localizado.

De acuerdo con la invención, dolor nociceptivo es preferiblemente clasificado como crónico si existe desde por lo menos hace 3 meses. Preferiblemente, el dolor nociceptivo es seleccionado de dolor crónico visceral, dolor crónico somático profundo y dolor crónico somático superficial.

Causas preferidas de dolor nociceptivo de acuerdo con la invención incluyen roturas o fracturas de huesos, hematomas, quemaduras, cortes, inflamación (por infección o artritis), y distensiones. Además, dolor nociceptivo incluye dolor postoperatorio, dolor del cáncer, dolor lumbar y dolor inflamatorio.

En otra modalidad preferida, el dolor a ser tratado es seleccionado del grupo formado por dolor asociado con trastorno de pánico [ansiedad episódica paroxismal] [F41.0];

000025

trastornos de conversión disociativo [F44]; trastorno de dolor persistente somatoformo [F45.4]; trastornos de dolor asociado exclusivamente a factores psicológicos [F45.41]; dispareunia no organica [F52.6]; otros cambios perdurables de personalidad [F62.8]; sadomasoquismo [F65.5]; elaboración de síntomas físicos por causas psicológicas [F68.0]; migraña [G43]; otros síndromes de dolor de cefalea [G44]; trastorno del nervio trigémino [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 clasificado en otra parte [G89]; dolor ocular [H57.1]; otalgia [H92.0]; angina de pecho, no especificada [I20.9]; otros trastornos especificados de la nariz y senos paranasales [J34.8]; otras enfermedades de la faringe [J39.2]; trastornos de la articulación temporomaxilar [K07.6]; otras afecciones de los dientes y sus estructuras de sostén [K08.8]; otras enfermedades especificadas de los maxilares [K10.8]; otras lesiones y las no especificadas de la mucosa bucal [K13.7]; glosodinia [K14.6]; otras enfermedades especificadas del ano y del recto [K62.8]; dolor en articulación [M25.5]; dolor en los hombros [M25.51]; trastornos sacrococcígeos, no clasificados en otra parte [M53.3]; dorsalgia [M54]; radiculopatía [M54.1]; cervicalgia [M54.2]; ciática [M54.3]; lumbago [M54.5]; dolor en columna dorsal [54.6]; otras dorsalgias [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 especificadas [M79.2]; dolor en miembro [M79.6]; otros trastornos especificados del huesos [M89.8]; cólico renal no

000025

especificado [N23]; otros trastornos especificados del pene [N48.8]; otros trastornos especificados de los órganos genitales masculinos [N50.8]; mastodinia [N64.4]; dolor y otras afecciones relacionadas con los órganos genitales femeninos y con el ciclo menstrual [N94]; dolor intermenstrual [N94.0]; otras afecciones especificadas asociadas con los órganos genitales femeninos y ciclo menstrual [N94.8]; dolor de garganta y en el pecho [R07]; dolor de garganta [R07.0]; dolor en el pecho al respirar [R07.1]; dolor precordial [R07.2]; otros dolores en el pecho [R07.3]; dolor en el pecho, no especificado [R07.4]; dolor abdominal y pélvico [R10]; dolor abdominal agudo [R10.0]; dolor abdominal localizado en la parte superior [R10.1]; dolor pélvico y perineal [R10.2]; dolor localizado en otras partes bajas del abdomen [R10.3]; otros dolores del abdomen y los no especificados [R10.4]; flatulencia y afecciones afines [R14]; rigidez abdominal [R19.3]; otras alteraciones de la sensibilidad cutánea y las no especificadas [R20.8]; dolor asociado con la micción [R30]; otros síntomas y signos que involucran al sistema urinario y los no especificados [R39.8]; cefalea [R51]; dolor, no 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 dispositivos protésicos, implantes e injertos cardiovasculares [T82.8]; otras complicaciones de dispositivos protésicos, implantes e injertos genitourinarios [T83.8]; otras complicaciones de dispositivos protésicos, implantes e injertos ortopédicos internos [T84.8]; otras complicaciones de dispositivos protésicos, implantes e injertos internos, no clasificados en otra parte [T85.8]; en

000027

donde la información en corchetes está referida a la clasificación ICD-10. La invención está además referida a un agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) o a una sal fisiológicamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento del dolor, preferiblemente dolor neuropático como se ha descrito anteriormente, preferiblemente por medio de la administración de una vez al día de la dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona liberación inmediata del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I). La forma de dosificación farmacéutica está diseñada específicamente para proporcionar 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 recubrimiento que es soluble en jugo gástrico, la cinética de liberación preferiblemente se monitorea después de que se ha disuelto dicho recubrimiento.

Para el propósito de la especificación, el término "liberación inmediata" se refiere a cualquier perfil de liberación que satisfaga por lo menos uno, preferiblemente ambos de los siguientes requerimientos. En primer lugar, la forma de dosificación farmacéutica se desintegra en los siguientes 10 minutos o menos después de su exposición a un medio de desintegración. Los métodos para determinar el tiempo de desintegración se conocen por las personas expertas en el ámbito. Por ejemplo, se pueden determinar de acuerdo con el procedimiento de prueba de desintegración de USP XXIV

000028

utilizando, por ejemplo un determinador de desintegración Erweka ZT-71. En segundo lugar, la forma de dosificación farmacéutica libera por lo menos 70% en peso del medicamento a los siguientes 15 minutos después de su exposición a un medio de disolución. Preferiblemente, las propiedades de liberación *in vitro* de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se determinan de acuerdo con el método de paleta con un remojador a 50, 75 ó 100 rpm, preferiblemente bajo condiciones *in vitro* a $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ en 900 ml de jugo gástrico artificial a pH 1.2, o bajo las mismas condiciones en jugo gástrico no artificial.

En una modalidad preferida, la forma de dosificación farmacéutica libera, bajo condiciones *in vitro* en 900 ml de jugo gástrico artificial a pH 1.2 y $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ después de 30 minutos de acuerdo con el método de paleta con remojador a 100 rpm por lo menos 50% en peso, de manera más preferible por lo menos 60% en peso, de manera aún más preferible por lo menos 70% en peso, de manera aún más preferible por lo menos 80% en peso, de manera mucho más preferible por lo menos 90% en peso y en particular por lo menos 95% en peso del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I), en base en la cantidad total del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I), contenido originalmente en la forma de dosificación farmacéutica.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención presenta excelente vida de caducidad y estabilidad al almacenamiento, es decir, ni la composición química ni las características físicas ni el perfil de disolución de la fórmula de dosificación farmacéutica son

000029

alteradas significativamente por el almacenamiento.

En una modalidad preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona al agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) contenido en la misma suficiente estabilidad, de manera que después de un almacenamiento de la forma de dosificación farmacéutica a $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ a 75% de h.r. $\pm 5\%$ durante un período mínimo de tiempo de 6 semanas, preferentemente 3 meses, la concentración de productos de descomposición indeseados e impurezas respectivamente, preferentemente resultado de una degradación o descomposición del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) como tal, es como máximo 1.0% en peso, de manera más preferible como máximo 0.8% en peso, de manera aún más preferible como máximo 0.6% en peso, de manera aún más preferible como máximo 0.4% en peso, incluso de manera más preferible como máximo 0.2% en peso, de manera mucho más preferida como máximo 0.1% en peso y en particular como máximo 0.05% en peso, relativo al contenido original de agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de dosificación farmacéutica, es decir su contenido antes de someter la dosificación farmacéutica a almacenamiento.

Una prueba acelerada aceptada de manera general para la determinación de la estabilidad de un medicamento de acuerdo con las líneas de guía ICH y FDA se relaciona con el almacenamiento de una formulación farmacéutica que contiene al medicamento (es decir, en su recipiente y empaque). De acuerdo con las líneas de guía de ICH, la prueba de almacenamiento denominada acelerada se debe llevar a cabo

000030

para formulaciones farmacéuticas a $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ a 75% de h.r. $\pm 5\%$ durante un período de tiempo mínimo de 6 meses. De modo adicional, la prueba de almacenamiento denominada a largo plazo se debe llevar a cabo para formulaciones farmacéuticas a $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ a no menos de 60% de h.r. $\pm 5\%$ por un período de tiempo mínimo de 12 meses. En caso de que todos los criterios se hayan satisfecho para las condiciones de la prueba de almacenamiento acelerado y la prueba de almacenamiento a largo plazo durante el período de 6 meses, la prueba de almacenamiento a largo plazo se puede acortar a 6 meses y los datos correspondientes se duplican para obtener datos estimados para el período de 12 meses.

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

En caso formas de dosificación que contienen menos de 50 mg de un medicamento, se debe llevar a cabo de manera adicional una prueba de uniformidad de contenido para 10 formas de dosificación seleccionadas de forma aleatoria. La formulación farmacéutica compila si ningún contenido individual está fuera de los límites de 85% a 115% del contenido promedio. En caso de que un contenido individual está fuera de estos límites, deberán analizarse otras 30

000031

formas de dosificación. La preparación no cumple con la prueba si más de 3 contenidos individuales están fuera de los límites de 85 a 115% del contenido promedio o si uno o más contenidos individuales están fuera de los límites de 75% a 125% del contenido promedio.

En una modalidad preferida, después del almacenamiento de la forma de dosificación farmacéutica durante 6 meses bajo 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 excede de 2.0%, de manera más preferible 1.5%, de manera aún más preferible 1.0% y de manera mucho más preferible 0.5%.

En otra modalidad preferida, después del almacenamiento de la forma de dosificación farmacéutica para 6 meses bajo condiciones de almacenamiento aceleradas (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 excede de 4%, de manera más preferible 3%, de manera aún más preferible 2%, de manera aún mucho más preferible 1% y de modo mucho más preferible 0.5%.

Preferiblemente, después del almacenamiento de la forma de dosificación farmacéutica por 6 meses bajo condiciones de almacenamiento a largo plazo (25% y 60% de humedad relativa), la forma de dosificación farmacéutica libera bajo condiciones *in vitro* en 900 ml de jugo gástrico artificial a pH 1.2 a 37 ± 0.5°C después de 30 minutos de acuerdo con el método de paleta con remojador a 100 rpm por lo menos 50% en peso, de

000032

manera más preferible por lo menos 60% en peso, de manera aún más preferible por lo menos 70% en peso y de manera mucho más preferible por lo menos 80% en peso del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I), en base en 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 bajo condiciones de almacenamiento aceleradas (40°C y 75% de humedad relativa), la forma de dosificación farmacéutica liberada bajo condiciones *in vitro* en 900 ml de jugo gástrico artificial a pH 1.2 a $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ después de 30 minutos de acuerdo con el método de paleta con remojador a 100 rpm, por lo menos 50% en peso, de manera más preferible por lo menos 60% en peso, de manera aún más preferible por lo menos 70% en peso y de manera mucho más preferible por lo menos 80% en peso del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en base en 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 por una forma de dosificación farmacéutica se pueden describir por los parámetros farmacocinéticos C_{max} , t_{max} y AUC_{0-t} . La determinación de C_{max} y t_{max} así como el cálculo de una AUC son bien conocidos por una persona experta en el ámbito y se

000033

describen, por ejemplo, en Bauer, Frömming, Führer, "Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie", sexta edición (1999). A menos que se establezca de manera expresa en otro sentido, todos los parámetros farmacocinéticos son expresados como valores promedio sobre una población de sujetos.

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

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

Para el propósito de la especificación, t_{max} es el tiempo necesario con el fin de alcanzar C_{max} . Preferiblemente, a menos que se establezca de manera expresa en otro sentido, t_{max} y C_{max} se refieren a parámetros farmacocinéticos que son observados 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) anteriormente.

Para el propósito de la especificación, AUC_{0-t} es el área bajo la curva después de la administración única en un tiempo t de la última toma que contiene una concentración analíticamente cuantificable del agente farmacológicamente activo.

Para el propósito de la especificación, AUC_{0-72h} es el valor inicial de área bajo la curva después de administración única hasta 72 horas después.

Preferiblemente, C_{max} está dentro del intervalo de 1 a $250 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de

000034

10 a 220 $\mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo desde 40 a 200 $\mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera mucho más preferible dentro del intervalo de 60 a 170 $\mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de 80 a 150 $\mu\text{g}/\text{m}^{-3}$.

En una modalidad preferida, C_{max} está dentro del intervalo de $90 \pm 80 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $90 \pm 70 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $90 \pm 60 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $90 \pm 50 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, incluso de manera más preferible dentro del intervalo de $90 \pm 40 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera mucho más preferida dentro del intervalo $90 \pm 30 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $90 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En otra modalidad preferida, C_{max} está dentro del intervalo de $100 \pm 80 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $100 \pm 70 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $100 \pm 60 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $100 \pm 50 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, incluso de manera más preferible dentro del intervalo de $100 \pm 40 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera mucho más preferida dentro del intervalo $100 \pm 30 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $100 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En otra modalidad preferida adicional, C_{max} está dentro del intervalo de $110 \pm 80 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $110 \pm 70 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $110 \pm 60 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $110 \pm 50 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, incluso de manera más preferida dentro del intervalo $110 \pm 40 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera mucho más preferible dentro del intervalo de $110 \pm 30 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$ y en particular dentro del intervalo de $110 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En otra modalidad preferida adicional, C_{max} está dentro del

000035

intervalo de $120 \pm 80 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $120 \pm 70 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $120 \pm 60 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $120 \pm 50 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, incluso de manera más preferida dentro del intervalo $120 \pm 40 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera mucho más preferida dentro del intervalo $120 \pm 30 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $120 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En una modalidad preferida, C_{max} está dentro del intervalo de $130 \pm 80 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $130 \pm 70 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $130 \pm 60 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $130 \pm 50 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, incluso de manera más preferida dentro del intervalo $130 \pm 40 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera mucho más preferida dentro del intervalo $130 \pm 30 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $130 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En otra modalidad preferida adicional, C_{max} está dentro del intervalo de $140 \pm 80 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $140 \pm 70 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $140 \pm 60 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $140 \pm 50 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, incluso de manera más preferida dentro del intervalo $140 \pm 40 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera mucho más preferida dentro del intervalo $140 \pm 30 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $140 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En otra modalidad preferida adicional, C_{max} está dentro del intervalo de $150 \pm 80 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $150 \pm 70 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $150 \pm 60 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible

000035

dentro del intervalo de $150 \pm 50 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, incluso de manera más preferida dentro del intervalo $150 \pm 40 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera mucho más preferida dentro del intervalo $150 \pm 30 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $150 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En otra modalidad preferida adicional, C_{max} está dentro del intervalo de

$160 \pm 80 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $160 \pm 70 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $160 \pm 60 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $160 \pm 50 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, incluso de manera más preferida dentro del intervalo $160 \pm 40 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera mucho más preferida dentro del intervalo $160 \pm 30 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $160 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En una modalidad preferida adicional, C_{max} está dentro del intervalo de

$170 \pm 80 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $170 \pm 70 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $170 \pm 60 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $170 \pm 50 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, incluso de manera más preferida dentro del intervalo $170 \pm 40 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera mucho más preferida dentro del intervalo $170 \pm 30 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $170 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$.

Preferiblemente, la relación $C_{\text{max}}/\text{dosis}$ está dentro del intervalo de 0.01 a 3.00 m^{-3} , de manera aún más preferible, dentro del intervalo de 0.02 a 2.50 m^{-3} , de manera más preferible dentro del intervalo desde 0.04 a 2.00 m^{-3} y de manera mucho más preferible dentro del intervalo de 0.06 a 1.69 m^{-3} .

En una modalidad preferida, la relación $C_{\text{max}}/\text{dosis}$ está dentro del intervalo de $0.25 \pm 0.20 \text{ m}^{-3}$, de manera más

000037

preferible $0.25 \pm 0.15 \text{ m}^{-3}$, de manera aún más preferible $0.25 \pm 0.10 \text{ m}^{-3}$, y de manera mucho más preferible $0.25 \pm 0.15 \text{ m}^{-3}$. En una modalidad preferida, la relación $C_{\text{max}}/\text{dosis}$ está dentro del intervalo de $0.30 \pm 0.25 \text{ m}^{-3}$, de manera más preferible $0.30 \pm 0.20 \text{ m}^{-3}$, de manera aún más preferible $0.30 \pm 0.15 \text{ m}^{-3}$, de manera mucho más preferible $0.30 \pm 0.10 \text{ m}^{-3}$, y en particular $0.30 \pm 0.05 \text{ m}^{-3}$. En otra modalidad preferida, la relación $C_{\text{max}}/\text{dosis}$ está dentro del intervalo de $0.40 \pm 0.35 \text{ m}^{-3}$, de manera más preferible $0.40 \pm 0.30 \text{ m}^{-3}$, de manera aún más preferible $0.40 \pm 0.25 \text{ m}^{-3}$, de manera aún más preferible $0.40 \pm 0.20 \text{ m}^{-3}$, incluso de manera más preferible $0.40 \pm 0.15 \text{ m}^{-3}$, de manera mucho más preferible $0.40 \pm 0.10 \text{ m}^{-3}$ y en particular $0.40 \pm 0.05 \text{ m}^{-3}$. En otra modalidad preferida adicional, la relación $C_{\text{max}}/\text{dosis}$ está dentro del intervalo de $0.50 \pm 0.35 \text{ m}^{-3}$, de manera más preferible $0.50 \pm 0.30 \text{ m}^{-3}$, de manera aún más preferible $0.50 \pm 0.25 \text{ m}^{-3}$, de manera aún más preferible $0.50 \pm 0.20 \text{ m}^{-3}$, de manera incluso más preferida $0.50 \pm 0.15 \text{ m}^{-3}$, de manera mucho más preferida $0.50 \pm 0.10 \text{ m}^{-3}$, y en particular $0.50 \pm 0.05 \text{ m}^{-3}$. En otra modalidad preferida adicional, la relación $C_{\text{max}}/\text{dosis}$ está dentro del intervalo de $0.60 \pm 0.40 \text{ m}^{-3}$, de manera más preferible $0.60 \pm 0.30 \text{ m}^{-3}$, de manera aún más preferible $0.60 \pm 0.25 \text{ m}^{-3}$, de manera aún más preferible $0.60 \pm 0.20 \text{ m}^{-3}$, de manera mucho más preferida $0.60 \pm 0.15 \text{ m}^{-3}$, y en particular $0.60 \pm 0.10 \text{ m}^{-3}$. En otra modalidad preferida adicional, la relación $C_{\text{max}}/\text{dosis}$ está dentro del intervalo de $0.70 \pm 0.40 \text{ m}^{-3}$, de

000038

manera más preferible $0.70 \pm 0.35 \text{ m}^{-3}$, de manera aún más preferible $0.70 \pm 0.30 \text{ m}^{-3}$, de manera aún más preferible $0.70 \pm 0.25 \text{ m}^{-3}$, de manera incluso más preferida $0.70 \pm 0.20 \text{ m}^{-3}$, de manera mucho más preferida $0.70 \pm 0.15 \text{ m}^{-3}$, y en particular $0.70 \pm 0.10 \text{ m}^{-3}$. En una modalidad preferida, la relación $C_{\text{max}}/\text{dosis}$ está dentro del intervalo de $0.80 \pm 0.70 \text{ m}^{-3}$, de manera más preferible $0.80 \pm 0.60 \text{ m}^{-3}$, de manera aún más preferible $0.80 \pm 0.50 \text{ m}^{-3}$, de manera aún más preferible $0.80 \pm 0.40 \text{ m}^{-3}$, de manera incluso más preferida $0.80 \pm 0.30 \text{ m}^{-3}$, de manera mucho más preferida $0.80 \pm 0.20 \text{ m}^{-3}$, y en particular $0.80 \pm 0.10 \text{ m}^{-3}$. En otra modalidad preferida, la relación $C_{\text{max}}/\text{dosis}$ está dentro del intervalo de $0.90 \pm 0.70 \text{ m}^{-3}$, de manera más preferible $0.90 \pm 0.60 \text{ m}^{-3}$, de manera aún más preferible $0.90 \pm 0.50 \text{ m}^{-3}$, de manera aún más preferible $0.90 \pm 0.40 \text{ m}^{-3}$, de manera incluso más preferida $0.90 \pm 0.30 \text{ m}^{-3}$, de manera mucho más preferida $0.90 \pm 0.20 \text{ m}^{-3}$, y en particular $0.90 \pm 0.10 \text{ m}^{-3}$. En otra modalidad preferida adicional, la relación $C_{\text{max}}/\text{dosis}$ está dentro del intervalo de $1.00 \pm 0.70 \text{ m}^{-3}$, de manera más preferible $1.00 \pm 0.60 \text{ m}^{-3}$, de manera aún más preferible $1.00 \pm 0.50 \text{ m}^{-3}$, de manera aún más preferible $1.00 \pm 0.40 \text{ m}^{-3}$, de manera incluso más preferida $1.00 \pm 0.30 \text{ m}^{-3}$, de manera mucho más preferida $1.00 \pm 0.20 \text{ m}^{-3}$, y en particular $1.00 \pm 0.10 \text{ m}^{-3}$. En otra modalidad preferida, la relación $C_{\text{max}}/\text{dosis}$ está dentro del intervalo de $1.10 \pm 0.70 \text{ m}^{-3}$, de manera más preferible $1.10 \pm 0.60 \text{ m}^{-3}$, de manera aún más preferible $1.10 \pm 0.50 \text{ m}^{-3}$, de manera incluso más preferida $1.10 \pm 0.40 \text{ m}^{-3}$,

000039

de manera incluso más preferida $1.10 \pm 0.30 \text{ m}^{-3}$, de manera mucho más preferida $1.10 \pm 0.20 \text{ m}^{-3}$, y en particular $1.10 \pm 0.10 \text{ m}^{-3}$. En otra modalidad preferida adicional, la relación $C_{\text{max}}/\text{dosis}$ está dentro del intervalo de $1.20 \pm 1.05 \text{ m}^{-3}$, de manera más preferible $1.20 \pm 0.90 \text{ m}^{-3}$, de manera aún más preferible $1.20 \pm 0.75 \text{ m}^{-3}$, de manera aún más preferible $1.20 \pm 0.60 \text{ m}^{-3}$, incluso de manera más preferible $1.20 \pm 0.45 \text{ m}^{-3}$ y de manera mucho más preferible $1.20 \pm 0.30 \text{ m}^{-3}$ y en particular $1.20 \pm 0.15 \text{ m}^{-3}$.

En una modalidad preferida, la concentración más alta en plasma de agente farmacológicamente activo alcanzada en el quinto día de un periodo de 5 días de una administración de la forma de dosificación farmacéutica de una vez al día es más alta que la concentración más alta en plasma alcanzada en el primer y /o en el segundo y / o en el tercer y / o cuarto día de dicho periodo.

En una modalidad preferida, la concentración media diaria de agente farmacológicamente activo en plasma aumenta constantemente durante los 5 primeros días de un periodo de administración de por lo menos 5 días con una administración de la forma de dosificación farmacéutica de una vez al día.

Preferiblemente, la concentración en plasma del agente farmacológicamente activo medida 10 días después de una administración única de la forma de dosificación es por lo menos 0.5 pg / mL , de manera más preferible por lo menos 1.0 pg / mL , de manera aún más preferible 1.25 pg / mL , de manera aún más preferible por lo menos 1.5 pg / mL , de manera mucho más preferida por lo menos 1.75 pg / mL , y en particular por lo menos 2.0 pg / mL .

000040

Preferiblemente, la concentración en plasma del agente farmacológicamente activo medida 10 días libres de tratamiento después de una administración única de la forma de dosificación farmacéutica durante al menos 5 días consecutivos es por lo menos 0.5 pg / mL, de manera más preferible por lo menos 1.0 pg / mL, de manera aún más preferible 1.25 pg / mL, de manera aún más preferible por lo menos 1.5 pg / mL, de manera mucho más preferida por lo menos 1.75 pg / mL, y en particular por lo menos 2.0 pg / mL.

De acuerdo con la invención, el parámetro farmacocinético $t_{\max}$ está dentro del intervalo de 0.5 a 16 horas. Preferiblemente, $t_{\max}$ está dentro del intervalo de 1 a 12 horas, y en particular dentro del intervalo de 2 a 10 horas.

En una modalidad preferida, $t_{\max}$ está dentro del intervalo de 4 ± 3.5 h, de manera más preferible 4 ± 3 h, de manera aún más preferible 4 ± 2.5 h, de manera aún más preferible 4 ± 2 h, incluso de manera más preferible 4 ± 1.5 h, de manera mucho más preferida 4 ± 1 h, y en particular 4 ± 0.5 h. En otra modalidad preferida, $t_{\max}$ está dentro del intervalo de 5 ± 3.5 h, de manera más preferible 5 ± 3 h, de manera aún más preferible 5 ± 2.5 h, de manera aún más preferible 5 ± 2 h, incluso de manera más preferible 5 ± 1.5 h, de manera mucho más preferida 5 ± 1 h, y en particular 5 ± 0.5 h. En otra modalidad preferida adicional, $t_{\max}$ está dentro del intervalo de 6 ± 4 h, de manera más preferible 6 ± 3 h, de manera aún más preferible 6 ± 2.5 h, de manera aún más preferible 6 ± 2 h, incluso de manera más preferible 6 ± 1.5 h, de manera mucho más preferida 6 ± 1 h, y en

000041

particular 6 ± 0.5 h. En otra modalidad preferida adicional, $t_{\max}$ está dentro del intervalo de 7 ± 6 h, de manera más preferible 7 ± 5 h, de manera aún más preferible 7 ± 4 h, de manera aún más preferible 7 ± 4 h, incluso de manera más preferible 7 ± 2 h, de manera mucho más preferida 7 ± 1 h, y en particular 7 ± 0.5 h. En otra modalidad preferida adicional, $t_{\max}$ está dentro del intervalo de 8 ± 7 h, de manera más preferible 8 ± 6 h, de manera aún más preferible 8 ± 5 h, de manera aún más preferible 8 ± 4 h, incluso de manera más preferible 8 ± 3 h, de manera mucho más preferida 8 ± 2 h, y en particular 8 ± 1 h. En otra modalidad preferida adicional, $t_{\max}$ está dentro del intervalo 12 ± 3 h, de manera más preferible 12 ± 2 h, y de manera aún más preferible 12 ± 1 h.

Preferiblemente la relación AUC_{0-t}/dosis está dentro del intervalo de 0.3 a 20 h/m^3 , de manera más preferible dentro del intervalo de 0.4 a 18 h/m^3 , de manera aún más preferible dentro del intervalo de 0.5 a 16.5 h/m^3 y de manera mucho más preferible dentro del intervalo de 0.55 a 12.5 h/m^3 . En una modalidad preferida, la relación AUC_{0-t}/dosis está dentro del intervalo de $3 \pm 2.5 \text{ h/m}^3$, de manera más preferible $3 \pm 2 \text{ h/m}^3$, de manera aún más preferible $3 \pm 1.5 \text{ h/m}^3$, de manera aún más preferible $3 \pm 1 \text{ h/m}^3$, incluso de manera más preferible $3 \pm 0.75 \text{ h/m}^3$, de manera mucho más preferible $3 \pm 0.5 \text{ h/m}^3$, y en particular $3 \pm 0.25 \text{ h/m}^3$. En otra modalidad preferida, la relación AUC_{0-t}/dosis está dentro del intervalo de $6 \pm 5 \text{ h/m}^3$, de manera más preferible $6 \pm 4 \text{ h/m}^3$, de manera aún más preferible $6 \pm 3 \text{ h/m}^3$, de manera aún más preferible $6 \pm 2 \text{ h/m}^3$, incluso de manera más preferible $6 \pm 1.5 \text{ h/m}^3$, de manera

000042

mucho más preferible $6 \pm 1 \text{ h/m}^3$, y en particular $6 \pm 0.5 \text{ h/m}^3$. En otra modalidad preferida adicional, la relación $\text{AUC}_{0-t}/\text{dosis}$ está dentro del intervalo de $7.5 \pm 7/\text{h}^3$, de manera más preferible

$7.5 \pm 6 \text{ h/m}^3$, de manera aún más preferible $7.5 \pm 5 \text{ h/m}^3$, de manera aún más preferible $7.5 \pm 4 \text{ h/m}^3$, incluso de manera más preferible $7.5 \pm 3 \text{ h/m}^3$, de manera mucho más preferible $7.5 \pm 2 \text{ h/m}^3$, y en particular $7.5 \pm 1 \text{ h/m}^3$. En otra modalidad preferida adicional, la relación $\text{AUC}_{0-t}/\text{dosis}$ está dentro del intervalo de $9 \pm 8 \text{ h/m}^3$, de manera más preferible $9 \pm 7 \text{ h/m}^3$, de manera aún más preferible $9 \pm 5 \text{ h/m}^3$, de manera aún más preferible $9 \pm 4 \text{ h/m}^3$, incluso de manera más preferible $9 \pm 3 \text{ h/m}^3$, de manera mucho más preferible $9 \pm 2 \text{ h/m}^3$, y en particular $9 \pm 1 \text{ h/m}^3$. En otra modalidad preferida, la relación $\text{AUC}_{0-72\text{h}}/\text{dosis}$ está dentro del intervalo de $10 \pm 7 \text{ h/m}^3$, de manera más preferible $10 \pm 6 \text{ h/m}^3$, de manera aún más preferible

$10 \pm 5 \text{ h/m}^3$, de manera aún más preferible $10 \pm 4 \text{ h/m}^3$, incluso de manera más preferible $10 \pm 3 \text{ h/m}^3$, de manera mucho más preferible $10 \pm 2 \text{ h/m}^3$, y en particular $10 \pm 1 \text{ h/m}^3$.

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

Preferiblemente la relación $\text{AUC}_{0-72\text{h}}/\text{dosis}$ está dentro del intervalo de 0.3 a 20 h/m^3 , de manera más preferible dentro del intervalo de 0.4 a 18 h/m^3 , de manera

000043

aún más preferible dentro del intervalo de 0.5 a 16.5 h/m³ y de manera mucho más preferible dentro del intervalo de 0.55 a 12.5 h/m³. En una modalidad preferida, la relación AUC_{0-72h}/dosis está dentro del intervalo de 3 ± 2.5 h/m³, de manera más preferible 3 ± 2 h/m³, de manera aún más preferible 3 ± 1.5 h/m³, de manera aún más preferible 3 ± 1 h/m³, incluso de manera más preferible 3 ± 0.75 h/m³, de manera mucho más preferible 3 ± 0.5 h/m³, y en particular 3 ± 0.25 h/m³. En otra modalidad preferida, la relación AUC_{0-72h}/dosis está dentro del intervalo de 6 ± 5 h/m³, de manera más preferible 6 ± 4 h/m³, de manera aún más preferible 6 ± 3 h/m³, de manera aún más preferible 6 ± 2 h/m³, incluso de manera más preferible 6 ± 1.5 h/m³, de manera mucho más preferible 6 ± 1 h/m³, y en particular 6 ± 0.5 h/m³. En otra modalidad preferida adicional, la relación AUC_{0-72h}/dosis está dentro del intervalo de 7.5 ± 7/h³, de manera más preferible 7.5 ± 6 h/m³, de manera aún más preferible 7.5 ± 5 h/m³, de manera aún más preferible 7.5 ± 4 h/m³, incluso de manera más preferible 7.5 ± 3 h/m³, de manera mucho más preferible 7.5 ± 2 h/m³, y en particular 7.5 ± 1 h/m³. En otra modalidad preferida adicional, la relación AUC_{0-72h}/dosis está dentro del intervalo de 9 ± 8 h/m³, de manera más preferible 9 ± 7 h/m³, de manera aún más preferible 9 ± 5 h/m³, de manera aún más preferible 9 ± 4 h/m³, incluso de manera más preferible 9 ± 3 h/m³, de manera mucho más preferible 9 ± 2 h/m³, y en particular 9 ± 1 h/m³.

En una modalidad preferida, AUC₀₋₇₂ está dentro del intervalo de 2800 ± 2500 h·pg/mL, de manera más preferible 2800 ± 2250 h·pg/mL, de manera aún más preferible 2800 ± 2000 h·pg/mL, de manera aún más preferible

000044

2800 $\pm$ 1750 h·pg/mL, de manera incluso más preferible
2800 $\pm$ 1500 h·pg/mL, de manera mucho más preferible
2800 $\pm$ 1000 h·pg/mL, y en particular 2800 $\pm$ 500 h·pg/mL.

En una modalidad preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es administrada una vez al día incluyendo una fase inicial, durante la cual el perfil de la concentración en plasma con el tiempo cambia substancialmente día a día, y una fase de estado estable, durante la cual el perfil de la concentración en plasma con el tiempo no cambia substancialmente día a día. A este respecto, durante la fase de estado estable el perfil de la concentración en plasma con el tiempo puede todavía cambiar durante un día, es decir la concentración en plasma medida por ejemplo 1 hora después de la administración puede diferir substancialmente de la concentración en plasma medida por ejemplo 2, 3, 4, 6, 12 o 20 horas después de la misma administración en el mismo día. No obstante, durante la fase de estado estable, la concentración en plasma medida X horas después de la administración en el día N no difiere substancialmente de la concentración en plasma medida X horas después de la siguiente administración en el siguiente día N+1. Preferiblemente, la fase inicial dura 1, 2, 3, 4 o 5 días consecutivos hasta que comienza la fase de estado estable. En una modalidad preferida, durante la fase de estado estable, la forma de dosificación farmacológica proporciona y mantiene después de una administración una vez al día concentraciones farmacológicamente efectivas del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) por lo menos 12 horas, de manera más preferible por lo menos 18 horas, más preferiblemente por lo menos 20

. 000045

horas, de manera aún más preferible por lo menos 22 horas, y en particular 24 horas de por lo menos 25 pg / mL, por lo menos 30 pg / mL, o por lo menos 35 pg / mL, de manera más preferible por lo menos 40 pg / mL, por lo menos 45 pg / mL, o por lo menos 50 pg / mL, de manera aún más preferible por lo menos 60 pg / mL, por lo menos 70 pg / mL, o por lo menos 80 pg / mL, de manera aún más preferible por lo menos 90 pg / mL, por lo menos 100 pg / mL, o por lo menos 110 pg / mL, incluso de manera aún más preferible por lo menos 120 pg / mL, por lo menos 130 pg / mL, o por lo menos 140 pg / mL, de manera mucho más preferible por lo menos 150 pg / mL, por lo menos 160 pg / mL, o por lo menos 170 pg / mL, y en particular por lo menos 180 pg / mL, por lo menos 190 pg / mL, o por lo menos 200 pg / mL. En otra modalidad preferida, durante la fase de estado estable, la relación de la concentración máxima en plasma $C_{\max}$ a la concentración en plasma medida 3 h después de la administración C_{3h} , es decir $C_{\max}/C_{3h}$ no es mayor que 3.9, no mayor que 3.8, o no mayor que 3.7, preferiblemente no mayor que 3.6, no mayor que 3.5, no mayor que 3.4, de manera más preferible no mayor que 3.3, no mayor que 3.2, o no mayor que 3.1, de manera aún más preferible no mayor que 3.0, no mayor que 2.9, o no mayor que 2.8, de manera aún más preferible no mayor que 2.7, no mayor que 2.6, o no mayor que 2.5, incluso de manera más preferible no mayor que 2.4, no mayor que 2.3, o no mayor que 2.2, de manera mucho más preferida no mayor que 2.1, no mayor que 2.0, o no mayor que 1.9, y en particular no mayor que 1.8, no mayor que 1.7, o no mayor que 1.6.

En una modalidad preferida, la forma de

000046

dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es monolítica.

En otra modalidad preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende un núcleo que está rodeado por un recubrimiento o por un material encapsulante. En una modalidad preferida, el núcleo es líquido y el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está dispersado, preferiblemente disuelto en el líquido.

En una modalidad 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 suministro de medicamento emulsificantes propios (micro), soluciones sólidas, nanopartículas, complejos de ciclodextrina, liposomas, micelas, estados micronizados y/o amorfos.

En términos generales, las opciones para formulación de medicamentos poco hidrosolubles incluyen sólido cristalino, amorfo y formulaciones lipídicas.

La velocidad de disolución del agente farmacológicamente activo a partir de formulaciones cristalinas se puede incrementar por reducción del tamaño de partícula, con lo que se incrementa el área superficial para disolución, por ejemplo, mediante micronización convencional del agente farmacológicamente activo a tamaños de partícula de aproximadamente 2-5 μm . En algunos casos, esto no es suficiente y se aplica tecnología de nanocristales. Los nanocristales muestran un tamaño de partícula de 100-250 nm, los cuales se pueden obtener mediante molino de bolas o tecnología de gas denso.

000047

Las soluciones sólidas proporcionan el agente farmacológicamente activo en un estado amorfo inmovilizado en un polímero. Las soluciones amorfas pueden contener tensioactivos y polímeros, por lo que proporciona tensioactividad durante la dispersión ante el contacto con agua. Se pueden formar soluciones sólidas utilizando una diversidad de tecnologías tales como secado por aspersión y extrusión por fundido.

Las formulaciones lipídicas que muestran características diferentes se pueden utilizar para dispersar y formular soluciones micelares que incluyen soluciones simples y sistemas de suministro de medicamento autoemulsificante (SEDDS). Dependiendo de los excipientes, algunos requieren digestión (por ejemplo líquidos oleosos simples), otros se pueden absorber fácilmente sin digestión. Los últimos se han clasificado de acuerdo con el sistema de clasificación de formulaciones lipídicas (LFCS) como sigue:

Excipientes en la formulación	Contenido de la formulación (% en peso)				
	Tipo I	Tipo II	Tipo IIIA	Tipo IIIB	Tipo IV
Aceite: triglicéridos o monoglicéridos y diglicéridos mixtos	100	40-80	40-80	< 20	--
Tensioactivos insolubles en agua (HLB < 12)	--	20-60	--	--	0-20
Tensioactivos hidrosolubles (HLB > 12)	--	--	20-40	20-50	30-80
Cosolvente hidrofílico	--	--	0-40	20-50	0-50

Otra opción es la formación de complejos de ciclodextrina en los cuales el agente farmacológicamente activo en la cavidad de la ciclodextrina de esta manera está molecularmente presente 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

000048

propiedades fisicoquímicas del tamaño del agente farmacológicamente activo.

En una modalidad preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se puede considerar como un sistema de suministro de medicamento autoemulsificante (SEDDS).

Para ese propósito, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) preferiblemente se incrusta en una formulación autoemulsificante. Un sistema de suministro de medicamento denominado autoemulsificante (SEDDS) es un sistema de suministro de medicamento que utiliza una emulsión que se obtiene por medios químicos más que mecánicos. Es decir, mediante una propiedad intrínseca de la formulación de medicamento, en vez de por un mezclado y manejo especiales. La formulación se diluye en un medio acuoso y resulta en una emulsión. En el caso en que el tamaño de gotita promedio sea menor que o igual a 50 mm, el sistema de suministro de medicamento autoemulsificante se denomina como un sistema de suministro de medicamento auto-microemulsificante (SMEDDS). De acuerdo con el sistema de clasificación de formulación de lípidos, estas formulaciones típicamente se asignan al grupo de formulaciones tipo III.

Un subgrupo preferido de los SEDDS son las formulaciones oleosas autoemulsificantes (SEOF). Las SEOF típicamente comprenden un aceite natural o sintético, un tensioactivo y un solvente hidrofílico y algunas veces cosolventes. La característica principal de los SEOF es su capacidad para formar emulsiones aceite en agua finas o microemulsiones mediante agitación ligera seguido por dilución por fases acuosas. Estas formulaciones pueden

000049

dispersarse en el lumen gastrointestinal para formar microemulsiones de emulsiones finas, cuando se diluyen con fluidos gastrointestinales.

En otra modalidad preferida, la forma de dosificación farmacéutica contiene al agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en forma de una solución sólida, es decir, dispersada molecularmente en una matriz sólida. La solución sólida preferiblemente comprende al agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en una forma dispersa molecular y una matriz de polímero amorfo que tiene una superficie específica relativamente grande. El agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) preferiblemente está presente en una forma dispersa molecular, es decir, el compuesto está verdaderamente disuelto y se dispersa uniformemente en la solución solidificada. El tamaño de partícula del compuesto no es ni microcristalino ni cristalino fino. El tamaño de partícula típico preferiblemente es de 0.1-1 nm.

En otra modalidad 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 preferiblemente menor de 1 μm . El agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) es preferiblemente mezclado con dichas nanopartículas y por lo tanto absorbidas a la superficie de las partículas. Las nanopartículas son preferiblemente seleccionadas de nanopartículas orgánicas y nanopartículas inorgánicas.

Las nanopartículas orgánicas preferiblemente

000050

contienen proteínas pequeñas las cuales están presentes como un conjunto o un aglomerado de proteínas pequeñas, oligopéptidos o lípidos.

Las nanopartículas inorgánicas preferiblemente contienen silicatos cristalinos. Estos silicatos son de origen mineral o silicatos artificiales como metalosilicatos (por ejemplo zeolitas). En una modalidad preferida, las nanopartículas se modifican de manera que presentan una carga electrostática. Las nanopartículas preferiblemente son silicatos molidos de manera ultrafina y el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) preferiblemente se une a la superficie microporosa de las nanopartículas.

La formación de nanopartículas se conoce por las personas expertas en el ámbito. Un método es producir nanopartículas coloidales como portadores para liberación de medicamento oral por aspersión del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) bajo presión a una temperatura definida, junto con un material portador adecuado como protamina, a través de chorros, los cuales están equipados con coladores perforados, en torres fuertemente enfriadas. El resultado del enfriamiento rápido es una fase amorfa que consiste de nanopartículas. Otro método es combinar el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) con macromoléculas adecuadas en solución. Al agregar compuestos hidrofóbicos, las moléculas de solvente se separan de la solución y se produce la desolvatación. Por esta razón, la formación de partículas muy pequeñas se lleva a cabo, en donde el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general

000051

(I) se integra. Para el endurecimiento de las nanopartículas formadas se puede agregar un reticulante a la solución.

Para producir, por ejemplo, una nanopartícula lipídica sólida, el método de homogeneización a alta presión y el enfriamiento por aspersión subsecuente se pueden utilizar. Preferiblemente, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se disuelve en un solvente adecuado o en forma sub-micropartículas. Si es aplicable, se pueden agregar a la solución un vehículo lipídico y un tensioactivo. Finalmente se pueden añadir finos materiales de relleno como fase externa así como fluidizantes y tensioactivos adicionales para llenar la formulación obtenida en, por ejemplo, cápsulas tales como cápsulas de gelatina dura.

En otra modalidad preferida adicional, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se proporciona como complejos (de inclusión) de ciclodextrina.

Las ciclodextrinas están constituidas por moléculas de azúcar que forman un anillo y que típicamente comprenden 5 o más unidades α -D-glucopiranosido las cuales están unidas vía una 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 una α -ciclodextrina. Una molécula de anillo de azúcar de siete miembros se denomina β -ciclodextrina y una molécula de anillo de azúcar de ocho miembros se denomina γ -ciclodextrina. La forma de estos compuestos es un toroide con las aberturas más grande y la más pequeña expuestas al solvente. Debido a esta formación, la parte interna del toroide no es hidrofóbica sino

000052

considerablemente menos hidrofílica que el ambiente acuoso y por lo tanto es capaz de albergar moléculas hidrofóbicas. La parte externa del toroide es suficientemente hidrofílica para volver a las ciclodextrinas hidrosolubles.

La inclusión del ingrediente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en ciclodextrinas modifica en gran medida las propiedades físicas y químicas. En la mayor parte de los casos, el mecanismo de degradación controlada de los complejos y la liberación de medicamento resultante se basa en cambio de pH de las soluciones acuosas, lo que genera la rotura de enlaces de hidrógeno o iónicos entre las ciclodextrinas y las moléculas incluidas. Los medios alternativos para la ruptura de los complejos aprovechan el calentamiento o la acción de las enzimas capaces de romper enlaces α -1-4 entre α -D-glucopiranosidos.

En otra modalidad preferida, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se proporciona en forma de liposomas. Un liposoma preferiblemente está constituido de fosfolípidos y preferiblemente es de forma esférica. La cubierta de esta forma preferiblemente es de una estructural laminar o de bicapas. Otro tipo de distribución de fosfolípidos es como una monocapa.

Los fosfolípidos comprenden moléculas con un carácter anfifílico, es decir, las moléculas tienen una parte hidrofóbica (lipofílica) y una hidrofílica (lipofóbica). En presencia de agua, la parte hidrofílica es atraída al agua y forma una superficie orientada hacia el agua mientras que la parte hidrofóbica es repelida por el agua y forma una

000053

superficie alejándose del agua. Por lo tanto, las moléculas anfifílicas se distribuyen así mismas en uno de los tipos mencionados.

Las estructuras de bicapa preferiblemente se distribuyen en una forma esférica en donde la parte interna se rellena con una solución acuosa. Este tipo se denomina "liposoma". Las partes hidrofóbicas de las moléculas una orientada hacia la otra en la parte media de la capa y las partes hidrofílicas de las moléculas orientadas hacia las moléculas de agua fuera del liposoma. La solución acuosa dentro del liposoma es la misma que en el exterior del liposoma. Los ingredientes dispersos en esta solución acuosa, por ejemplo, los agentes farmacológicamente activos de acuerdo con la fórmula general (I), de esta manera están dentro del liposoma. Un diámetro típico de los liposomas está entre 25 nm y 1 μ m. Los más pequeños (25 nm - 200 nm) se elaboran de una bicapa única mientras que los más grandes (200 nm - 1 μ m) comprenden más cubiertas de bicapa una encima de la otra.

Las estructuras de monocapa también se distribuyen en formas esféricas. Debido al carácter anfifílico de las moléculas y a la forma esférica de las estructuras de monocapa, la parte interna de las estructuras esféricas se rellena con/se conforma por las partes hidrofóbicas de las moléculas. Estos tipos se denominan micelas. No hay solvente dentro de la estructura. En una modalidad preferida, las partes internas de las micelas contienen los agentes farmacológicamente activos de acuerdo con la fórmula general (I).

En otra modalidad preferida, el agente

000054

farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se proporciona en un estado micronizado. Por medio de la técnica de micronización, las partículas del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) con un diámetro a escala de nanómetro se pueden preparar. Las partículas tienen una relación grande de superficies respecto a volumen.

El molido y triturado es un método útil para obtener partículas a escala de nanómetros. Las sofisticadas técnicas para la micronización incluyen RESS (expansión rápida de soluciones supercríticas), SAS (antisolvente supercrítico) y las PGSS (partículas de soluciones saturadas de gas).

El método de RESS utiliza un fluido supercrítico en el que el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se disuelve bajo presión y temperatura elevadas por lo que proporciona una fase supercrítica homogénea. Después de expandir la solución a través de una boquilla, se forman partículas pequeñas. Debido a la expansión al final de la boquilla, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) disuelto precipita como cristales y encierra cantidades pequeñas del solvente. El solvente cambia del estado de fluido supercrítico al estado normal, preferida la fase gaseosa y descompone los cristales desde el interior hacia fuera. De esta manera y debido al hecho de que los cristales chocan entre sí, se forman partículas con un diámetro a escala de nanómetros.

En el método SAS, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) se disuelve en

000055

un solvente preferiblemente orgánico. Se agrega un fluido supercrítico a la solución bajo presión y de esta manera es impulsada también para disolverse en el solvente. En consecuencia, el volumen del sistema completo se incrementa en la solubilidad del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) disminuye. Debido a esta solubilidad disminuida, 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 en el fundido un fluido supercrítico. Debido a la expansión a través de una boquilla, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) precipita y forma partículas a escala de nanómetros.

En una modalidad 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, succinato de d- α -tocoferol polietilenglicol 1000, polysorbate 20, polysorbate 80, Solutol® HS 15, monooleato de sorbitán, poloxamer 407, Labrafil® M-1944CS, Labrafil® M-2125CS, Labrasol®, Gelucire® 44/14, Softigen® 767 y ésteres de ácido mono-graso y di-graso de PEG 300, 400 ó 1750); y/o

- un tensioactivo aniónico tal como laurilsulfato de sodio (dodecilsulfato de sodio, por ejemplo Texapon® K12), cetilsulfato de sodio (por ejemplo Lanette E®), cetilestearilsulfato de sodio, estearilsulfato de sodio,

000056

dioctilsulfosuccinato de sodio (docusato de sodio); 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 cacahuate, aceite de menta piperita, aceite de girasol, aceite de ajonjolí, aceite de frijol de soya, aceites vegetales hidrogenados, aceite de frijol de soya 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- α -tocoferol, ácido oleico, monoglicéridos y diglicéridos de cadena media); y/o

- una ciclodextrina (por ejemplo α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina y sulfobutiléter- β -ciclodextrina); y/o

- un fosfolípido (por ejemplo fosfatidilcolina de soya hidrogenado, diestearoilfosfatidilglicerol, L- α -dimiristoilfosfatidilcolina y L- α -dimiristoilfosfatidilglicerol).

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

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

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

Preferiblemente, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está distribuido

000057

de manera homogénea en una 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 tiene un volumen de 1.0 mm^3 cada uno, se desvía uno del otro preferiblemente en no más de $\pm 10\%$, de manera más preferible no más de $\pm 7.5\%$, de manera aún más preferible no más de $\pm 5.0\%$, y de manera mucho más preferible no más de $\pm 2.5\%$ y en particular no más de $\pm 1.0\%$. Cuando la forma de dosificación farmacéutica es encapsulada o recubierta con una película, los dos segmentos de la forma de dosificación farmacéutica que tienen un volumen de 1.0 mm^3 cada uno son preferiblemente segmentos de núcleo, es decir, no contienen ningún medio encapsulante o recubrimiento de película, respectivamente.

Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está caracterizada por una distribución de densidad comparativamente homogénea. Preferiblemente, las densidades de los dos segmentos de la forma de dosificación farmacéutica que tienen un volumen de 1.0 mm^3 cada uno, se desvían uno del otro en no más de $\pm 10\%$, de manera más preferible no más de $\pm 7.5\%$, de manera aún más preferible no más de $\pm 5.0\%$, de manera mucho más preferible no más de $\pm 2.5\%$ y en particular no más de $\pm 1.0\%$. Cuando la forma de dosificación farmacéutica está encapsulada, los dos segmentos de la forma de dosificación farmacéutica que tienen un volumen de 1.0 mm^3 son cada uno preferiblemente segmentos del núcleo, es decir, no contienen ningún medio encapsulante o recubrimiento de película.

En una modalidad preferida, la forma de

000058

dosificación farmacéutica contiene además un tensioactivo. Preferiblemente, el tensioactivo está contenido en una matriz en la cual el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está disperso, preferiblemente de modo molecular.

En una modalidad preferida, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) y el tensioactivo están distribuidos de manera homogénea e íntima en una matriz de manera que la matriz no contiene segmento alguno en donde ya sea el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) esté presente en ausencia del tensioactivo o en donde el tensioactivo está presente en ausencia del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I).

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

En una modalidad preferida, el tensioactivo actúa como un emulsificante O/W. En otra modalidad preferida, el tensioactivo actúa como un emulsificante W/O.

Preferiblemente, la forma de dosificación farmacéutica contiene un tensioactivo que tiene un balance hidrofílico-lipofílico (HLB) de por lo menos 10 o por lo menos 11. De manera más preferible, el balance hidrofílico-lipofílico (HLB) es de por lo menos 12 o por lo menos 13. De manera mucho más preferible, el balance hidrofílico-lipofílico (HLB) varía entre 14 y 16.

Preferiblemente, el balance hidrofílico-lipofílico (HLB) del tensioactivo es como máximo 30, de manera más

000059

preferible como máximo 28, de manera aún más preferible como máximo 26, de manera aún más preferible como máximo 24, incluso de manera más preferible como máximo 22, de manera mucho más preferible como máximo 20 y en particular como máximo 18.

En otra modalidad preferida, el balance hidrofílico-lipofílico (HLB) del tensioactivo es por lo menos 27, de manera más preferible por lo menos 29, de manera aún más preferible por lo menos 31, de manera aún más preferible por lo menos 33, incluso de manera más preferible por lo menos 35, de manera mucho más preferible por lo menos 37 y en particular por lo menos 39.

En una modalidad preferida, el valor HLB del tensioactivo está dentro del intervalo de 10 ± 3.5 , de manera más preferible 10 ± 3 , de manera aún más preferible 10 ± 2.5 , de manera aún más preferible 10 ± 2 , incluso de manera más preferible 10 ± 1.5 , de manera mucho más preferible 10 ± 1 , y en particular 10 ± 0.5 . En otra modalidad preferida, el valor HLB del tensioactivo está dentro del intervalo de 12 ± 3.5 , de manera más preferible 12 ± 3 , de manera aún más preferible 12 ± 2.5 , de manera aún más preferible 12 ± 2 , incluso de manera más preferible 12 ± 1.5 , de manera mucho más preferible 12 ± 1 , y en particular 12 ± 0.5 . En otra modalidad preferida adicional, el valor HLB del tensioactivo está dentro del intervalo de 14 ± 3.5 , de manera más preferible 14 ± 3 , de manera aún más preferible 14 ± 2.5 , de manera aún más preferible 14 ± 2 , incluso de manera más preferible 14 ± 1.5 , de manera mucho más preferible 14 ± 1 , y en particular 14 ± 0.5 . En otra modalidad preferida, el valor HLB del tensioactivo está dentro del intervalo de 15 ± 3.5 ,

000060

de manera más preferible 15 ± 3 , de manera aún más preferible 15 ± 2.5 , de manera aún más preferible 15 ± 2 , incluso de manera más preferible 15 ± 1.5 , de manera mucho más preferible 15 ± 1 , y en particular 15 ± 0.5 . En otra modalidad preferida adicional, el valor HLB del tensioactivo está dentro del intervalo de 16 ± 3.5 , de manera más preferible 16 ± 3 , de manera aún más preferible 16 ± 2.5 , de manera aún más preferible 16 ± 2 , incluso de manera más preferible 16 ± 1.5 , de manera mucho más preferible 16 ± 1 , y en particular 16 ± 0.5 . En otra modalidad preferida, el valor HLB del tensioactivo está dentro del intervalo de 18 ± 3.5 , de manera más preferible 18 ± 3 , de manera aún más preferible 18 ± 2.5 , de manera aún más preferible 18 ± 2 , incluso de manera más preferible 18 ± 1.5 , de manera mucho más preferible 18 ± 1 , y en particular 18 ± 0.5 .

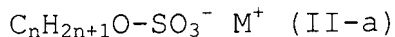
El tensioactivo puede ser iónico, anfotérico o no iónico.

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

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

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

000061



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

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

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

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;

esteroles, tales como colesterol;

ésteres de ácido graso parcial de sorbitan tal como monolaurato de sorbitan, monopalmotato de sorbitan, monoestearato de sorbitan, triestearato de sorbitan, monooleato de sorbitan, sesquioleato de sorbitan y triolato de sorbitan;

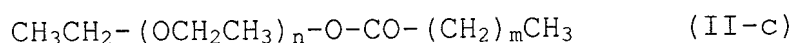
ésteres de ácido graso parcial de polioxietilensorbitan (ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitan), preferiblemente el monoéster de ácido graso de polioxietilensorbitan, un diéster de ácido graso de polioxietilensorbitan o un triéster de ácido graso de polioxietilensorbitan; por ejemplo ésteres mono, y tri-laurílico, palmitílico, estearílico y oleílico tales como el tipo conocido bajo el nombre "polysorbat" y disponible

000062

glicerolaurato de macrogol, glicerolococoato de macrogol, glicerolinoleato de macrogol, 20-glicerolmonoestearato de macrogol,

6-glicerolcaprilocaprato de macrogol, glicerololeato de macrogol; glicerolestearato de macrogol, glicerolhidroxiestearato de macrogol (por ejemplo, Cremophor® RH 40) y glicerolrizinoleato de macrogol (por ejemplo Cremophor® EL);

ésteres de ácido graso de polioxietileno, el ácido graso preferiblemente tiene de aproximadamente 8 a aproximadamente 18 átomos de carbono, por ejemplo oleato de macrogol, estearato de macrogol, 15-hidroxiestearato de macrogol, ésteres de polioxietileno de ácido 12-hidroxiesteárico tales como el tipo conocido y disponible comercialmente bajo el nombre comercial "Solutol HS 15"; preferiblemente de acuerdo con la fórmula general (II-c)



en donde n es un número entero de 6 a 500, preferiblemente de 7 a 250, de manera más preferible de 8 a 100, de manera aún más preferible 9 a 75, de manera aún más preferible 10 a 50, incluso de manera más preferible 11 a 30, de manera mucho más preferible 12 a 25 y en particular 13 a 20; y en donde m es un número entero de 6 a 28; de manera más preferible 6 a 26, de manera aún más preferible 8 a 24, de manera aún más preferible 10 a 22, incluso de manera más preferible 12 a 20, de manera mucho más preferible 14 a 18 y en particular 16;

éteres de alcohol graso de polioxietileno, por ejemplo cetilesteariléter de macrogol, lariléter de macrogol, oleiléter de macrogol, esteariléter de macrogol;

000084

copolímeros de bloque de polioxipropileno-polioxietileno (poloxameros);

ésteres de ácido graso de sacarosa; por ejemplo diestearato de sacarosa, dioleato de sacarosa, dipalmitato de sacarosa, monoestearato de sacarosa, monooleato de sacarosa, monopalmitato de sacarosa, monomiristato de sacarosa y monolaurato de sacarosa;

ésteres de ácido graso de poliglicerol, por ejemplo oleato de poliglicerol;

ésteres de polioxietileno de succinato de α -tocoferilo, por ejemplo PEG-1000-succinato de D- α -tocoferilo (TPGS);

glicéridos poliglucolizados tales como los tipos conocidos y disponibles comercialmente bajo 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 tal como los diversos tensioactivos líquidos conocidos y disponibles comercialmente bajo el nombre comercial "Cremophor"; y

ésteres de ácido graso parcial de alcoholes multifuncionales tales como ésteres de ácido graso de glicerol, por ejemplo ésteres mono y tri-laurílico, palmitílico, estearílico y oleílico, por ejemplo monoestearato de glicerol, monooleato de glicerol, por ejemplo monooleato 40 de glicerilo, conocido y disponible comercialmente bajo el nombre comercial "Peceol"; dibehenato de glicerol, diestearato de glicerol, monolinoleato de glicerol; monoestearato de etilenglicol, monopalmitoestearato de etilenglicol, y monoestearato de pentaeritritol.

En una modalidad preferida, la forma de

000055

dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende un tensioactivo o una mezcla de tensioactivos diferentes que se pueden obtener al esterificar ácidos grasos de 12 a 18 átomos de carbono saturados o insaturados, que opcionalmente presentan un grupo hidroxilo, con un polietilenglicol y opcionalmente glicerol; en donde el polietilenglicol preferiblemente comprende 10 a 40 unidades de óxido de etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); y/o

al esterificar triglicéridos de ácidos grasos de 12 a 18 átomos de carbono saturados o insaturados que presentan un grupo hidroxilo con óxido de etileno de manera que la porción de polietilenglicol está unida al grupo hidroxilo de los ácidos grasos de 12 a 18 átomos de carbono por medio de un enlace éter; en donde la porción de polietilenglicol preferiblemente comprende 30 a 50 unidades de óxido de etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$).

Preferiblemente, el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste de hidroxiesterato de macrogol, glicerilhidroxiestearato de macrogol y glicerilaurato de macrogol, en donde la porción macrogol preferiblemente comprende 15 a 45 unidades de óxido de etileno.

Los tensioactivos preferidos especialmente de esta clase que están contenidos en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención son tensioactivos no iónicos que tienen un balance hidrofílico-lipofílico (HLB) de por lo menos 10, en particular tensioactivos no iónicos que tienen un valor HLB de por lo menos 12, de manera más particular tensioactivos no iónicos que tienen un valor HLB dentro de 14 y 16. Los ejemplos de este tipo de tensioactivos son los tensioactivos incluidos antes "Tween® 80" y "Solutol®

000066

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 polioxietilen(20)sorbitan] es líquido a temperatura ambiente y tiene una viscosidad de 375-480 mPa. s y tiene un HLB de aproximadamente 15.

En otra modalidad preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene una mezcla de por lo menos un tensioactivo que tiene un valor HLB de por lo menos 10 (tensioactivo hidrofílico) y por lo menos un tensioactivo que tiene un valor HLB inferior a 10 (tensioactivo lipofílico). Por ejemplo, la forma de dosificación puede contener glicerolhidroxiestearato 40 de macrogol (por Cremophor® RH 40) como el componente tensioactivo hidrofílico y monooleato 40 de glicerilo (por ejemplo Peceol®) como el componente de tensioactivo lipofílico.

Preferiblemente, la proporción en peso relativa del tensioactivo que tiene un valor HLB de por lo menos 10 (tensioactivo hidrofílico) y el tensioactivo que tiene un valor HLB inferior a 10 (tensioactivo lipofílico) está dentro del intervalo de 15:1 a 1:20, de manera más preferible 10:1 a 1:15, de manera más preferible 8:1 a 1:12, de manera aún más preferible 6:1 a 1:10, incluso de manera más preferible 5:1 a 1:7, de manera mucho más preferible 4:1 a 1:4 y en particular 2:1 a 1:2.

En una modalidad preferida, el contenido del tensioactivo es de por lo menos 0.001% en peso o por lo menos

000067

0.005% en peso, de manera más preferible por lo menos 0.01% en peso o por lo menos 0.05% en peso, de manera aún más preferible por lo menos 0.1% en peso, por lo menos 0.2% en peso o por lo menos 0.3% en peso, de manera aún más preferible por lo menos 0.4% en peso, por lo menos 0.5% en peso o por lo menos 0.6% en peso y en particular por lo menos 0.7% en peso, por lo menos 0.8% en peso, por lo menos 0.9% en peso o por lo menos 1.0% en peso, en base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

En otra modalidad preferida, particularmente cuando la forma de dosificación farmacéutica contiene un núcleo encapsulado, el contenido del tensioactivo es de por lo menos 10% en peso, de manera más preferible por lo menos 15% en peso, de manera aún más preferible por lo menos 20% en peso, de manera aún más preferible por lo menos 25% en peso y en particular por lo menos 30% en peso, en base en el peso total de la composición que forma el núcleo. En una modalidad preferida, el contenido del tensioactivo varía preferiblemente de 0.1% en peso a 95% en peso, de manera más preferible de 1% en peso a 95% en peso, de manera aún más preferible de 5% en peso a 90% en peso, de manera aún más preferible de 10% en peso a 80% en peso, de manera mucho más preferible de 20% en peso a 70% en peso y en particular de 30% en peso a 75% en peso, en base en el peso total de la composición que forma el núcleo.

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

Preferiblemente, el medio encapsulante es una

000068

cápsula de gelatina suave o una cápsula de gelatina dura, en particular una cápsula de gelatina dura.

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

En una modalidad preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene una formulación autoemulsificante en la cual el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) preferiblemente está incrustado. De manera preferible, el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está dispersado molecularmente en los otros ingredientes del núcleo líquido. Para el propósito de la especificación "dispersado molecularmente en un núcleo líquido" por ejemplo en los otros ingredientes del núcleo líquido significa que una porción sustancial del contenido general 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 de agente farmacológicamente activo no cristalino de acuerdo con la fórmula general (I) es por lo menos 60% en peso, de manera más preferible por lo menos 65% en peso, de manera aún más preferible por lo menos 70% en peso, de manera aún más preferible por lo menos 75% en peso, incluso de manera más

000009

preferible por lo menos 80% en peso, y de manera mucho más preferible por lo menos 85% en peso, y en particular por lo menos 90% en peso, en base en el contenido total de agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I).

En una modalidad preferida, la formulación autoemulsificante contiene el tensioactivo y un aceite.

En otra modalidad preferida, la formulación autoemulsificante es una formulación oleosa autoemulsificante (SEOF) es decir, comprende el tensioactivo, el aceite y adicionalmente un solvente hidrofílico.

Para el propósito de la especificación, un aceite preferiblemente se considera como cualquier sustancia que es líquida a temperatura ambiente o que tiene un punto de fusión inferior a 70°C y es hidrofóbica pero soluble en solventes orgánicos.

Preferiblemente, el aceite es un éster de ácido graso de 12 a 18 átomos de carbono de un monoalcohol (por ejemplo, alcoholes alquílicos de 1 a 12 átomos de carbono), un éster de ácido graso de 12 a 18 átomos de carbono de un dialcohol (por ejemplo etilenglicol) o un éster de ácido graso de 12 a 18 átomos de carbono de un trialcohol (por ejemplo glicerol).

Preferiblemente, el aceite tiene un punto de fusión inferior a 60°C, de manera más preferible inferior a 55°C, de manera aún más preferible inferior a 50°C, de manera aún más preferible inferior a 45°C, incluso de manera más preferible inferior a 40°C, y de manera mucho más preferible inferior a 35°C, y en particular inferior a 30°C.

Preferiblemente, el aceite puro tiene una densidad

000070

dentro del intervalo de 0.94 ± 0.07 g/cm³, de manera más preferible 0.94 ± 0.06 g/cm³, de manera aún preferible 0.94 ± 0.05 g/cm³, de manera aún más preferible 0.94 ± 0.04 g/cm³, incluso de manera más preferible 0.94 ± 0.03 g/cm³, de manera mucho más preferible 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, de manera más preferible 30 ± 8 mPas, de manera aún más preferible 30 ± 7 mPas, de manera aún más preferible 30 ± 6 mPas, incluso de manera más preferible 30 ± 5 mPas, de manera mucho más preferible 30 ± 4 mPas, y en particular 30 ± 3 mPas.

En una modalidad preferida, el aceite se selecciona del grupo que consiste de

ácidos grasos saturados de 8 a 14 átomos de carbono, tales como ácido mirístico;

ácidos grasos insaturados de 8 a 18 átomos de carbono y sus ésteres, tales como ácido oleico y oleato de etilo;

mezclas de ácidos grasos saturados e insaturados de 8 a 18 átomos de carbono tal como aceite de frijol de soya y aceite de cacahuate; y

triglicéridos de ácidos grasos, preferiblemente de ácidos grasos de 6 a 12 átomos de carbono, de manera más preferible de ácidos grasos de 6 a 10 átomos de carbono tales como mezclas de triglicéridos caprílico/cáprico, de manera mucho más preferible triglicéridos de cadena media de acuerdo con

Ph. Eur. o USP, por ejemplo conocidos y disponibles

000071

comercialmente bajo los nombres comerciales "Captex 355" y Miglyol 812"; y

ésteres de ácido graso de propilenglicol tales como monocaprilato de propilenglicol (conocido y disponible comercialmente bajo los nombres comerciales "Capryol 90");

se prefieren especialmente los triglicéridos de cadena media de acuerdo con Ph. Eur. o USP tales como mezclas de triglicéridos caprílicos/cápricos.

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

En una modalidad preferida, la relación en peso relativa del tensioactivo respecto al aceite está dentro del intervalo desde 20:1 a 1:20, de manera más preferible 10:1 a 1:10, de manera aún más preferible 7.5:1 a 1.5, de maneras aún más preferible 7:1 a 1:1, de manera mucho más preferible 5:1 a 1.5:1 y en particular 4:1 a 2:1.

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

En una modalidad preferida, la formulación autoemulsificante contiene además un solvente hidrofílico.

Preferiblemente, el solvente hidrofílico es un alcohol orgánico tal como un monoalcohol orgánico, dialcohol orgánico o trialcohol orgánico.

000072

Preferiblemente, el solvente hidrofílico puro tiene un punto de ebullición a presión ambiente dentro del intervalo de $78 \pm 22^{\circ}\text{C}$, de manera más preferible $78 \pm 18^{\circ}\text{C}$, de manera aún más preferible $78 \pm 15^{\circ}\text{C}$, de manera aún más preferible $78 \pm 12^{\circ}\text{C}$, incluso de manera más preferible $78 \pm 8^{\circ}\text{C}$ y de manera mucho más preferible $78 \pm 5^{\circ}\text{C}$, y en particular $78 \pm 2^{\circ}\text{C}$.

Preferiblemente, el solvente hidrofílico se selecciona del grupo de etanol, isopropanol, glicerol y propilenglicol; se prefiere especialmente etanol. Preferiblemente, el contenido del solvente hidrofílico está dentro del intervalo desde aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 90% en peso, de manera preferible desde aproximadamente 2% en peso hasta aproximadamente 80% en peso, de manera más preferible desde aproximadamente 5 % en peso hasta aproximadamente 60% en peso, de manera aún más preferible desde aproximadamente 10% en peso hasta aproximadamente 50% en peso, de manera mucho más preferible desde aproximadamente 15% en peso hasta aproximadamente 30% en peso, preferiblemente en base en el peso total del núcleo.

En una modalidad preferida, la forma de dosificación farmacéutica contiene un núcleo líquido que comprende un agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I), un tensioactivo, un aceite y un solvente hidrofílico, en donde la relación en peso relativa del tensioactivo: aceite: solvente hidrofílico está dentro del intervalo de $60:20 \pm 17.5:20 \pm 17.5$, de manera más preferible $60:20 \pm 15:20 \pm 15$, de manera aún más preferible $60:20 \pm 12.5:20 \pm 12.5$, de manera aún más preferible $60:20 \pm 10:20 \pm 10$, incluso de manera más preferible $60:20 \pm 7.5:20 \pm 7.5$, de manera

000073

mucho más preferible 60:20±5:20±5, y en particular 60:20±2.5:20±2.5.

En otra modalidad preferida, la forma de dosificación farmacéutica contiene un núcleo líquido que comprende el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la formula general (I), un tensioactivo que tiene un valor HLB de por lo menos 10 (tensioactivo hidrofílico), un aceite y un tensioactivo que tiene un valor HLB inferior a 10 (tensioactivo lipofílico), en donde la relación en peso relativa de solvente hidrofílico: aceite: solvente lipofílico está dentro del intervalo de 60:20±17.5:20±17.5, de manera más preferible 60:20±15:20±15, de manera aún más preferible 60:20±12.5:20±12.5, de manera aún más preferible 60:20±10:20±10, incluso de manera más preferible 60:20±7.5:20±7.5, de manera mucho más preferible 60:20±5:20±5, y en particular 60:20±2.5:20±2.5.

En otra modalidad 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 HLB de por lo menos 10 (tensioactivo hidrofílico), un aceite y un tensioactivo que tiene un valor HLB inferior a 10 (tensioactivo lipofílico), en donde la relación en peso relativa del solvente hidrofílico: aceite: solvente lipofílico está dentro del intervalo de 40:40±35:20±17.5, de manera más preferible 40:40±30:20±15, de manera aún más preferible 40:40±25:20±12.5, de manera aún más preferible 40:40±20:20±10, incluso de manera más preferible 40:40±15:20±7.5, de manera mucho más preferible 40:40±10:20±5, y en particular 40:40±5:20±2.5.

000074

Las modalidades 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 tabla siguiente:

modalidad	A ¹		A ²		A ³		A ⁴	
ingrediente	natural	contenido	natural	contenido	natural	contenido	natural	contenido
agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I)	W ¹	0.50±0.49	W ¹	0.50±0.49	W ¹	0.50±0.49	W ¹	0.50±0.49
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
modalidad	A ⁵		A ⁶		A ⁷		A ⁸	
ingrediente	natural	cont.	natural	cont.	natural	cont.	natural	cont.
agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I)	W ¹	0.50±0.49	W ¹	0.25±0.24	W ²	0.25±0.24	W ²	0.25±0.24
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
modalidad	A ⁹		A ¹⁰		A ¹¹		A ¹²	
ingrediente	natural	cont.	natural	cont.	natural	cont.	natural	cont.
agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I)	W ²	0.25±0.24	W ²	0.25±0.24	W ²	0.10±0.09	W ²	0.10±0.09
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
modalidad	A ¹³		A ¹⁴		A ¹⁵		A ¹⁶	
ingrediente	natural	cont.	natural	cont.	natural	cont.	natural	cont.
agente	W ²	0.10±0.09	W ³	0.10±0.09	W ³	0.10±0.05	W ³	0.02±0.01

farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I)								
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
modalidad	A ¹⁷		A ¹⁸		A ¹⁹		A ²⁰	
ingrediente	natural	cont.	natural	cont.	natural	cont.	natural	cont.
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	X ⁴	60±5	X ⁴	60±5	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

en donde

natural se refiere a la naturaleza química del ingrediente;

cont. se refiere al contenido del ingrediente, en % en peso en base en el peso total del núcleo;

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

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

W³ significa (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexan-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina, o (1r,4r)-6'-fluoro-N-metil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexan-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina, o una sal fisiológicamente aceptable de la misma;

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

000076

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

X³ significa glicérido poliglicolizado;

X⁴ significa éster de ácido graso de polioxietileno, el ácido graso preferiblemente tiene de aproximadamente 8 a aproximadamente 12 átomos de carbono;

Y¹ significa mono-, di- o triésteres de los ácidos grasos de 6 a 18 átomos de carbono;

Y² significa triglicéridos de ácidos grasos de 6 a 12 átomos de carbono (triglicéridos de cadena media);

Y³ significa éster de ácido graso de propilenglicol;

Y⁴ mezcla de triglicérido caprílico/cáprico;

Z¹ significa solvente hidrofílico;

Z² significa solvente hidrofílico que se selecciona de monoalcohol, dialcohol o trialcohol;

Z³ significa tensioactivo que tiene un valor HLB inferior a 10;

Z⁴ significa etanol.

Por ejemplo, de acuerdo con la tabla anterior, la modalidad A⁹ se relaciona con una dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención la cual contiene un agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I') o una sal fisiológicamente aceptable del mismo en una cantidad de 0.25±0.24% en peso, un tensioactivo no iónico que tiene un valor HLB de entre 14 y 16 en una cantidad de 50±15% en peso, triglicéridos de ácidos grasos de 6 a 12 átomos de carbono en una cantidad de 25±7.5% y un solvente hidrofílico que se selecciona de monoalcohol orgánico, dialcohol o trialcohol en una cantidad de 25±7.5%, en base en el peso

000077

total del núcleo líquido.

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

Preferiblemente, la formulación autoemulsificante proporciona emulsiones con un tamaño de gotita promedio menor que o igual a 10 micrómetros, de manera más preferible menor que o igual a 1000 nanómetros, de manera más preferible menor que o igual a 100 nanómetros, cuando se exponen a medios acuosos.

En otra modalidad preferida, la formulación autoemulsificante es un sistema de administración de medicamento auto-microemulsificante (SMEDDS), es decir, cuando se expone a un medio acuoso, la formulación proporciona microemulsiones con un tamaño de gotita promedio menor que o igual a 50 nanómetros, el cual contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I). En otra modalidad preferida, el tamaño de gotita promedio es menor que o igual a 10 nanómetros.

En una modalidad preferida, el tamaño de gotita promedio está dentro del intervalo de 50 ± 70 nm, de manera más preferible 50 ± 60 nm, de manera aún más preferible 50 ± 50 nm, de manera aún más preferible 50 ± 40 nm, incluso de manera más preferible 50 ± 30 nm, de manera mucho más preferible 50 ± 20 nm, y en particular 50 ± 10 nm.

En una modalidad preferida, el tamaño de gotita promedio está dentro del intervalo de 75 ± 70 nm, de manera más preferible 75 ± 60 nm, de manera aún más preferible 75 ± 50 nm, de manera aún más preferible 75 ± 40 nm, incluso de manera más

000078

preferible 75 ± 30 nm, de manera mucho más preferible 75 ± 20 nm, y en particular 75 ± 10 nm.

En una modalidad preferida, el tamaño de gotita promedio está dentro del intervalo de 100 ± 70 nm, de manera más preferible 100 ± 60 nm, de manera aún más preferible 100 ± 50 nm, de manera aún más preferible 100 ± 40 nm, incluso de manera más preferible 100 ± 30 nm, de manera mucho más preferible 100 ± 20 nm, y en particular 100 ± 10 nm.

En una modalidad preferida, el tamaño de gotita promedio está dentro del intervalo de 125 ± 70 nm, de manera más preferible 125 ± 60 nm, de manera aún más preferible 125 ± 50 nm, de manera aún más preferible 125 ± 40 nm, incluso de manera más preferible 125 ± 30 nm, de manera mucho más preferible 125 ± 20 nm, y en particular 125 ± 10 nm.

En una modalidad preferida, el tamaño de gotita promedio está dentro del intervalo de 150 ± 70 nm, de manera más preferible 150 ± 60 nm, de manera aún más preferible 150 ± 50 nm, de manera aún más preferible 150 ± 40 nm, incluso de manera más preferible 150 ± 30 nm, de manera mucho más preferible 150 ± 20 nm, y en particular 150 ± 10 nm.

En una modalidad preferida particular,

la forma de dosificación farmacéutica contiene 0.01% a 95% del agente (A) farmacológicamente activo; y/o

la forma de dosificación farmacéutica tiene un peso dentro del intervalo de 0.1 mg a 2,000 mg; y/o

la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para administración oral; y/o

la forma de dosificación farmacéutica contiene al agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en una dosis de 200 μ g a 800 μ g o de 300 μ g a

000079

500 µg; 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 administración única de la forma de dosificación; 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 una valoración inicial de la dosis no es requerida; y/o

el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está contenido en la forma de dosificación en una cantidad tal el número de eventos adversos ocurridos durante la administración de la forma de dosificación disminuyeron comparados con una forma de dosificación que contiene un agonista receptor μ -opioide puro, tal como la morfina en una cantidad terapéutica igualmente eficaz; y/o

$t_{\max}$ está dentro del intervalo de 2 a 10 h, preferiblemente de 5 a 7 h; y/o

la relación AUC_{0-t}/dosis está dentro del intervalo de 0.5 a 16.5 h/m³, preferiblemente de 6 a 12 h/m³; y/o

la relación $C_{\max}/\text{dosis}$ está dentro del intervalo de 0.06 a 1.69 m⁻³, preferiblemente dentro del intervalo de 0.30 a 1.30 m⁻³.

Un aspecto adicional de la invención se relaciona con un método para tratar dolor nociceptivo, preferiblemente dolor nociceptivo agudo o dolor nociceptivo crónico que comprende la administración una vez al día, preferiblemente por vía oral de la forma de dosificación farmacéutica de

000080

acuerdo con la invención a un sujeto en necesidad del mismo.

EJEMPLOS

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

EJEMPLO 1

Se llevaron a cabo estudios clínicos para determinar la eficacia analgésica y tolerabilidad de dosis únicas del compuesto de acuerdo con la fórmula (I'b) (200 µg, 400 µg y 600 µg; hemicitrato de solución oral del compuesto (I'b) en Macrogol 400; todas las dosificaciones relativas a la base libre del medicamento) en comparación con el de morfina (60 mg, forma de liberación controlada) en placebo en pacientes con dolor postquirúrgico agudo después de cirugía ortopédica (extirpación de juanete).

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

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

000081

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

El criterio de valoración de determinación de eficacia primero fue que la intensidad de dolor absoluto después de un período de 24 horas. Se midió la intensidad de dolor utilizando una escala de clasificación numérica de 11 puntos (NRS). En cada punto en el tiempo a los pacientes se les instruyó para evaluar su intensidad de dolor en ése momento en relación a una escala de clasificación numérica de 11 puntos. Una calificación de cero representa ausencia de dolor y una calificación de 10 representa el peor dolor posible. Las determinaciones de dolor programadas que no se tomaron para los pacientes se introdujeron con la última observación llevada a cabo (LOCF). Los valores NRS promediados resultantes durante un período de 24 horas se muestran en la figura 1.

La suma de diferencias de intensidad de dolor con respecto a los diferentes períodos de tiempo se analizaron utilizando un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con factores para tratamiento y calificación de intensidad de dolor en el sitio y en un valor inicial (utilizando la calificación NPRS de intensidad de dolor). Únicamente se incluyeron sujetos con intensidad de dolor de valor inicial no perdido. En la

Tabla 1 se presenta un resumen del análisis del período de 2

000082

a 10 horas.

TABLA 1

	n	media de LS	SE	media de LS placebo	SE	valor P
placebo	45	49.13	2.85			
compuesto (I'b) 200 µg	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	55	35.15	2.67	-13.98	3.45	<0.0001
morfina, liberación controlada, 60 mg	49	42.01	2.83	-7.12	3.54	0.0454

Media de LS: medias de mínimos cuadrados; SE: error estadístico

Los valores p resultantes del análisis de todas las ventanas de tiempo evaluadas se resumen en la Tabla 2.

TABLA 2

valores p (suma de diferencias de intensidad de dolor)	2-6 h	2-10 h	2-12 h	2-14 h	2-18 h	2-24 h
compuesto (I'b) 200 µg	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	0.0009	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0001
morfina, liberación controlada, 60 mg	0.4664	0.0454	0.0084	0.0036	0.0014	0.0005

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

Las Tablas 3 y 4 resumen los eventos adversos que surgieron en el tratamiento (TEAE) experimentados por los cinco grupos del tratamiento.

TABLA 3

	Placebo	compuesto (l'b) 200 µg	compuesto (l'b) 400 µg	compuesto (l'b) 600 µg	morfina 60 mg
sujetos con TEAE (n (%))	32 (68.1)	37 (67.3)	38 (77.6)	48 (84.2)	46 (92.0)
relacionado (n (%))	17 (36.2)	24 (43.6)	32 (65.3)	43 (75.4)	42 (84.0)
grave (n (%))	1 (2.1)	0	0	0	0
número total de TEAE (n)	74	75	125	198	144
relacionados (n (%))	32 (43.2)	37 (49.3)	74 (59.2)	146 (73.7)	99 (68.8)
sujetos con SAE	1 (2.1)	0	0	0	0
muerteres	0	0	0	0	0

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

TABLA 4

	Placebo	compuesto (l'b) 200 µg	compuesto (l'b) 400 µg	compuesto (l'b) 600 µg	morfina 60 mg
Náusea	17.0	29.1	49.0	64.9	66.0
Vómito	2.1	9.1	20.4	49.1	40.0
Mareos	6.4	20.0	22.4	26.3	24.0
Somnolencia	2.1	1.8	10.2	14.0	16.0
ASAT aumentado	2.1	1.8	6.1	1.8	2.0
Bochornos	0	1.8	4.1	7.0	4.0
Prurito	0	0	6.1	3.5	2.0
Hiperhidrosis	0	0	0	5.3	6.0

100% = número total de sujetos en el grupo de tratamiento correspondiente;

ASAT: aspartato aminotransferasa

Se vuelve evidente las Tablas 3 y 4 que la totalidad de los cuatro tratamientos activos son bien tolerados bajo estas circunstancias que los eventos adversos que se mostraron con mayor frecuencia concuerdan con lo que se esperaría de los agonistas receptores μ -opioides. Para el grupo de pacientes que habían sido tratados con el compuesto

000084

(I'b), la incidencia de eventos adversos aumentó con la dosis y a una dosis de 600 µg, la incidencia de eventos adversos fue comparable con la del grupo del paciente con morfina, aunque la dosis de 400 µg fue comparable en eficacia.

EJEMPLO 2

Se llevaron a cabo estudios clínicos para determinar la biodisponibilidad de una formulación en cápsulas rellena con líquido que contiene el compuesto (I'b) en una fuerza de dosis de 400 µg en comparación con un hemicitrato de solución oral del compuesto (I'b) (400 µg, 400 µg/ml de solución oral) en una formulación de Macrogol 400 después de administración oral única. Se incluyeron 24 sujetos del género masculino, de la raza blanca, sanos en un ensayo clínico de un solo centro, entrecruzado de tres días, de etiqueta vieja, aleatorizado. Los parámetros farmacocinéticos principales fueron AUC_{0-t}, AUC_{0-72 h} y C_{max}.

Los resultados se resumen en las Tablas 5 a 7.

TABLA 5

Parámetro farmacocinético	t _{max} *[h]	C _{max} [pg/ml]	AUC _{0-72h} [h pg/ml]	AUC _{0-t} [h pg/ml]
400 µg/ml	6.00	127 ± 52.4	2771 ± 1376	3843 ± 2081
solución oral	(2.08; 6.00)	(41.2%)	(49.7%)	(54.1%)
400 µg	6.00	131 ± 58.1	2814 ± 1637	3733 ± 2265
cápsula	(2.08; 10.0)	(44.2%)	(58.2%)	(60.7%)

N = 24; La tabla presenta las medias aritméticas +/- la desviación estándar (coeficiente de variación).

TABLA 6

Comparación de cápsulas/solución oral	C _{max}	AUC _{0-72 h}	AUC _{0-t}
400 µg de cápsula/	105%	105%	100%
400 µg/ml solución oral	(94.4%-116%)	(96%-116%)	(91.0%-111%)

000085

TABLA 7

	número total de sujetos (N)	Sujetos con TEAE(s)		TEAE(S)
		n	%	e
400 µg cápsula	24	14	58.3	32
400 µg/ml solución oral	24	18	75.0	43

n: número de sujetos con por lo menos un TEAE (evento adverso que surge en el tratamiento);

%: relación correspondiente de sujetos que experimentan TEAE;

e: número de TEAE

En consecuencia, la biodisponibilidad relativa de una cápsula de 400 µg y una solución oral de 400 µg/ml basada en AUC_{0-72h} es de 105%, con 90% de CI en el intervalo utilizado de manera convencional para determinar bioequivalencia.

Las administraciones de dosis oral única de 400 µg del compuesto (I'b) son inocuas y bien toleradas independiente de la formulación galénica. No se presentaron eventos adversos graves.

EJEMPLO 3

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

Para este propósito, 86 pacientes de los dos sexos se incluyeron en un ensayo clínico tipo doble ciego triple cruzado controlado por placebo y dosis, aleatorizado en

000086

grupos paralelos.

Tres estudios aleatorizados con un diseño doble ciego y cruzado fueron llevados a cabo:

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

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

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

Debido al requerimiento de CA de administrar "dosis altas" solamente después de exposición a la "dosis baja", en estudios A y B sólo fueron aplicadas tres de las seis posibles secuencias, mientras que en el estudio C todas las seis secuencias fueron usadas con una administración doble simulada.

En los primeros 14 a 18 días de los estudios, los pacientes no recibieron ningún tratamiento con el fin de lavar algún medicamento de tratamiento anterior. Al final de esta fase inicial, las intensidades de dolor fueron determinadas y los pacientes fueron asignados al azar a una de las posibles secuencias. Luego, cada paciente recibió preparaciones de dosis conteniendo la dosis respectiva de compuesto (I'b), morfina o placebo una vez al día por 5 días. Esta fase fue seguida por una fase de lavado de 8 a 10 días. Las dos restantes preparaciones de dosis fueron administradas en consecuencia, es decir una vez al día por 5 días seguido de una fase de lavado (de 8 a 10 días).

Todos los grupos de tratamiento eran bien equilibrados con respecto a datos demográficos y características de valores iniciales, sólo la distribución de

000087

géneros mostró variaciones relevantes.

La variable principal de evaluación fue la disminución del valor inicial en el promedio de intensidad de dolor sobre las últimas 24 horas medido con la escala de clasificación numérica de 11 puntos (NRS) el día final de tratamiento de cada periodo de tratamiento, en comparación con el placebo. Las determinaciones de dolor fueron realizadas 5 veces un día comenzando a las 07 horas a.m casi cada 4 horas. En cada punto en el tiempo a los pacientes se les instruyó para evaluar su intensidad de dolor en ése momento en relación a una escala de clasificación numérica de 11 puntos via e-agenda. Una calificación de cero representa ausencia de dolor y una calificación de 10 representa el peor dolor posible. Las determinaciones de dolor programadas que no se tomaron para los pacientes se introdujeron con la última observación llevada a cabo (LOCF). Los cambios resultantes en el dolor promedio diario (valores NRS promediados) sobre un periodo de 5 días de tratamiento se muestran en las figuras 2 a 4.

Los cambios en la intensidad del dolor desde el periodo de referencia y el nivel básico general fueron analizados usando estadísticas descriptivas y un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con factores para tratamiento y efectos secundarios, secuencia de tratamiento y efectos de periodo, y efectos en medida inicial de dolor. Para los estudios A y C fue identificado un efecto del periodo. Las tablas 8, 9 y 10 muestran un resumen de la estadística descriptiva y ANCOVA.

000088

TABLA 8

Tratamiento	Cambio en periodo de referencia		Cambio en nivel básico general	
	Estadística descriptiva	ANCOVA	Estadística descriptiva	ANCOVA
Placebo	-1.32	-1.62	-1.65	-1.93
40 µg compuesto (I'b)		-2.25		-2.37
	-1.74	(p = 0.1217)	-1.63	(p = 0.2647)
120 µg compuesto (I'b)		-1.78		-2.04
	-2.18	(p = 0.7173)	-2.55	(p = 0.7954)

TRT efecto: p = 0.2979 p = 0.5334

TRT secuencia efecto: p = 0.7052 p = 0.4140

Efecto Periodo: p = 0.0002 p = 0.0002

Efecto dolor inicial: p = 0.0055 p = 0.0053

Efecto central (de sitio): p = 0.0277 p = 0.1982

TABLA 9

Tratamiento	Cambio en periodo de referencia		Cambio en nivel básico general	
	Estadística descriptiva	ANCOVA	Estadística descriptiva	ANCOVA

Placebo	-1.01	-0.99	-1.51	-1.54
		-1.78		-2.39
80 µg compuesto (I'b)	-1.91	(p = 0.073)	-2.35	(p = 0.048)
		-1.78		-2.68
200 µg compuesto (I'b)	-1.63	(p = 0.076)	-2.74	(p = 0.010)

TRT efecto: p = 0.0836 p = 0.0156

TRT secuencia efecto: p = 0.6471 p = 0.6079

Efecto Periodo: p = 0.7325 p = 0.8158

Efecto dolor inicial: p = 0.3784 p = 0.0781

TABLA 10

Tratamiento	Cambio en periodo de referencia		Cambio en nivel básico general	
	Estadística	ANCOVA	Estadística	ANCOVA
	descriptiva		descriptiva	
Placebo	-0.93	-1.0	-1.59	-1.5
		-1.9		-2.0
100 µg compuesto (I'b)	-2.01	(p = 0.0034)	-2.07	(p = 0.1118)
		-2.2		-2.5
60 µg morphine	-2.04	(p < 0.0001)	-2.27	(p = 0.0035)

TRT efecto: p = 0.0003 p = 0.013

TRT secuencia efecto: p = 0.1674 p = 0.1803

Efecto Periodo: $p = 0.0769$ $p = 0.0004$

Efecto dolor inicial: $p = 0.0600$ $p = 0.2223$

De acuerdo con estos resultados, en el parámetro "promedio del cambio de la intensidad del dolor", todos los grupos que recibieron compuesto (I'b) en el intervalo de 80 μg a 200 μg mostraron estadísticamente diferencias significativas al placebo (excepto el grupo 120 μg , lo más probablemente debido a un fuerte efecto del orden del tratamiento). Para estas dosis, la separación del placebo comienza el día 1 de administración incrementándose el efecto a lo largo de los 5 días consecutivos de administración diaria. Resulta evidente de la tabla 10 y de la figura 4 que para la 100 μg dosis de compuesto (I'b), el efecto analgésico fue similar que para aquella con 60 mg de morfina. Además, resulta evidente de la figura 2 que el efecto de 40 μg dosis de compuesto (I'b) no se diferenció del placebo desde el día hacia adelante, pero se diferenció del placebo en el día 5.

Este resultado concuerda con los parámetros farmacocinéticos que fueron medidos en intervalos de tiempo regulares. Los valores medio aritméticos y geométricos de la concentración más alta en plasma observada después de la administración de compuesto (I'b) el día 5 ($C_{\text{max}, 5\text{d}}$) así como los valores medio aritméticos y geométricos de tiempo necesitado para alcanzarla después de la administración de esta quinta dosis diaria consecutiva ($t_{\text{max}, 5\text{d}}$) se muestran en la tabla 11.

000091

TABLA 11

dosis	Valor medio aritmético				Valor medio geométrico			
	C _{max} ,	5d	C _{max} , 5d / dosis [mL·	t _{max} ,	C _{max} ,	5d	C _{max} , 5d / dosis [mL·	t _{max} ,
	[pg/mL]		1]	[h]	[pg/mL]		1]	[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 en plasma medidas 0-3 horas después de la administración en el día 1, es decir C_{0-3h, 1d} y a 0-3 h después de la administración en el día 5, es decir C_{0-3h, 5d}, se muestran en la tabla 12 (media ± desviación estándar, número de sujetos N).

TABLA 12

dosis	promedio	
	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 en plasma que fueron medidas en distintos momentos durante los 5 días del régimen de administración:

TABLA 13

dosis	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
dosis morfina liberación controlada	Media aritmética [ng/ml]				Media geométrica [ng/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
60 mg	5.00	7.39	9.54	11.36	3.83	6.20	7.70	9.87

Figura 5 muestra una comparación de los valores medios C_{max} medidos en el 5 día en comparación con la concentración en plasma que fue observada antes de que la próxima dosis fue administrada (C_{next predose}), es decir 8 o 10 días después de la

000093

administración de la quinta dosis al final de la fase de lavado.

Resulta evidente de la figura 5 que muestras tomadas 8-10 días después previo tratamiento con el compuesto (I'b) todavía contienen este medicamento en concentraciones detectables (y estadísticamente relevantes). Incluso muestras tomadas 10-15 días después previo tratamiento con el compuesto (I'b) todavía tenían concentraciones de > 2 pg/ml.

Las Tablas 14 y 15 resumen los eventos adversos que surgieron en el tratamiento (TEAE(s)) experimentados por los grupos del tratamiento.

000004

TABLA 14

Población		Placebo	Placebo	Placebo	40 µg	80 µg	100 µg	120 µg	200 µg	60 mg Morphine
		Estudio A	Estudio B	Estudio C	Estudio A	Estudio B	Estudio C	Estudio A	Estudio B	Estudio C
Número total de sujetos		26	23	36	26	23	37	26	23	36
Sujetos con TEAEs		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%)
Número total de TEAEs ^{a)}		62 (34)	42 (21)	69 (57)	65 (39)	53 (24)	91 (52)	54 (36)	91 (76)	209 (156)

000005

Número de TEAEs	0	0	1*	0	0	0	0	0	0
serios									
Número de eventos	0	0	1	0	0	0	0	0	3
que condujeron a la retirada									

TEAEs^{a)}: eventos adversos que surgieron en el tratamiento (al menos posiblemente relacionados)

*: hemorragia vítrea, paciente con historia médica de retinopatía diabética

960000

TABLA 15

TEAEs (%)	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 Morphine Estudio C
Náusea	19.2	17.4	16.7	26.9	13.0	13.5	23.1	39.1	47.2
Dolor de cabeza	23.1	17.4	5.6	34.6	13.0	8.1	23.1	17.4	25.0
Mareo	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
Vision borrosa	0	4.3	0	0	4.3	2.7	0	13.0	0

000097

Deficiencias visuales	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
Sudor frio	0	0	0	0	8.7	2.7	0	4.3	0
Hyperglucemia	0	4.3	0	0	8.7	2.7	3.8	0	2.8
ECG QT prolongada	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
Edema periférico	3.8	0	2.8	7.7	0	0	3.8	0	0
Molestia orales	3.8	0	0	7.7	0	0	0	0	0
Dolor orofaríngeo	3.8	0	2.8	0	0	5.6	0	0	8.1
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

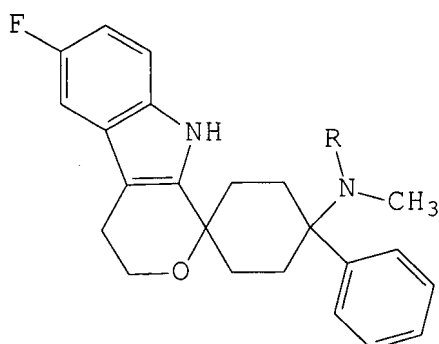
860000

Resulta evidente de las tablas 14 y 15 que dosis a partir de 120 µg compuesto (I'b) tiene una incidencia en los eventos adversos que surgieron en el tratamiento (TEAEs) similar al placebo con la excepción de mareos, lo cual ha sido reportado más frecuentemente comparado con el placebo en todas las dosis examinadas. Eventos adversos típicos esperados de los agonistas receptores µ-opioides empezaron a manifestarse solamente en la dosis más alta de 200 µg. Hubo claramente más TEAEs reportados siguiendo la administración de 60 mg de morfina comparada con 100 µg de compuesto (I'b) con una eficacia analgésica comparable (compárese tabla 10 y figura 4).

000099

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación farmacéutica para administración de una vez al día, la cual contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I)



(I)

en donde R es -H o -CH₃,

o una sal fisiológicamente aceptable del mismo,

la cual proporciona liberación inmediata *in vitro* del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) de acuerdo con Ph.Eur.; y

la cual contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en una dosis de 150 µg a 800 µg; y

en donde el parámetro farmacocinético t_{max} está dentro del intervalo de 0.5 a 16 h,

para uso en el tratamiento del dolor nociceptivo.

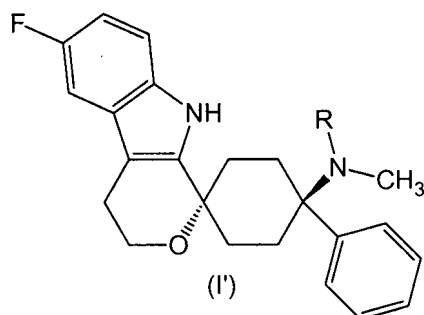
2. La forma de dosificación farmacéutica como se describe en la reivindicación 1, la cual contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en una dosis de 200 µg a 600 µg.

3. La forma de dosificación farmacéutica como se describe en la reivindicación 1 o 2, la cual contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula

000100

general (I) en una dosis de 300 µg a 500 µg.

4. La forma de dosificación farmacéutica como se describe en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) tiene una estereoquímica de acuerdo con la fórmula general (I')



en donde R se define como la reivindicación 1.

5. La forma de dosificación farmacéutica como se describe con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en 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[ciclohexan-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, (1r,4r)-6'-fluoro-N-metil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexan-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, o una sal fisiológicamente aceptable de la misma.

6. La forma de dosificación farmacéutica como se describe con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la cual libera, bajo condiciones *in vitro* en 900 ml de jugo gástrico artificial a pH 1.2, después de 30 minutos por lo menos 80% en peso del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en base en la cantidad total del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I), contenido originalmente en la forma de

000101

dosificación.

7. La forma de dosificación farmacéutica como se describe con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el parámetro farmacocinético $t_{\max}$ está dentro del intervalo de 2 a 10 h.

8. La forma de dosificación farmacéutica como se describe en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el parámetro farmacocinético AUC_{0-t}/dosis está dentro del intervalo de 0.3 a 20 h/m³.

9. La forma de dosificación farmacéutica como se describe en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el parámetro farmacocinético $C_{\max}/\text{dosis}$ está dentro del intervalo desde 0.04 a 2.00 m⁻³.

10. La forma de dosificación farmacéutica como se describe en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el dolor nociceptivo es seleccionado entre dolor nociceptivo agudo o dolor nociceptivo crónico.

11. La forma de dosificación farmacéutica como se describe en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el dolor nociceptivo es seleccionado entre dolor somático y dolor visceral.

000102

RESUMEN

La invención se relaciona con una forma de dosificación farmacéutica para administración una vez al día, la cual contiene 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 o una sal fisiológicamente aceptable de la misma, para uso en el tratamiento de dolor nociceptivo, preferiblemente dolor nociceptivo agudo o dolor nociceptivo crónico.

000103

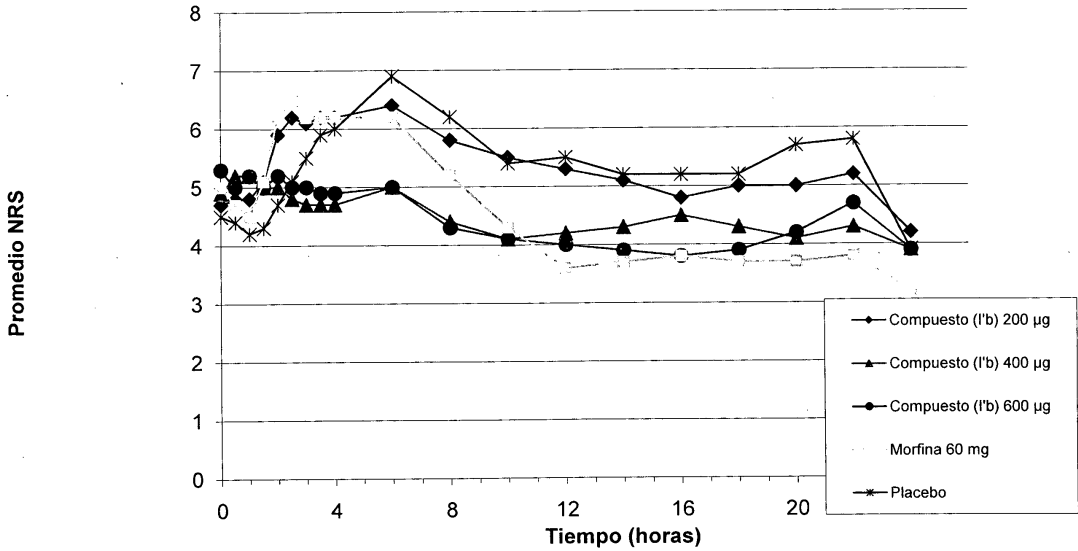


Figura 1

001000

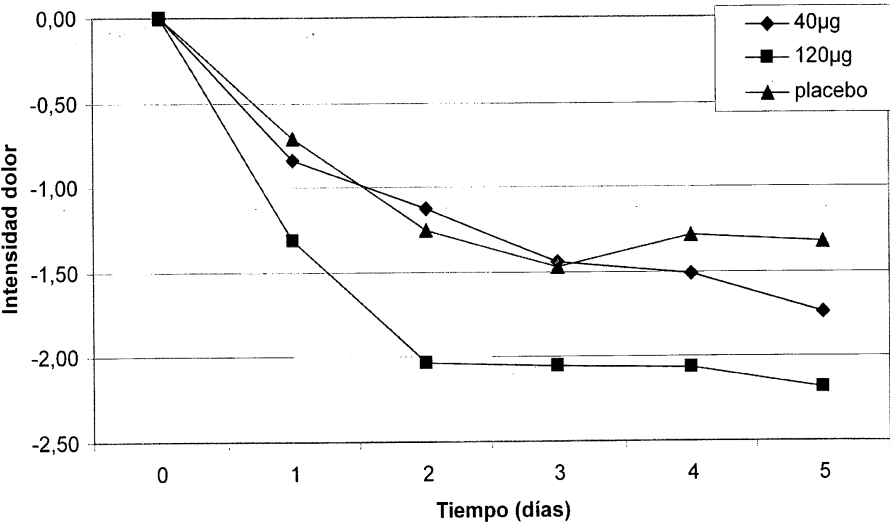


Figura 2

000105

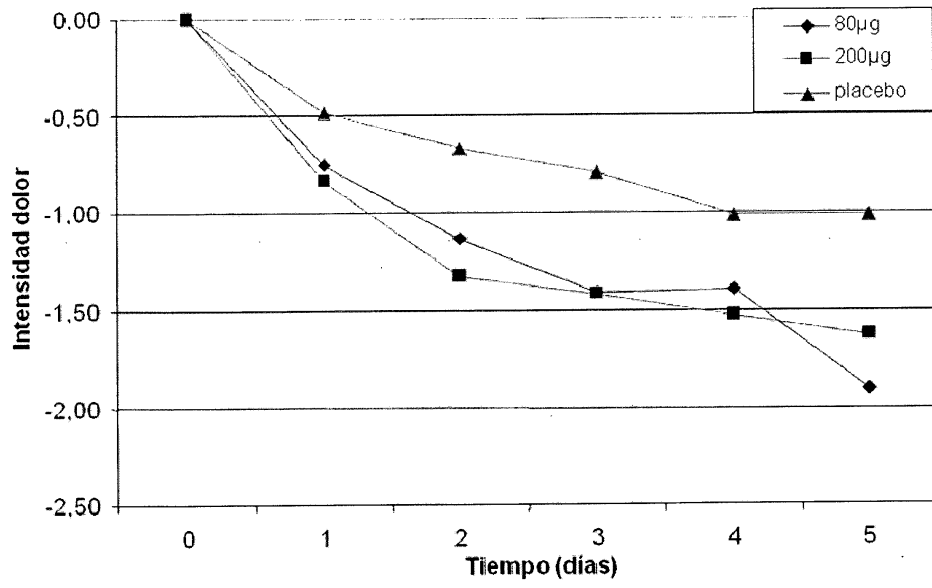


Figura3

901000

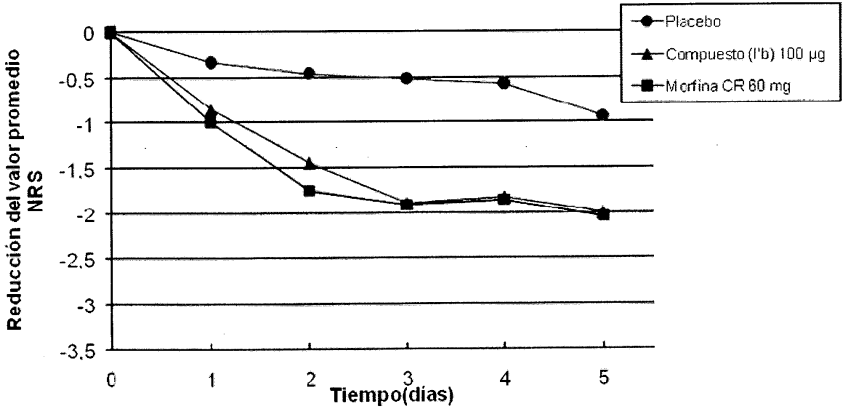


FIGURA 4

000107

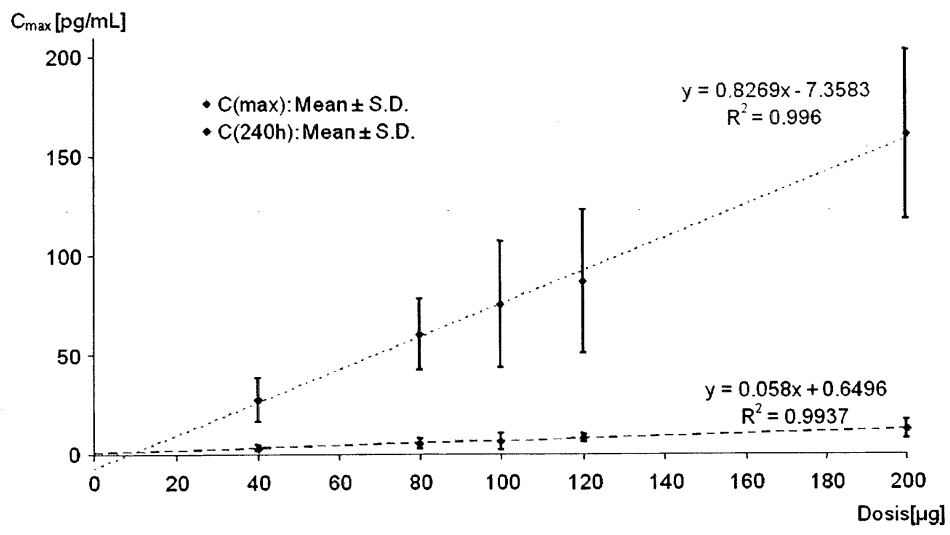
Observada $C_{\max}$ y $C_{\text{next predose}}$ vs. Dosis administrada

Figura 5

000000

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 February 2012 (09.02.2012)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/016697 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 9/48 (2006.01) *A61K 31/407* (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2011/003907

(22) International Filing Date:
4 August 2011 (04.08.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/370,648 4 August 2010 (04.08.2010) US
61/370,643 4 August 2010 (04.08.2010) US
61/370,634 4 August 2010 (04.08.2010) US
10 008 117.3 4 August 2010 (04.08.2010) EP
10 008 116.5 4 August 2010 (04.08.2010) EP
10 008 115.7 4 August 2010 (04.08.2010) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): GRÜ-
NENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6, 52078
Aachen (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GRÜNING, Nadja
[DE/DE]; Leonhardstrasse 21, 52064 Aachen (DE).
SCHILLER, Marc [DE/DE]; Max-Pechstein-Strasse 4,
52076 Aachen (DE). FRIEDRICH, Ingo [DE/DE]; Im
Gödersfeld 28, 52078 Aachen (DE). KIRBY, Chris [GB/
GB]; Pharmaterials, 5 Boulton Road, Reading RG2 0NH
(GB). HEMANI, Ashish [GB/GB]; Patheon UK Limited,
Kingfisher Drive, Covingham, Swindon, Wiltshire SN3
5BZ (GB). BOTHMER, John [NL/NL]; Koningskaars

17, NL-6418 PR Heerlen (NL). SCHOLZ, Andreas [DE/
DE]; Hegweg 5, 35398 Giessen (DE).

(74) Agents: BÜLLE, Jan et al.; Kutzenberger & Wolff,
Patentanwälte, Theodor-Heuss-Ring 23, 50668 Köln
(DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM COMPRISING 6'-FLUORO-(N-METHYL- OR N,N-DIMETHYL-)-4-PHENYL-4',9'-DIHYDRO-3'H-SPIRO[CYCLOHEXANE-1,1'-PYRANO[3,4,B]INDOL]-4-AMINE FOR THE TREATMENT OF NOCICEPTIVE PAIN

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical dosage form for administration once daily, which contains 6'-fluoro-(N-methyl- or N,N-dimethyl)-4-phenyl-4',9'-dihydro-3'l-1-spiro[cyclohexane- 1,1'-pyrano[3,4,b]indol]-4-amine or a physiologically acceptable salt thereof, for use in the treatment of nociceptive pain, preferably acute or chronic nociceptive pain.

WO 2012/016697 A2

000109

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BÜLLE, Jan
Kutzenberger & Wolff
Patentanwälte
Theodor-Heuss-Ring 23
50668 Köln
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 18 January 2013 (18.01.2013)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference GRA3582-WO	
International application No. PCT/EP2011/003907	International filing date (day/month/year) 04 August 2011 (04.08.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
Name and Address GRÜNING, Nadja Leonhardstrasse 21 52064 Aachen Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address
Name and Address GRÜNING, Nadja Kleinmarschierstr. 37 52062 Aachen Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☒ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☐ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☒ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

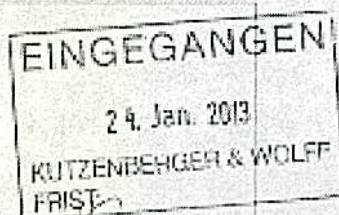
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Tolu Catherine
Facsimile No. +41 22 338 89 75	e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

BULLE, Jan Dr.
Kutzenberger & Wolff
Theodor-Hauss-Ring 23
50999 Köln
ALLEMAGNE



PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of receipt
(day/month/year)

21.01.2013

Applicant's or agent's file reference
GRA3582-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2011/000907

International filing date (day/month/year)
04.08.2011

Priority date (day/month/year)
04.08.2010

Applicant
Grünenthal GmbH

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to these Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office P.O. Box 5010 Frankfurt 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel: +31 70 340 - 2040
Fax: +31 70 340 - 2016

Authorized Officer

Dekker, Monique
Tel: +31 70 340 4346



Form PCT/PEA/415 (January 2004)

000111

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's reference GRA2682-WO	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2011/003907	International filing date (day/month/year) 04.09.2011	Priority date (day/month/year) 04.09.2010	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV, A61K948			
Applicant Grunenthal GmbH			
1. This report is the international preliminary examination report, established by the International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 0 sheets, including the cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ Sent to the applicant and to the International Bureau a total of 10 sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.15, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or referred to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 85.4bis, 70.2(e), 70.15 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.15(b)). b. ☐ Sent to the International Bureau only a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3(b) of Annex C of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand		Date of completion of this report	
11.09.2012		21.01.2013	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office P.O. Box 5018 Patentstrasse 2 NL-2220 HV Rijswijk - The Netherlands Tel: +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3010		Authorized Officer Marchand, Pierre Telephone No. +31 70 340-6527 	

Form PCT/PEA/400 (Cover Sheet) (July 2011)

000112

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2011/003907

Box No. 1 Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b))

2. With regard to the elements¹ of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-52 as originally filed

Claims, Numbers

1-10 filed with the demand for preliminary international examination

Drawings, Sheets

1.5-5.5 as originally filed

☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below has not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):

5. ☐ This report has been established:

- ☐ taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(c-bis) and 70.2(e)).
- ☐ without taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.4bis and 70.2(e)).

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/JP2011/003907

- 6 ☐ Supplemental international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-11
	No: Claims	
Inventive step (S)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-11
Industrial applicability (U)	Yes: Claims	1-11
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the occasion sheet of the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Cited documents

Reference is made to the following documents (D):

- D1 WO 2004/043967 A1 (GRUENENTHAL GMBH [DE]; HINZE CLAUDIA [DE]; AULENBACHER OTTO [DE]; SUND) 27 May 2004 (2004-05-27) cited in the application
- D2 WO 2008/040481 A1 (GRUENENTHAL GMBH [DE]; LINZ KLAUS [DE]; KOCHEL DALETTE-YVONNE [DE], SO) 10 April 2008 (2008-04-10) cited in the application.

2 Amendments (Art. 19(2) PCT)

2.1 Claim 1 contains amendments which go beyond the disclosure of the application as originally filed, contrary to Art. 19 (2) PCT. This concerns the following amendment: In original claim 1, it was specified that the in vitro release profile must be measured "in accordance with Ph.Eur." The term "in accordance with Ph.Eur." has been deleted from the claim, and replaced with the subject-matter of original claim 6. However, original claim 6 only specifies some of the conditions that are described in Ph.Eur. For example, the temperature and the paddle speed are mentioned neither in original claim 6, nor in amended claim 1. Since new claim 1 now allows a broader range of methods to be used for the determination of the in vitro release profile, this represents an unallowable generalisation.

3 Novelty (Article 33(2) PCT)

3.1 The subject-matter of claims 1-10 is new in the sense of Article 33(2) PCT.

3.2 D1 discloses (page 1, line 7 - line 9; page 3, line 1 - page 6, line 27; page 15, line 33 - line 34; page 17, line 12 - line 13; page 17, line 23 - page 18, line 24; page 18, line 32 - page 19, line 13; examples 24,25,49; page 74, line 4 - page 77, line 3; table 1; claims 1,12,16,17) pharmaceutical products comprising a spirocyclic cyclohexane derivative, including 6-Fluoro-(N-methyl or N,N-dimethyl)-4-phenyl-4,8-dihydro-3H-spiro[cyclohexane-1,1'-pyrrolo[3,4-b]indol]-4-amine, for the treatment of nociceptive pain, e.g. visceral pain (page 19, lines 10-13), writhing pain or tail flick pain (pages 75-77; table 1). Dosage forms include tablets, granules, capsules, and

solutions, which are all suitable for oral administration. The pharmacokinetic parameter t_{max} is not considered clear enough to serve as distinguishing feature (see box VIII). Moreover, at least the solutions mentioned in D1 have in any case immediate release and lead inherently to the same t_{max} as the solution compositions of the present application. D1 does not explicitly disclose dosage forms with 150 - 800 microgram of the claimed drug. The subject-matter of claims 1-10 is therefore new in view of D1.

2.3 D2 discloses (the whole document; page 7, line 16 - page 8, line 12; page 27, line 15 - page 30, line 23; examples A1, A4; page 15, line 27 - page 18, line 6; page 36, line 4 - page 39, line 6; page 44, line 11 - page 48, line 17; figures 1, 2, 9-11, 12, 13, 17; claims 2-4, 9-11, 16, 17, 19-22) pharmaceutical compositions comprising the same drug as claimed in the present application for the treatment of pain, including nociceptive pain, such as inflammatory or post-operative pain. In particular, compounds A1 and A4 used in many tests throughout the application are the same compounds as in the present application; claim 20 of D2 also discloses the same compounds. A4 was used in treatment of carrageenan-induced inflammation, CFA-induced hyperalgesia, visceral pain induced by mustard oil, and in the tail flick test. The proposed dosage forms include tablets, granules, capsules, and solutions. Intravenous solutions of A1 and A4 (= having immediate release) are disclosed for example in the tables on pages 41 and 48. These intravenous solutions are suitable for oral administration once daily and inherently lead to the claimed t_{max} . D2 does not explicitly disclose dosage forms with a dose of 150-800 microgram. The subject-matter of claims 1-10 is therefore new in view of D2.

4 Inventive step (Article 33(3) PCT)

4.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-10 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

4.2 Claim 1

D2 is considered to represent the most relevant state of the art and discloses (see passages mentioned above in par. 2.3) the compounds of claim 1 of the present application for use in the treatment of nociceptive pain (e.g. intravenous solutions of compounds A1 and/or A4 used in tail flick pain model, carrageenan-induced inflammation, CFA-induced hyperalgesia, and in visceral pain induced by mustard oil (see pages 36-39 and 44-48)).

The subject-matter of claim 1 differs in that (i) claim 1 specifies that the dosage form contains 150-800 microgram, whereas D2 only indicates doses used in animal studies in microgram/kg body weight. Since in D2 only mice and rats were tested, this translates into lower doses administered in D2.

The applicant argued in his letter of 11.09.2012 that further differences vis-a-vis D2 were (ii) that the dosage form is for administration once daily, (iii) that t_{max} is within 0.5-16 hours, and (iv) that D2 does not disclose any hint that an oral dosage form can be provided with the claimed immediate drug release. Concerning the administration 'once daily', it is noted that present wording of claim 1 merely means that the composition must be suitable for administration once daily. Dosage forms of D2, e.g. the intravenous solutions disclosed in D2 and the other dosage forms described on page 27, lines 15 and following, are all generally suitable for administration once daily. Concerning t_{max} of 0.5-16 hours, it is noted that in vivo pharmacokinetic parameters are because of their lack of clarity generally not suitable to serve as distinguishing features, for the reasons outlined in box VIII. Moreover, in the present case it is also considered that at least the solutions described in D2 inherently have the same t_{max} . The description of a newly discovered property which was already inherent to known compositions, does not make the compositions novel. Concerning the argument that D2 does not disclose oral dosage forms with the claimed immediate drug release, it is noted that the wording of present claim 1 ('dosage form for oral administration') only requires the compositions to be suitable for oral administration. At least the solutions in D2 are suitable for oral administration and show the required fast drug release (since solutions release 100% immediately).

It is therefore maintained that the only distinguishing feature vis-a-vis D2 is the feature that the dosage form must contain 150-800 microgram.

The applicant considers further that all essential features for a dosage regimen, e.g. the mode of administration (oral) and the dose to be administered (150-800 microgram once daily) are now defined in claim 1. These features are presently indeed mentioned in claim 1, but if they are to serve as essential features of the dosage regimen, they are at the 'wrong' place within the claim, not as features clearly defining the dosage regimen. The medical use of the composition is only defined at the end of claim 1 ('for use in the treatment of nociceptive pain'). If the applicant wished to clearly define a dosage regimen, he would have to add the features relating to the dosage regimen in the context of the medical use, e.g. by inserting after 'for use in the treatment of nociceptive pain' a term such as 'wherein the composition is to be administered orally once daily and the dose to be administered is 150-800 microgram'. Then these features would be defining a dosage regimen. In the present wording, the features are mentioned as defining the composition ('dosage form for oral administration once

daily"). Here this term is only considered limiting to the extent that the dosage form has to be suitable for the oral administration once daily (see above). Intravenous solutions are suitable for oral administration; their use is therefore covered by the claim. A medical use whereby the compositions are administered intravenously, is also still covered by claim 1, because the present wording of the claim states nowhere that the compositions are actually to be administered orally; it only defines that the composition must be suitable for oral administration. Also, the statement that the dosage form must contain 150-800 microgram, does not mean that this dose is limiting, because the claim still leaves open which dose is actually administered. Presently, the administration of four tablets once daily each containing 150-800 microgram would also be covered by claim 1. Moreover, liquid compositions normally contain a larger dose, from which the required dose to be administered is taken as aliquot. The amount of drug in a dosage form therefore does not tell much about the dose that is actually to be administered.

The applicant states in the application that the technical effect of the selected dose is (i) decreased occurrence of adverse events compared to a dosage form comprising a pure μ -opioid receptor agonist, such as morphine, in equi-analgetic doses (see page 9, lines 23-26; example 1). This effect is only shown for single dose administration, not for repeated administration once daily. Moreover,

The applicant proposes in his letter of 11.09.2012 that further technical effects exist over the prior art:

- (ii) surprisingly long pharmacological action after administration
- (iii) the compositions are safe, well tolerated and have good bioavailability.

None of the latter two effects (ii) and (iii) can be attributed to the difference (the dose of 150-800 microgram). The long pharmacological action after administration is a result of a long biological half-life, which is a property inherent to the drug compound itself. It is therefore already present in the compositions of D2. The mere description of a property which is already inherently present in the prior art, does not make the composition new over that prior art.

The problem to be solved by the present application could therefore be described as the provision of dosage forms for the treatment of nociceptive pain, which offer an optimal balance between analgesic effect on the one hand, and adverse effects on the other hand (conform the effect shown in example 1).

The solution, which is the provision of an oral dosage form containing 150-800 microgram of the drug of claim 1 for use in the treatment of nociceptive pain, cannot however be considered as involving an inventive step for the following reasons:

D2 has already recognized that the claimed compounds can have the same efficacy as other μ -opioids (e.g. morphin) while having lower adverse effects (see for example page 7, lines 16-29; claim 22; page 13, lines 3-6 and following passages). The effects underlying the present application were therefore already described in D2. The only task left for the skilled person was to find the doses at which these effects would be observed in humans, taking into account the doses used in rats and mice in D2. Finding the appropriate dose generally falls under the routine experimentation of the skilled person (physician). The claimed dose falls within the general range taught by D2 for the treatment of nociceptive pain, e.g. it was shown in D2 that 10 microgram/kg body weight of A4 were considered to have full analgesic effect in an animal model of nociceptive pain (tail flick test).

It is further noted that the claimed effect of having less adverse effects than morphine at equi-analgesic doses, may not be observed over essentially the entire claimed dosage range. In example 1, this effect was only shown at 400 microgram. At 200 microgram, the analgesic effect was not better than placebo, and at 600 microgram, the frequency of adverse effects was described as comparable to morphine. The data in example 3 were obtained with lower doses and in a different disease model than claimed in present claim 1. These data therefore do not allow conclusions as to the balance between analgesic effect in nociceptive pain on the one hand, and occurrence of side effects at the claimed concentrations on the other hand.

4.3 Dependent claims 2-10 do not appear to contain any additional features which, in combination with the features of any claim to which they refer, are either new or involve an inventive step with respect to the prior art named in the present proceedings. The reasons therefor are that the additional features of the said dependent claims are either known directly from document D2 (claims 4, 5, 9, 10), or they concern minor modifications which lie within the normal practice of the skilled person (claims 2, 3), and/or they relate to unclear in vivo pharmacokinetic parameters, which are not suitable to serve as distinguishing features and/or are implicitly not novel (claims 6-8, see box VII).

5 Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

5.1 Claims 1-10 meet the criterion of industrial applicability in the sense of Article 33 (4) PCT.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

1. Claims 1 and 6-8 do not meet the requirement of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined.
2. Claims 1 and 6-8 attempt to define the subject-matter in terms of the result to be achieved, namely in the form of in vivo pharmacokinetic parameters (t_{max} in claims 1 and 6; $AUC_{0-1}/dose$ in claim 7; $C_{max}/dose$ in claim 8). The applicant argues in his letter of 11.09.2012 essentially that these parameters are routinely measured due to statutory forms, and that the skilled person is aware of how to measure these parameters. The applicant further considers that these parameters are not automatically fulfilled, e.g. dosage forms with drugs having very short or very long pharmacokinetic half-lives could fall outside the scope. However, the main reason why said parameters are considered unclear is that in vivo pharmacokinetic parameters, although measurable by the skilled person, are not suitable for unambiguous characterization of a composition due to the inherent variation among different subjects (e.g. different sex, age, weight, kidney or liver function, etc.) and different testing conditions (e.g. fasted versus non-fasted state, different doses or mode of administration, etc.) which make it impossible to distinguish the subject-matter claimed from the prior art.

Moreover, because of the broad ranges allowable for some of these parameters (e.g. t_{max} within 0.5 and 16 hours in claim 1, it is unclear what the actual contribution of the feature is.

3. Claim 1 also attempt to define the subject-matter in terms of in vitro results to be achieved, namely in the form of in vitro release. This result is not unambiguously verifiable, because the test conditions are not sufficiently described: e.g. it is not clear which buffer and/or which exact test conditions are to be used. In vitro dissolution profiles are also dependent on additional conditions (e.g. sink conditions or not, paddle speed), which are not described in the claim, leading to lack of clarity of the claim (Art. 6 PCT not met).

Kutzenberger & Wolff

Patentanwälte
European Patent Attorneys

Kutzenberger & Wolff, Patentanwälte, Patentanwälte
in advance by fax to file / confirmation by mail
Europäisches Patentamt
Erhardstraße 27
80489 München

YOUR REFERENCE:

OUR REFERENCE:

DATE:

GRA3552-WOWJ5dk

Sep. 11, 2012/af

International application no. PCT/EP2011/003907 (WO 2012/016537)
Grünenthal GmbH
Pharmaceutical dosage form comprising 6'-fluoro-(N-methyl- or N,N-dimethyl)-4-phenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cyclohexane-1,1'-pyrrolo[3,4-b]indol]-4-amine for the treatment of nociceptive pain

This is in response to the written opinion of the international searching authority dated June 12, 2012 and in addition to the demand for international preliminary examination:

1. Amendments

Please find enclosed a newly proposed set of patent claims. It is respectfully requested that international preliminary examination proceedings be based on the newly submitted set of claims enclosed herewith.

The subject-matter of amended claims 1 to 10 is based on claims 1 to 11 as originally filed.

The subject-matter of claim 1 has been specified by the features of original claim 6, i.e. in that the dosage form releases under in vitro conditions in 900 mL artificial gastric juice at pH 1.2 after 30 minutes at least 80 wt-% of the pharmacologically active agent according to general formula (I), based on the total amount of the pharmacologically

Hilke Kutzenberger
Grünenthal
Felix Wolff
Grünenthal
Dirk Probst
Grünenthal
Timo Schwanke
Grünenthal
Jens Giese
Grünenthal
Jörn Peter Loeck
Grünenthal

Address:
Theodor-Heuss Platz 23
50669 Köln
Tel: +49 (0)221-473111-0
Fax: +49 (0)221-473111-10
email: k@kutenberger-patente.de

COLORED PATENT

active agent according to general formula (I) originally contained in the dosage form.

Further, the subject-matter of claim 1 has been specified in that the pharmaceutical dosage form is for oral administration (cf. present application, page 11, last paragraph).

It has been clarified in amended claim 1 that the release of pharmacologically active agent under *in vivo* conditions is measured according to the paddle method with sinker at 100 rpm and $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ (cf. present application, page 15, second paragraph).

Further, it has been clarified in claims 1, 2 and 3 that the dose of the pharmacologically active agent is expressed as weight equivalent dosage based upon the free base (cf. present application, page 6, fourth paragraph).

Original claim 5 has been deleted and the numbering of the remaining claims has been adapted accordingly.

It is respectfully submitted that the subject-matter of the amended claims does not extend beyond the content of the application as filed.

2. Clarity

It is believed that by the above proposed amendments to the claims all lack of clarity objections raised under item VIII of the written opinion with respect to claim 1 should have been overcome.

As far as the *in vivo* pharmacokinetic parameters t_{max} , $AUC_{0-\infty}$ /dose, C_{max} /dose and highest plasma concentration are concerned, it is respectfully submitted that the means for achieving the respective pharmacokinetic parameter are adequately defined within the claims and that the scope of the claims can be worked by a person skilled in the art without any further inventiveness or undue experimentation. Therefore, these functional features defining the subject-matter in terms of the result to be achieved are suitable for unambiguous characterization of the inventive dosage form, and are thus allowable.

A person skilled in the art is able to prepare a dosage form according to the invention based on the teaching of the specification and his general technical knowledge.

The *in vivo* peak plasma level and the area under the curve $AUC_{0-\infty}$ are standard properties of dosage forms for immediate or prolonged release of a pharmacologically active agent that are routinely measured due to statutory terms. A person skilled in the art is therefore fully aware of suitable methods of measuring the *in vivo* peak plasma level (C_{max}), the time needed to reach it (t_{max}), C_{max} /dose and $AUC_{0-\infty}$.

Moreover, definitions of the pharmacokinetic parameters are provided in the specification and in this context it is further explicitly referred to the publication of Bauer, Frömming, Fuhrer (cf. present application, pages 19-23).

Therefore, a person skilled in the art can easily determine the *in vivo* peak plasma level (C_{max}), the time needed to reach it (t_{max}), C_{max} /dose and $AUC_{0-\infty}$ of the pharmaceutical dosage form according to the invention.

Still further, based upon the disclosure of the present application, a person skilled in the art cannot only measure the pharmacokinetic parameters of a pharmaceutical dosage form, but can also manufacture dosage forms according to the present invention exhibiting said features.

Example 2 of the present application shows that a hemihydrate oral solution of the pharmacologically active agent according to formula (Ib) in a dose of 400 µg in Macrogol 400 (concentration: 400 µg/mL) and a liquid filled capsule containing compound (Ib) in a dose strength of 400 µg are bioequivalent, and that the pharmacological parameter $t_{1/2}$ of both pharmaceutical dosage forms is approx. 6 h; i.e. within the range of from 0.5 to 16 h according to amended claim 1 of the present application.

Based upon this information a skilled person can easily modify the formulations thereby arriving at further dosage forms exhibiting the pharmacokinetic features according to amended claim 1 of the present application.

Consequently, the *in vivo* pharmacokinetic parameters $t_{1/2}$, $AUC_{0-\infty}/\text{dose}$, C_{max}/dose and highest plasma concentration are suitable for unambiguous characterization of the inventive dosage form.

As far as the *in vivo* pharmacokinetic parameter $t_{1/2}$ is concerned, it is further respectfully submitted that the range given in amended claim 1 contributes to the characterization of the pharmaceutical dosage form, because this functional feature is not automatically fulfilled:

On the one hand there are pharmaceutical dosage forms, wherein the pharmacokinetic parameter $t_{1/2}$ is smaller than 0.5 h, e.g. those containing a pharmacologically active agent having a short pharmacokinetic half-life and providing immediate release thereof. On the other hand there are dosage forms, wherein the pharmacokinetic parameter $t_{1/2}$ is larger than 16 h, e.g. those containing a pharmacologically active agent having a large pharmacokinetic half-life and/or providing prolonged release of the pharmacologically active agent contained therein.

Therefore, the functional feature "the pharmacokinetic parameter $t_{1/2}$ is within the range of from 0.5 to 16 h" contributes to the characterization of the pharmaceutical dosage form according to the invention.

3. Novelty

Since the Examining Division has already acknowledged novelty of the subject-matter of the original set of claims over the cited prior art, it is believed that no further comments are necessary in this regard.

4. Inventive step

4.1 The subject-matter of amended claim 1 is not only novel but also involves an inventive step.

Conventional analgesics are typically available as formulations providing immediate release or as formulations providing prolonged release.

On the one hand, formulations providing immediate release upon oral administration have the advantage that they lead to a fast release of the analgesic in the gastrointestinal tract. As a result, a comparatively high dose of the analgesic is quickly absorbed leading to high plasma levels within a short period of time and resulting in a rapid onset of pain relief, i.e. analgesic action begins shortly after administration. This is particularly desirable in acute pain [cf. present application, page 2, first paragraph].

At the same time, however, a rapid reduction in the analgesic action is usually observed, because metabolism and/or distribution and/or excretion of the analgesic cause a decrease of its plasma levels. For that reason, formulations providing immediate release of analgesics typically need to be administered frequently, e.g. eight times per day. This is not only detrimental with respect to patient compliance but also may cause comparatively high peak plasma drug concentrations and high fluctuations between peak and trough plasma drug concentrations which in turn may deteriorate tolerability [cf. present application, page 2, second paragraph].

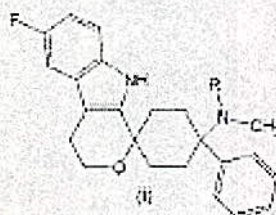
On the other hand, formulations providing prolonged release upon oral administration have the advantage that they need to be administered less frequently, typically once daily or twice daily. This improves patient compliance and also can reduce peak plasma drug concentrations and fluctuations between peak and trough plasma drug concentrations which in turn may improve tolerability [cf. present application, page 2, third paragraph].

At the same time, however, release of the analgesic in the gastrointestinal tract is prolonged. As a result, a comparatively low dose of the analgesic is quickly absorbed leading to low plasma levels and resulting in a retarded onset of pain relief, i.e. analgesic action begins quite a while after first administration. Furthermore, as formulations providing prolonged release typically contain higher doses of the analgesics than formulations providing immediate release, they bear a higher risk of being misused [cf. present application, page 2, fourth and fifth paragraph].

Formulations providing a dual release mode, i.e. a combination of immediate release with prolonged release, are also known. However, these formulations typically rely upon immediate-release units and prolonged-release units that are locally separated from one another and therefore, such pharmaceutical dosage forms can only be prepared by specific and costly methods [cf. present application, page 3, second paragraph].

4.2 It is an object of the invention to provide pharmaceutical dosage forms containing 6-fluoro-(N-methyl- or N,N-dimethyl)-4-phenyl-4',6'-dihydro-3H-spiro[pyridine-1,1'-pyran(3,4-b)-indole]-4-amine which have advantages compared to the pharmaceutical dosage forms of the prior art. In particular, the pharmaceutical dosage forms should provide good bioavailability and adequate pain relief, but also should have a high tolerability, good compliance, and safety.

This object has been achieved by the subject-matter of amended claim 1; i.e. by a pharmaceutical dosage form for oral administration once daily and containing a pharmacologically active agent according to general formula (I):



wherein R is -H or -CH₃,

or a physiologically acceptable salt thereof,

- which releases under *in vitro* conditions at 37 ± 0.5 °C in 500 mL artificial gastric juice at pH 1.2 after 30 minutes according to the paddle method with sinker at 100 rpm at least 80 wt.-% of the pharmacologically active agent according to general formula (I), based on the total amount of the pharmacologically active agent according to general formula (I) originally contained in the dosage form; and
- which contains the pharmacologically active agent in a dose of from 150 µg to 800 µg, expressed as weight equivalent dosages based upon the free base; and
- wherein the pharmacokinetic parameter t_{max} is within the range of from 0.5 to 16 h, for use in the treatment of nociceptive pain.

4.3 It has been found that 6-fluoro-(N-methyl- or N,N-dimethyl-)-4-phenyl-4',9'-dihydro-3H-spiro[cyclohexano-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine has a comparatively poor water solubility. However, it has been found that in spite of said poor water solubility, pharmaceutical dosage forms can be prepared which provide immediate release of 6-fluoro-(N-methyl- or N,N-dimethyl-)-4-phenyl-4',9'-dihydro-3H-spiro[cyclohexano-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine and provide good bioavailability. Further, it has been surprisingly found that 6-fluoro-(N-methyl- or N,N-dimethyl-)-4-phenyl-4',9'-dihydro-3H-spiro[cyclohexano-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine has a relatively large pharmacokinetic terminal half life ($t_{1/2} = 60-90$ h) and thus, provides pharmacological activity for a comparatively extended period of time after administration (the operational half life is about 24 h) [cf. present application, page 4, 3rd paragraph].

The results of the clinical studies summarized in example 2 of the present application demonstrate that single oral dose administrations of 400 µg of 6-fluoro-(N,N-dimethyl-)-4-phenyl-4',9'-dihydro-3H-spiro[cyclohexano-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine are safe, well tolerated and provide good bioavailability, independent from the galenic formulation (liquid filled capsule or oral solution). Further, it has been shown that the peak plasma concentration (C_{max}) is observed surprisingly late (t_{max}), namely approx. 8 hours after administration [cf. present application, page 46, Table 5, second column].

Therefore, it has been surprisingly found that upon oral administration of the pharmaceutical dosage form containing the pharmacologically active agent according to

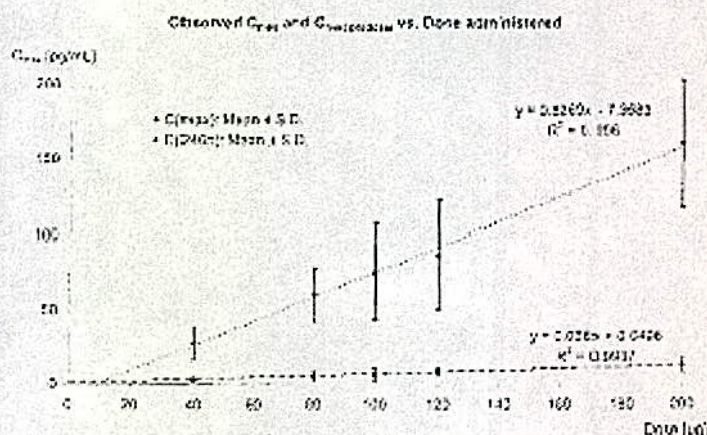
the invention, a rapid onset of pain relief can be achieved followed by a prolonged analgesic effect, although or even if, the pharmaceutical dosage form provides immediate release.

Therefore, the pharmaceutical dosage form according to the invention combines the advantageous properties of conventional formulations providing immediate release - rapid pain relief due to adequately high concentration of active ingredient just shortly, e.g. about one hour, after administration of the pharmaceutical composition - with the advantageous properties of conventional formulations providing prolonged release - long lasting analgesic action owing to an adequately high level of active ingredient over a prolonged time -, and at the same time even overcomes the drawbacks of said conventional formulations. By taking the pharmacologically active agent in the formulation according to the invention, the patient can effectively combat his pain acutely and, at the same time, treat it effectively over a prolonged period without further measures and merely by regular administration at 24 hourly intervals (cf. present application, page 4, 4th paragraph).

Further, it has been surprisingly found that due to its large pharmacokinetic half-life, the highest plasma concentrations (peak plasma concentrations) of 6'-fluoro-(N-methyl- or N,N-dimethyl-)-4-phenyl-4',9'-dihydro-3H-spiro[cyclohexane-1,1'-pyrrolidine(3,4,b)]indole-4-amine are increased upon once daily administration of fixed dosages.

Although the clinical studies summarized in example 3 of the present application have been conducted on patients with painful diabetic neuropathy, the results of these studies are nonetheless suitable to show that the peak plasma concentrations of 6'-fluoro-(N-methyl- or N,N-dimethyl-)-4-phenyl-4',9'-dihydro-3H-spiro[cyclohexane-1,1'-pyrrolidine(3,4,b)]indole-4-amine are increased during the first few days of daily administration of fixed dosages (cf. present application, example 3, tables 11-13 and figure 3).

It further becomes evident from Figure 5 that samples taken after 8-10 days after previous treatment with compound (Ib) still contained the drug in detectable and statistically relevant concentrations. Even samples taken 10-15 days after previous treatment with compound (Ib) still had concentrations > 2.0 pg/mL (cf. present application, page 50, second and third paragraph, and Figure 5 depicted here below).



These surprising effects suggest that the pharmaceutical dosage form according to the invention not only allows the pharmacologically active agent to start flowing rapidly in the plasma when the pharmaceutical dosage form is first administered, leading to a rapid onset of pain relief in the patient owing to the immediate release, but at the same time ensures long-lasting therapeutic efficacy over a relatively long period (at least 24 hours). Therefore, the pain suffered by a patient can rapidly be alleviated when the pharmaceutical dosage form according to the invention is administered without the analgesic action quickly fading again.

These advantageous effects of the pharmaceutical dosage form according to the invention are not rendered obvious by any of the cited prior art references.

4.4 It appears that the Examining Division considers D2 to represent the most relevant state of the art.

The subject-matter of amended claim 1 differs from the disclosure of D2 not only in that the dose of the pharmacologically active agent is from 150 µg to 800 µg, but further at least in that the dosage form is for administration once daily, and the pharmacokinetic parameter $t_{1/2}$ is within the range of from 0.5 to 16 h. Besides that, D2 does not provide any hint that an oral dosage form can be provided that provides immediate release of the pharmacologically active agent according to general formula (I).

In this regard, it is further respectfully submitted that the frequency of administration, the mode of administration (oral) and the dose to be administered, i.e. all essential features for a dosage regimen, are now defined in amended claim 1.

Due to the once daily administration of the pharmacologically active agent in a dose of 150-800 µg, the plasma concentration of the pharmacologically active agent is increased rapidly and kept at a sufficiently high level, so that an adequate relief from nociceptive pain can be provided rapidly and for a prolonged time (at least 24 hours). Moreover, once

daily oral administration of an immediate release dosage form ensures optimal patient compliance.

4.5 None of the cited prior art references discloses or suggests that a dosage form could be developed that provides immediate release of the pharmacologically active agent according to general formula (I) but that nonetheless provides adequate relief from nociceptive pain for a prolonged time, and thus, only has to be administered once daily.

Both D1 (WO 2004/042907 A1) and D2 (WO 2005/040401 A1) are entirely silent on a repeated or regular administration, let alone once-daily administration.

Further, neither D1 nor D2 teaches or suggests that the pharmacologically active ingredient according to general formula (I) has a large pharmacokinetic half-life.

Therefore, D1 and D2 do not provide any hint or suggestion that the peak plasma concentration of the pharmacologically active ingredient according to general formula (I) could be increased during the first days of daily administration either.

D2 even teaches that the compounds disclosed therein are suitable for anaesthesia or concomitant use with anaesthetics, and therefore should have a half-life of less than one hour, preferably less than 30 minutes (cf. D2, page 22, lines 29-34). Therefore, D2 rather leads away from a dosage form that provides immediate release of the pharmacologically active agent according to general formula (I) but nonetheless provides adequate relief from nociceptive pain for a prolonged time, and that thus, only has to be administered once daily.

4.6 Summarizing therefore, the subject-matter of amended claim 1 is not rendered obvious by any of the cited prior art references, neither when taken alone nor when combined with one another. The same applies to the subject-matter of claims 2 to 10 which all directly or indirectly depend upon amended claim 1.

5. Conclusions

It is believed that by the above proposed considerations all objections raised in the written opinion should have been overcome. Therefore, the early issuance of a positive international preliminary report on patentability is respectfully solicited. However, in case that for some reasons the Examiner should not feel inclined to acknowledge patentability of the subject-matter of the independent claims, it is respectfully requested that an additional written opinion be issued in accordance with Rule 66.4 PCT and in the international preliminary report on patentability the dependent claims for which patentability can be acknowledged be identified, respectively.



Dr. Jan Bölle
European Patent Attorney

Encl.: New set of patent claims

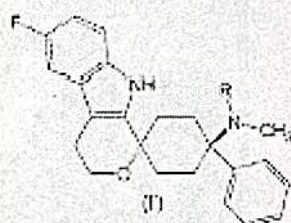
Patent claims:

1. A pharmaceutical dosage form for oral administration once daily and containing a pharmacologically active agent according to general formula (I)

International Application No. PCT/EP2011/003907
(NO. 2012/013697)

2

GRI2582-ACU006

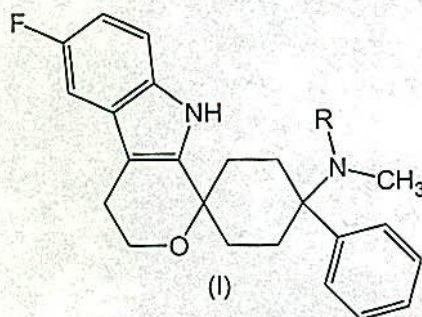


wherein R is defined as in claim 1.

5. The pharmaceutical dosage form according to any of the preceding claims, wherein the pharmacologically active agent according to general formula (I) is (1r,4r)-6'-fluoro-N,N-dimethyl-4-phenyl-4',9'-dihydro-3H-spiro[cyclohexane-1,2'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, (1r,4r)-6'-fluoro-N-methyl-4-phenyl-4',9'-dihydro-3H-spiro[cyclohexane-1,2'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, or a physiologically acceptable salt thereof.
6. The pharmaceutical dosage form according to any of the preceding claims, wherein the pharmacokinetic parameter t_{max} is within the range of from 2 to 10 h.
7. The pharmaceutical dosage form according to any of the preceding claims, wherein the pharmacokinetic parameter $AUC_{0-\infty}/\text{dose}$ is within the range of from 0.3 to 20 $\text{h}\cdot\text{m}^{-1}$.
8. The pharmaceutical dosage form according to any of the preceding claims, wherein the pharmacokinetic parameter C_{max}/dose is within the range of from 0.04 to 2.00 m^{-1} .
9. The pharmaceutical dosage form according to any of the preceding claims, wherein the nociceptive pain is selected from acute nociceptive pain and chronic nociceptive pain.
10. The pharmaceutical dosage form according to any of the preceding claims, wherein the nociceptive pain is selected from somatic pain and visceral pain.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación farmacéutica para administración oral de una vez al día, la cual contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I)



en donde R es -H o -CH₃,

o una sal fisiológicamente aceptable del mismo,

la cual libera, bajo condiciones *in vitro* en 900 ml de jugo gástrico artificial a pH 1.2 después de 30 minutos por lo menos 80% en peso del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I), en base en la cantidad total del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I), contenido originalmente en la forma de dosificación; y

la cual contiene el agente farmacológicamente activo en una dosis de 150 µg a 800 µg, expresada como dosificaciones en equivalente en peso basadas en la base libre; y

en donde el parámetro farmacocinético t_{max} está dentro del intervalo de 0.5 a 16 h, para uso en el tratamiento del dolor nociceptivo.

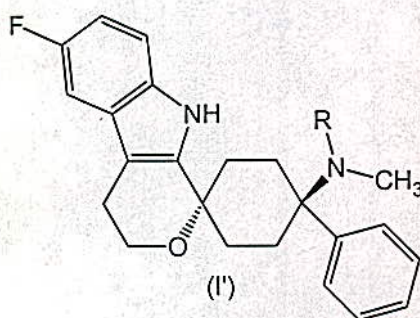
2. La forma de dosificación farmacéutica como se describe en la reivindicación 1, la cual contiene el agente farmacológicamente activo en una dosis de 200 µg a 600 µg,

000131

expresada como dosificaciones en equivalente en peso basadas en la base libre.

3. La forma de dosificación farmacéutica como se describe en la reivindicación 1 ó 2, la cual contiene el agente farmacológicamente en una dosis de 300 µg a 500 µg, expresada como dosificaciones en equivalente en peso basadas en la base libre.

4. La forma de dosificación farmacéutica como se describe en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) tiene una estereoquímica de acuerdo con la fórmula general (I')



en donde R se define como la reivindicación 1.

5. La forma de dosificación farmacéutica como se describe con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en 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[ciclohexan-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, (1r,4r)-6'-fluoro-N-metil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexan-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, o una sal fisiológicamente aceptable de la misma.

6. La forma de dosificación farmacéutica como se describe con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el parámetro farmacocinético t_{max} está dentro del intervalo de 2 a 10 h.

7. La forma de dosificación farmacéutica como se describe en cualquiera de las reivindicaciones precedentes,

en donde el parámetro farmacocinético AUC_{0-t}/dosis está dentro del intervalo de 0.3 a 20 h/m³.

8. La forma de dosificación farmacéutica como se describe en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el parámetro farmacocinético $C_{\text{max}}/\text{dosis}$ está dentro del intervalo desde 0.04 a 2.00 m⁻³.

9. La forma de dosificación farmacéutica como se describe en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el dolor nociceptivo es seleccionado entre dolor nociceptivo agudo o dolor nociceptivo crónico.

10. La forma de dosificación farmacéutica como se describe en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el dolor nociceptivo es seleccionado entre dolor somático y dolor visceral.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 007011	
				Bogotá D.C., Enero 24 de 2013 - 09:26:30	
RECIBIDO DE : CLARKE MODET				NI 830.008.643	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	1137	08/01/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1138	08/01/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1139	08/01/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1140	08/01/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1141	08/01/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1142	08/01/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1143	08/01/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1144	08/01/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1145	08/01/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1222	08/01/2013		206.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1265	08/01/2013		20.000.00
RECIBO DE CA	999999999	3954	15/01/2013		530.000.00
RECIBO DE CA	999999999	3955	15/01/2013		530.000.00
RECIBO DE CA	999999999	3956	15/01/2013		530.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO		Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN		500.000.00	500.000.00	
			=====		
			500.000.00		
SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
000134					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-017252- -00000-0000 Fecha: 2013-01-30 14:50:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII Act. 411 PRESENTACION Folios: 135					
Sede Centro: Carrera 13 No. Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: () Enero 24 de 2013 - 09:26:32					

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

Responsable: [Signature]

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

000125

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Enero 24 de 2013 - 09:26:32

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-017252- -00000-0000

Fecha: 2013-01-30 14:50:42
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 135

PI02-F03 (2009-11-18)