

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-017257- -00000-0000

Fecha: 2013-01-30 14:52:09

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALII

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 143 **144**

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

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 NEUROPATICO

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL A61K 9/48

71. SOLICITANTE: GRÜNENTHAL GMBH.

DOMICILIO: Aachen, Alemania.

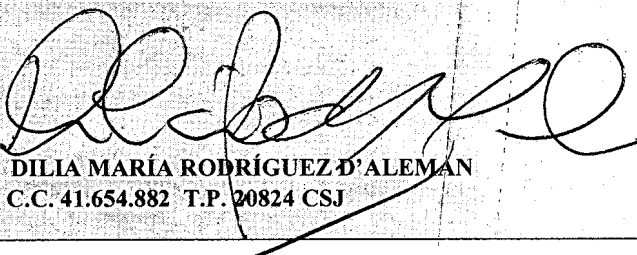
74. APODERADO DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-017257- -00000-0000 Fecha: 2013-01-30 14:52:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 143-144
---	--

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/EP2011/003908	Fecha 04 de Agosto de 2011
	Publicación Internacional No.	WO 2012/016698 A3	Fecha 09 de Febrero de 2012
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (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 NEUROPATICO		
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
	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 ELECTRÓNICO notificaciones@clarkemodet.com.co
	PAÍS	Colombia	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
	1.Europa	EP	10 008 115.7
	2. Europa	EP	10 008 116.5
	3.Europa	EP	10 008 117.3
	4. Estados Unidos de América	US	61/370.634
	5.Estados Unidos de América	US	61/370.643
	6.Estados Unidos de América	US	61/370.648
			(32) FECHA AAA/MM/DD
			2010/08/04
			2010/08/04
			2010/08/04
			2010/08/04
			2010/08/04
			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	Nº 13-007012// 13-009070	Fecha 24/01/2013 30/01/2013
16	FIRMA DEL APODERADO :		
 DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción Nº de folios: 108 2. ☒ Reivindicaciones Nº Reivindicaciones: 14 3. ☒ Dibujos y/o figuras Nº folios: 5 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.		Documentación Jurídica 9. ☐ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ 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.	



ANEXO INVENTORES

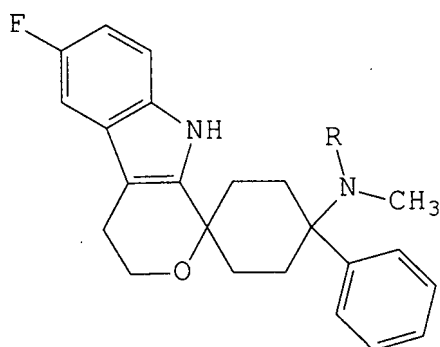
- 1.) **GRÜNING, Nadja**
(Kleinmarschierstr. 37 52062, Alemania);
- 2.) **SCHILLER, Marc**
(Max-Pechstein-Strasse 4 52076, Aachen, Alemania);
- 3.) **FRIEDRICH, Ingo**
(Im Gödersfeld 28 52078, Aachen, Alemania);
- 4.) **KIRBY, Chris**
(Pharmaterials 5 Boulton Road, Reading RG2 0NH, Gran Bretaña);
- 5.) **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);

000002

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 NEUROPATICO

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 neuropático, preferiblemente dolor neuropático 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.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los agentes farmacológicamente activos de acuerdo con la invención se conocen de la técnica anterior y se

000003

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 nivelación 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 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

000004

paciente sino que también puede provocar concentraciones plasmáticas del medicamento comparativamente elevadas y grandes fluctuaciones entre 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 prolongado. Como un resultado, una dosis comparativamente baja del analgésico se absorbe rápidamente lo que genera concentraciones bajas en plasma lo que resulta en un inicio retardado de la línea 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 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

000005

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 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

000006

(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 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

000007

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-)-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

000008

tanto, proporciona actividad farmacológica por un período 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 de 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 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

000009

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. Se ha encontrado sorprendentemente que una administración diaria de una dosis fija y relativamente pequeña 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, por ejemplo una dosis diaria de 40 µg, ocasionan concentraciones máximas en plasma subterapéuticas el primer día de la terapia, pero

000010

concentraciones máximas en plasma terapéuticas posteriormente. Por ejemplo, en el caso de una dosis diaria de 40 µg, fue observado un efecto analgésico considerable en pacientes con neuropatía diabética dolorosa en el cuarto y en el quinto día de una administración al día.

Además, se ha encontrado sorprendentemente que a tales dosis relativamente pequeñas, la aparición de efectos secundarios disminuye considerablemente comparado con la morfina bajo condiciones equianalgésicas.

Estos sorprendentes resultados sugieren que durante una terapia a largo plazo de dolor neuropático, preferiblemente dolor neuropático crónico, la dosis 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 puede ser mantenida a un nivel bajo, no sólo inicialmente sino a lo largo de toda la terapia analgésica y en consecuencia, efectos secundarios no deseados pueden ser reducidos o totalmente suprimidos. Valoración de la dosis durante la fase inicial de administración puede ser posible pero no requerida necesariamente.

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

000011

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 (bunionectomía).

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.

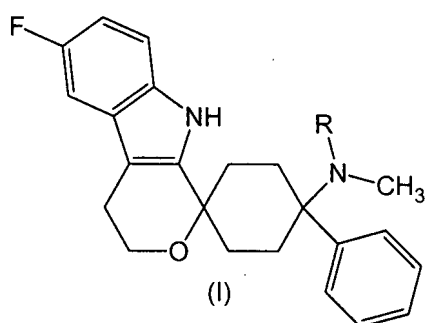
La figura 4 muestra el promedio de los cambios de dolor (variación del valor NRS) sobre un periodo de 5 días después de una administración de una dosis diaria del compuesto de acuerdo con la fórmula (I'b) (100 µg) comparado con placebo y morfina de liberación lenta (60 µg) en pacientes con neuropatía 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

000012

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 10 µg a 190 µg; y

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

para el uso para el uso en el tratamiento de dolor neuropático, preferiblemente dolor neuropático crónico.

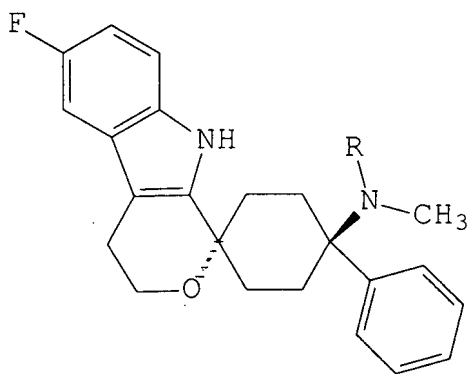
. A menos que se establezca de manera expresa en

000013

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')



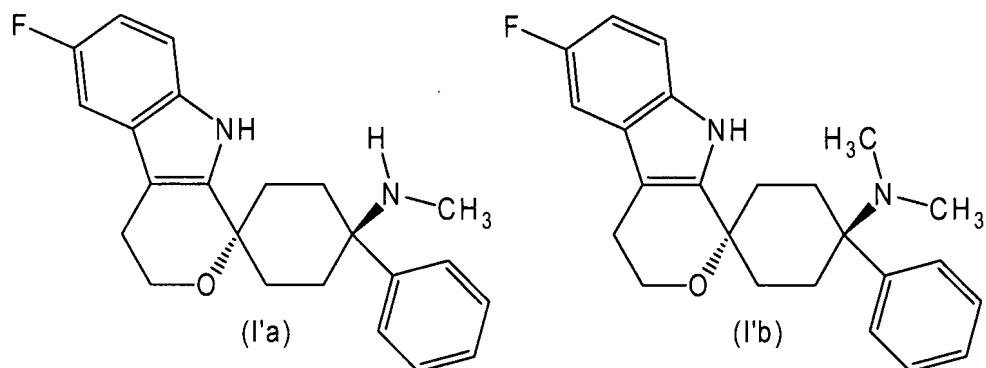
(I')

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

En otra modalidad, de la forma de dosificación

000014

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 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

000015

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-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,

000016

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 neuropático, preferiblemente dolor neuropático crónico. La cantidad que constituye la cantidad 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.

000017

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 maera más preferible al tercer día de una administración de una vez al día.

En una modalidad especialmente preferida, con respecto al tratamiento del dolor neuropático, preferiblemente dolor neuropático 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 siguientes 5 días.

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 la forma de dosificación no es efectiva en el tratamiento del dolor agudo, es decir, , el

000018

agente farmacológicamente activo está contenido en una cantidad que es subterapéutica con respecto al tratamiento del dolor agudo. Preferiblemente, la cantidad es tan baja que incluso después de una administración repetida durante varios días consecutivos, por ejemplo ≥ 5 días, no se consigue un efecto considerable en el tratamiento del dolor agudo.

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 secundarios 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

000019

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 0.005% en peso, incluso 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

000020

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 10 µg hasta 190 µg, es decir la forma de dosificación de acuerdo con la invención contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en una dosis diaria desde 10 µg hasta 190 µg.

En una modalidad preferida, la dosis del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) preferiblemente está en el intervalo de 10 µg a 180 µg, de manera preferible en el intervalo de 12.5 µg a 150 µg, de manera más preferible en el intervalo de 15 µg a 120 µg, de manera aún más preferible en el intervalo de 17.5 µg a 100 µg, incluso de manera más preferible en el intervalo de 20 µg a 90 µg, de manera mucho más preferible en el intervalo de 25 µg a 80 µg, y en particular en el intervalo de 30 µg a 75 µg.

En una modalidad preferida, la dosis del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está en el intervalo de 10 µg a 50 µg.

En una modalidad preferida, la dosis del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) está en el intervalo de 1.0 µg a 100 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 30 ± 20 µg, de manera más preferible 30 ± 15 µg, de manera mucho más preferible 25 ± 15 µg, y en particular 30 ± 5 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

000021

intervalo de $35 \pm 25 \mu\text{g}$, de manera más preferible $35 \pm 20 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible $35 \pm 15 \mu\text{g}$, de manera mucho más preferible $35 \pm 10 \mu\text{g}$, y en particular $35 \pm 5 \mu\text{g}$. 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 $40 \pm 30 \mu\text{g}$, de manera más preferible $40 \pm 25 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible $40 \pm 20 \mu$, incluso de manera más preferible $40 \pm 15 \mu\text{g}$ y de manera mucho más preferible $40 \pm 10 \mu\text{g}$, y en particular $40 \pm 5 \mu\text{g}$. 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 $45 \pm 35 \mu\text{g}$, de manera más preferible $45 \pm 30 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible $45 \pm 25 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible $45 \pm 20 \mu\text{g}$, incluso de manera más preferible $45 \pm 15 \mu\text{g}$, de maera más preferible $45 \pm 10 \mu\text{g}$, y en particular $45 \pm 5 \mu\text{g}$. 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 $50 \pm 35 \mu\text{g}$ de manera más preferible $50 \pm 30 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible $50 \pm 25 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible $50 \pm 20 \mu\text{g}$, incluso de manera más preferible $50 \pm 15 \mu\text{g}$, de manera más preferible $50 \pm 10 \mu\text{g}$, y en particular $50 \pm 5 \mu\text{g}$. 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 $55 \pm 35 \mu\text{g}$, de manera más preferible $50 \pm 30 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible $55 \pm 25 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible $55 \pm 20 \mu\text{g}$, incluso de

000022

manera más preferible $55 \pm 15 \mu\text{g}$, de manera más preferible $55 \pm 10 \mu\text{g}$ y en particular $55 \pm 5 \mu\text{g}$. 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 $60 \pm 40 \mu\text{g}$ o $60 \pm 35 \mu\text{g}$, de manera más preferible $60 \pm 30 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible $60 \pm 25 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible $60 \pm 20 \mu\text{g}$, incluso de manera más preferible $60 \pm 15 \mu\text{g}$, de manera más preferible $60 \pm 10 \mu\text{g}$ y en particular $60 \pm 5 \mu\text{g}$. 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 $65 \pm 40 \mu\text{g}$ o $65 \pm 35 \mu\text{g}$, de manera más preferible $65 \pm 30 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible $65 \pm 25 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible $65 \pm 20 \mu\text{g}$, incluso de manera más preferible $65 \pm 15 \mu\text{g}$, de manera más preferible $65 \pm 10 \mu\text{g}$ y en particular $65 \pm 5 \mu\text{g}$. 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 $70 \pm 40 \mu\text{g}$ o $70 \pm 35 \mu\text{g}$, de manera más preferible $70 \pm 30 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible $70 \pm 25 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible $70 \pm 20 \mu\text{g}$, incluso de manera más preferible $70 \pm 15 \mu\text{g}$, de manera más preferible $70 \pm 10 \mu\text{g}$ y en particular $70 \pm 5 \mu\text{g}$. 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 $75 \pm 40 \mu\text{g}$ o $75 \pm 35 \mu\text{g}$, de manera más preferible $75 \pm 30 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible 75 ± 25

000023

µg, de manera aún más preferible 75 ± 20 µg, incluso de manera más preferible 75 ± 15 µg, de manera más preferible 75 ± 10 µg y en particular 70 ± 5 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 80 ± 45 µg o 80 ± 40 µg, de manera más preferible 80 ± 35 µg o 80 ± 30 µg, de manera aún más preferible 80 ± 25 µg, de manera aún más preferible 80 ± 20 µg, incluso de manera más preferible 80 ± 15 µg, de manera más preferible 80 ± 10 µg y en particular 80 ± 5 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 85 ± 45 µg o 85 ± 40 µg, de manera más preferible 85 ± 35 µg o 85 ± 30 µg, de manera aún más preferible 85 ± 25 µg, de manera aún más preferible 85 ± 20 µg, incluso de manera más preferible 85 ± 15 µg, de manera más preferible 85 ± 10 µg y en particular 85 ± 5 µg. 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 90 ± 45 µg o 90 ± 40 µg, de manera más preferible 90 ± 35 µg o 90 ± 30 µg, de manera aún más preferible 90 ± 25 µg, de manera aún más preferible 90 ± 20 µg, incluso de manera más preferible 90 ± 15 µg, de manera más preferible 90 ± 10 µg y en particular 90 ± 5 µg. 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 $95 \pm$

000024

35 µg, de manera más preferible 95 ± 30 µg, de manera aún más preferible 95 ± 25 µg, de manera aún más preferible 95 ± 20 µg, incluso de manera más preferible 95 ± 15 µg, de manera más preferible 95 ± 10 µg y en particular 95 ± 5 µg. En una 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 100 ± 80 µg, de manera más preferible 100 ± 60 µg, de manera aún más preferible 100 ± 40 µg, incluso de manera más preferible 100 ± 20 µg, de manera más preferible 100 ± 10 µg y en particular 100 ± 5 µg. 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 está dentro del intervalo de 110 ± 35 µg, de manera más preferible 110 ± 30 µg, de manera aún más preferible 110 ± 25 µg, de manera aún más preferible 110 ± 20 µg, incluso de manera más preferible 110 ± 15 µg, de manera más preferible 110 ± 10 µg y en particular 110 ± 5 µg. 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 está dentro del intervalo de 120 ± 60 µg, de manera más preferible 120 ± 50 µg, de manera aún más preferible 120 ± 40 µg, de manera aún más preferible 120 ± 30 µg, incluso de manera más preferible 120 ± 20 µg, de manera más preferible 120 ± 10 µg y en particular 120 ± 5 µg. 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

000025

intervalo de está dentro del intervalo de $130 \pm 60 \mu\text{g}$, de manera más preferible $130 \pm 50 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible $130 \pm 40 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible $130 \pm 30 \mu\text{g}$, incluso de manera más preferible $130 \pm 20 \mu\text{g}$, de manera más preferible $130 \pm 10 \mu\text{g}$ y en particular $130 \pm 5 \mu\text{g}$. 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 está dentro del intervalo de $140 \pm 50 \mu\text{g}$, de manera más preferible $140 \pm 50 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible $140 \pm 40 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible $140 \pm 30 \mu\text{g}$, incluso de manera más preferible $140 \pm 20 \mu\text{g}$, de manera más preferible $140 \pm 10 \mu\text{g}$ y en particular $140 \pm 5 \mu\text{g}$. 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 está dentro del intervalo de $150 \pm 60 \mu\text{g}$, de manera más preferible $150 \pm 50 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible $150 \pm 40 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible $150 \pm 30 \mu\text{g}$, incluso de manera más preferible $150 \pm 20 \mu\text{g}$, de manera más preferible $150 \pm 10 \mu\text{g}$ y en particular $150 \pm 5 \mu\text{g}$. 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 $160 \pm 30 \mu\text{g}$, de manera más preferible $160 \pm 25 \mu\text{g}$, de manera aún más preferible $160 \pm 20 \mu\text{g}$, incluso de manera más preferible $160 \pm 15 \mu\text{g}$, de manera más preferible $160 \pm 10 \mu\text{g}$ y en particular $160 \pm 5 \mu\text{g}$. En otra modalidad preferida, el contenido del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en la forma de

000026

dosificación farmacéutica está dentro del intervalo de $170 \pm 20 \mu\text{g}$, de manera más preferible $170 \pm 10 \mu\text{g}$, y en particular $170 \pm 5 \mu\text{g}$.

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

000027

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, 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 ó 15 minutos.

La forma de dosificación de acuerdo con la invención es para el uso en tratamiento del dolor neuropático, preferiblemente dolor neuropático crónico tal como neuropatía diabética dolorosa. Preferiblemente, el dolor es moderado, severo, o de moderado a severo.

Para el propósito de la especificación, dolor neuropático es dolor que se origina por lesión nerviosa o un mal funcionamiento de los nervios. Preferiblemente, el dolor neuropático es seleccionado entre dolor neuropático agudo y dolor neuropático crónico. El dolor neuropático puede ser causado por daño o trastorno que afecta a la parte periférica o central del sistema nervioso involucrado en las sensaciones corporales(sistema somatosensorial). Preferiblemente, la forma de dosificación de acuerdo con la invención es para el uso en el tratamiento de dolor neuropático crónico o dolor neuropático agudo, dolor neuropático periférico o dolor

000028

neuropático central, dolor mononeuropático o dolor polineuropático. Cuando el dolor neuropático es crónico, puede ser dolor neuropático periférico crónico o dolor neuropático central crónico, en una modalidad preferida dolor mononeuropático periférico crónico o dolor mononeuropático central crónico, en otra modalidad preferida dolor polineuropático periférico crónico o dolor polineuropático central crónico. Cuando el dolor neuropático es agudo, puede ser dolor neuropático periférico agudo o dolor neuropático central agudo, en una modalidad preferida dolor mononeuropático periférico agudo o dolor mononeuropático central agudo, en otra modalidad preferida dolor polineuropático periférico agudo o dolor polineuropático central agudo. La invención se relaciona con un agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de dolor neuropático según se describe anteriormente, preferiblemente por administración de una vez al día de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención.

El dolor neuropático central se presenta en lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple, y algunos accidentes cerebrovasculares. Fibromialgia es potencialmente un trastorno de dolor central que responde a medicación que es eficaz para el dolor neuropático. Aparte de neuropatía diabética y otras afecciones metabólicas, las causas comunes de neuropatías periféricas dolorosas son infección por herpes zóster, neuropatías asociadas al VIH, carencias nutricionales, toxinas, manifestaciones de neoplasias, genéticas, y trastorno de origen inmunológico o trauma físico

000029

del tronco nervioso. El dolor neuropático es común en cáncer como resultado directo de cáncer en nervios periféricos (por ejemplo, como consecuencia de la compresión de los nervios por un tumor), o como efecto secundario de quimioterapia, lesión por radiación o cirugía.

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]; 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

000030

[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 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 involucren 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];

000031

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 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

000032

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 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

000033

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 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

000034

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 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.

000035

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 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%.

000036

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 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 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 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 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.

000037

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 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 (es decir, $C_{\max} = C_{\max, 1 \text{ día}}$ y $t_{\max} = t_{\max, 1 \text{ día}}$).

Para el propósito de la especificación, $C_{\max, n \text{ días}}$ es la más alta concentración en plasma del agente farmacológicamente activo alcanzada después de una

000038

administración diaria de la forma de dosificación farmacéutica por n días consecutivos, en donde n puede ser por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, etc.

Para el propósito de la especificación, $C_{\max, \geq 5 \text{ días}}$ es la más alta concentración en plasma del agente farmacológicamente activo alcanzada después de una administración diaria de la forma de dosificación farmacéutica por al menos 5 días consecutivos. En una modalidad preferida, condiciones estables son alcanzadas después de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 o más días, es decir, administración continuada de la forma de dosificación de acuerdo con la invención durante días consecutivos adicionales no aumenta sustancialmente más la $C_{\max}$.

Para el propósito de la especificación, $t_{\max, n \text{ días}}$ es el tiempo necesario para alcanzar $C_{\max, n \text{ días}}$ (posterior a la dosis), en donde n puede ser por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, etc.

Para el propósito de la especificación, $t_{\max, \geq 5 \text{ días}}$ es el tiempo necesario para alcanzar $C_{\max, \geq 5 \text{ días}}$ (posterior a la dosis).

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

000039

a $250 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de 5 a $200 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo desde 10 a $150 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera mucho más preferible dentro del intervalo de 15 a $120 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de 20 a $100 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$.

En una modalidad preferida, C_{max} está dentro del intervalo de $20 \pm 17.5 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $20 \pm 15 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $20 \pm 12.5 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $20 \pm 10 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y de manera más preferida dentro del intervalo $20 \pm 5 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En otra modalidad preferida, C_{max} está dentro del intervalo de $25 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $25 \pm 17.5 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $25 \pm 15 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $25 \pm 12.5 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferida dentro del intervalo $25 \pm 10 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $25 \pm 5 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En otra modalidad preferida adicional, C_{max} está dentro del intervalo de $30 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $30 \pm 17.5 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $30 \pm 15 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $30 \pm 12.5 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferida dentro del intervalo $30 \pm 10 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $30 \pm 5 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En otra modalidad preferida adicional, C_{max} está dentro del intervalo de $35 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $35 \pm 17.5 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $35 \pm 15 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $35 \pm 12.5 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferida dentro del intervalo 35 ± 10

000040

$\mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $35 \pm 5 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En una modalidad preferida adicional, C_{max} está dentro del intervalo de $40 \pm 35 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $40 \pm 30 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $40 \pm 25 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $40 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferida dentro del intervalo $40 \pm 15 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $40 \pm 10 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En otra modalidad preferida adicional, C_{max} está dentro del intervalo de $50 \pm 40 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $50 \pm 30 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $50 \pm 25 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $50 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferida dentro del intervalo $50 \pm 15 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $50 \pm 10 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En otra modalidad preferida adicional, C_{max} está dentro del intervalo de $60 \pm 40 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $60 \pm 30 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $60 \pm 25 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $60 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferida dentro del intervalo $60 \pm 15 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $60 \pm 10 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En otra modalidad preferida adicional, C_{max} está dentro del intervalo de $70 \pm 45 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $70 \pm 40 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $70 \pm 30 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $70 \pm 25 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, incluso de manera más preferida dentro del intervalo $70 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferida dentro del intervalo $70 \pm 15 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $70 \pm 10 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En otra

. 000041

modalidad preferida adicional, $C_{\max}$ está dentro del intervalo de $80 \pm 50 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $80 \pm 40 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $80 \pm 30 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $80 \pm 25 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera incluso más preferida dentro del intervalo $80 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferida dentro del intervalo $80 \pm 15 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $80 \pm 10 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En una modalidad preferida adicional, $C_{\max}$ está dentro del intervalo de $90 \pm 50 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $90 \pm 30 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $90 \pm 25 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $90 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferida dentro del intervalo $90 \pm 15 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $90 \pm 10 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En otra modalidad preferida adicional, $C_{\max}$ está dentro del intervalo de $100 \pm 50 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $100 \pm 30 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $100 \pm 25 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $100 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferida dentro del intervalo $100 \pm 15 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $100 \pm 10 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En otra modalidad preferida adicional, $C_{\max}$ está dentro del intervalo de $120 \pm 50 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $120 \pm 30 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $120 \pm 25 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $120 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferida dentro del intervalo $120 \pm 15 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $120 \pm 10 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$.

Preferiblemente, la relación $C_{\max}/\text{dosis}$ está dentro

000042

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 $0.30 \pm 0.25 \text{ m}^{-3}$, 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 aún más preferible $1.10 \pm 0.40 \text{ m}^{-3}$, de manera incluso más preferida $1.10 \pm 0.30 \text{ m}^{-3}$, de manera 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 $1.20 \pm 0.60 \text{ m}^{-3}$.

000044

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, $C_{\text{max}, \geq 5 \text{ días}}$ está dentro del intervalo de 1 a $150 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de 10 a $120 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de 15 a $100 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de 20 a $80 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de 20 a $70 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de 25 a $60 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$.

En una modalidad preferida, $C_{\text{max}, \geq 5 \text{ días}}$ está dentro del intervalo de $25 \pm 20 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $25 \pm 15 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $25 \pm 12.5 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $25 \pm 10 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferida dentro del intervalo $25 \pm 7.5 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $25 \pm 5 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En otra modalidad preferida, $C_{\text{max}, \geq 5 \text{ días}}$ está dentro del intervalo de $30 \pm 20 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $30 \pm 15 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $30 \pm 12.5 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $30 \pm 10 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferida dentro del intervalo $30 \pm 7.5 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $30 \pm 5 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En otra modalidad preferida adicional, $C_{\text{max}, \geq 5 \text{ días}}$ está dentro del intervalo de $35 \pm 20 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $35 \pm 15 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $35 \pm 12.5 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $35 \pm 10 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferida dentro del intervalo $35 \pm 7.5 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en

000045

particular dentro del intervalo de $35 \pm 5 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En otra modalidad preferida adicional, $C_{\text{max}, \geq 5 \text{ días}}$ está dentro del intervalo de $40 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $40 \pm 15 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $40 \pm 12.5 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $40 \pm 10 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferida dentro del intervalo $40 \pm 7.5 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $40 \pm 5 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En una modalidad preferida, $C_{\text{max}, \geq 5 \text{ días}}$ está dentro del intervalo de $45 \pm 30 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $45 \pm 25 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $45 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $45 \pm 15 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferida dentro del intervalo $45 \pm 10 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $45 \pm 5 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En otra modalidad preferida, $C_{\text{max}, \geq 5 \text{ días}}$ está dentro del intervalo de $50 \pm 30 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $50 \pm 25 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $50 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $50 \pm 15 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferida dentro del intervalo $50 \pm 10 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $50 \pm 5 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En otra modalidad preferida adicional, $C_{\text{max}, \geq 5 \text{ días}}$ está dentro del intervalo de $55 \pm 30 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $55 \pm 25 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $55 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $55 \pm 15 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferida dentro del intervalo $55 \pm 10 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $55 \pm 5 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En otra modalidad preferida adicional, $C_{\text{max}, \geq 5 \text{ días}}$ está dentro del intervalo de 60 ± 30

000046

$\mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $60 \pm 25 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $60 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $60 \pm 15 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferida dentro del intervalo $60 \pm 10 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $60 \pm 5 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En una modalidad preferida, $C_{\text{max}, \geq 25 \text{ días}}$ está dentro del intervalo de $65 \pm 30 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $65 \pm 25 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $65 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $65 \pm 15 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferida dentro del intervalo $65 \pm 10 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $65 \pm 5 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En otra modalidad preferida, $C_{\text{max}, \geq 25 \text{ días}}$ está dentro del intervalo de $70 \pm 30 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $70 \pm 25 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $70 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $70 \pm 15 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferida dentro del intervalo $70 \pm 10 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $70 \pm 5 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En otra modalidad preferida adicional, $C_{\text{max}, \geq 25 \text{ días}}$ está dentro del intervalo de $75 \pm 30 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $75 \pm 25 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $75 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $75 \pm 15 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferida dentro del intervalo $75 \pm 10 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $75 \pm 5 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En otra modalidad preferida adicional, $C_{\text{max}, \geq 25 \text{ días}}$ está dentro del intervalo de $80 \pm 30 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $80 \pm 25 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $80 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más

000047

preferible dentro del intervalo de $80 \pm 15 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferida dentro del intervalo $80 \pm 10 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $80 \pm 5 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En una modalidad preferida, $C_{\text{max}, \geq 5 \text{ días}}$ está dentro del intervalo de $85 \pm 50 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $85 \pm 40 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $85 \pm 30 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $85 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferida dentro del intervalo $85 \pm 10 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $85 \pm 5 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En otra modalidad preferida, $C_{\text{max}, \geq 5 \text{ días}}$ está dentro del intervalo de $90 \pm 50 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $90 \pm 40 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $90 \pm 30 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $90 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferida dentro del intervalo $90 \pm 10 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $90 \pm 5 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En otra modalidad preferida adicional, $C_{\text{max}, \geq 5 \text{ días}}$ está dentro del intervalo de $100 \pm 50 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $100 \pm 40 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $100 \pm 30 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $100 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferida dentro del intervalo $100 \pm 10 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del intervalo de $100 \pm 5 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$. En otra modalidad preferida adicional, $C_{\text{max}, \geq 5 \text{ días}}$ está dentro del intervalo de $120 \pm 30 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferible dentro del intervalo de $120 \pm 25 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $120 \pm 20 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera aún más preferible dentro del intervalo de $120 \pm 15 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, de manera más preferida dentro del intervalo $120 \pm 10 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$, y en particular dentro del

000048

intervalo de $120 \pm 5 \mu\text{g}/\text{m}^{-3}$.

Preferiblemente, la relación $C_{\text{max}, \geq 5 \text{ días}}/\text{dosis}$ está dentro del intervalo de 0.25 a 1.50 m^{-3} , de manera más preferible dentro del intervalo de 0.40 a 1.10 m^{-3} , de manera aún más preferible dentro del intervalo de 0.45 a 1.00 m^{-3} , de manera aún más preferible dentro del intervalo de 0.50 a 0.95 m^{-3} , de manera más preferida dentro del intervalo de 0.55 a 0.90 m^{-3} , y en particular dentro del intervalo de 0.60 a 0.85 m^{-3} .

Preferiblemente, la relación $C_{\text{max}, 5 \text{ días}} / C_{\text{max}, 1 \text{ día}}$ es ≥ 1.00 , de manera más preferible > 1.00 .

En una modalidad preferida, la relación $C_{\text{max}, 5 \text{ días}} / C_{\text{max}, 1 \text{ día}}$ es ≥ 1.00 , de manera más preferible ≥ 1.10 , de manera aún más preferible ≥ 1.20 , de manera aún más preferible ≥ 1.30 , de manera más preferida ≥ 1.40 , y en particular ≥ 1.50 . En otra modalidad preferida, la relación $C_{\text{max}, 5 \text{ días}} / C_{\text{max}, 1 \text{ día}}$ es ≥ 1.60 , de manera más preferible ≥ 1.70 , de manera aún más preferible ≥ 1.80 , de manera aún más preferible ≥ 1.90 , de manera más preferida ≥ 2.00 , y en particular ≥ 2.10 .

En una modalidad preferida, la relación $C_{\text{max}, 5 \text{ días}} / C_{\text{max}, 1 \text{ día}}$ es ≤ 3.10 , de manera más preferible ≤ 3.00 , de manera aún más preferible ≤ 2.90 , de manera aún más preferible ≤ 2.80 , de manera más preferida ≤ 2.70 , y en particular ≤ 2.60 . En otra modalidad preferida, la relación $C_{\text{max}, 5 \text{ días}} / C_{\text{max}, 1 \text{ día}}$ es ≤ 2.50 , de manera más preferible ≤ 2.40 , de manera aún más preferible ≤ 2.30 , de manera aún más preferible ≤ 2.20 , de manera más preferida ≤ 2.10 , y en particular ≤ 2.00 .

Para el propósito de la especificación, C_{0-3h} es la

000049

concentración más alta en plasma del agente farmacológicamente activo alcanzada después de una administración única de la forma de dosificación farmacéutica dentro de las tres primeras horas después de la administración. Por consiguiente, para el propósito de la especificación, $C_{0-3h, 1 \text{ día}}$ es la concentración más alta en plasma del agente farmacológicamente activo alcanzada dentro de las tres primeras horas después de una administración al día de la forma de dosificación farmacéutica en el primer día de un intervalo de administración, mientras que $C_{0-3h, 5 \text{ día}}$ es la concentración más alta en plasma del agente farmacológicamente activo alcanzada dentro de las tres primeras horas después de una administración al día de la forma de dosificación farmacéutica en el quinto día de dicho intervalo de administración que comprende 5 días, en los cuales la forma de dosificación es administrada una vez al día.

En una modalidad preferida, la forma de dosificación farmacéutica contiene el agente farmacológicamente activo en una cantidad tal que $C_{0-3h, 5d} \leq C_{0-3h, 1d}$. En otra modalidad preferida, la forma de dosificación farmacéutica contiene el agente farmacológicamente activo en una cantidad tal que $C_{0-3h, 5d} \geq C_{0-3h, 1d}$. En una modalidad preferida, el cociente $(C_{0-3h, 5d}) / (C_{0-3h, 1d})$ es como mucho 2.5 o 2.4 o 2.3, de manera más preferible como mucho 2.2 o 2.1 o 2.0, de manera aún más preferible como mucho 1.9 o 1.8 o 1.7, de manera aún más preferible como mucho 1.6 o 1.5 o 1.4, de manera más preferida como mucho 1.3 o 1.2 o 1.1, y en particular como mucho 1.0 o 0.9 o 0.8. En otra modalidad preferida, el cociente $(C_{0-3h, 5d}) / (C_{0-3h, 1d})$ es por lo menos

000050

0.8 o 0.9 o 1.0, de manera más preferible por lo menos 1.1 o 1.2 o 1.3, de manera aún más preferible por lo menos 1.4 o 1.5 o 1.6, de manera aún más preferible por lo menos 1.7 o 1.8 o 1.9, de manera más preferida por lo menos 2.0 o 2.1 o 2.2, y en particular por lo menos 2.03 o 2.4 o 2.5.

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 más preferida por lo menos 1.75 pg / mL, y en particular por lo menos 2.0 pg / mL.

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

000051

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 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 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 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 más preferida 6 ± 1 h, y en particular 6 ± 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 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,

000052

de manera más preferible 12 ± 2 h, y de manera aún más preferible 12 ± 1 h.

En una modalidad preferida, $t_{\max}$, ≥ 5 días está dentro del intervalo de 1 a 12 horas, de manera más preferible dentro del intervalo de 1.5 a 10 horas, de manera aún más preferible dentro del intervalo de 2 a 9 horas, de manera aún más preferible dentro del intervalo de 2.5 a 8 horas, de manera más preferible dentro del intervalo de 3 a 7 horas, y en particular dentro del intervalo de 4 a 6 horas.

En una modalidad preferida, $t_{\max}$, ≥ 5 días 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 más preferida 4 ± 1 h, y en particular 4 ± 0.5 h. En otra modalidad preferida, $t_{\max}$, ≥ 5 días 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 más preferida 5 ± 1 h, y en particular 5 ± 0.5 h. En otra modalidad preferida adicional, $t_{\max}$, ≥ 5 días 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 más preferida 6 ± 1 h, y en particular 6 ± 0.5 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

000053

12.5 h/m³. En una modalidad preferida, la relación AUC_{0-t}/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 más preferible 3 ± 0.5 h/m³, y en particular 3 ± 0.25 h/m³. En otra modalidad preferida, la relación AUC_{0-t}/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 más preferible 6 ± 1 h/m³, y en particular 6 ± 0.5 h/m³. En otra modalidad preferida adicional, la relación AUC_{0-t}/dosis está dentro del intervalo de 7.5 ± 7 h/m³, 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 más preferible 7.5 ± 2 h/m³, y en particular 7.5 ± 1 h/m³. En otra modalidad preferida adicional, la relación AUC_{0-t}/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 más preferible 9 ± 2 h/m³, y en particular 9 ± 1 h/m³. En otra modalidad preferida, la relación AUC_{0-t}/dosis está dentro del intervalo de 10 ± 7 h/m³, de manera más preferible 10 ± 6 h/m³, de manera aún más preferible 10 ± 5 h/m³, de manera aún más preferible 10 ± 4 h/m³, incluso de manera más preferible 10 ± 3 h/m³, de manera más preferible 10 ± 2 h/m³, y en particular 10 ± 1 h/m³.

Preferiblemente la relación AUC_{0-72h}/dosis está

000054

dentro del intervalo de 0.3 a 20 h/m³, de manera más preferible dentro del intervalo de 0.4 a 18 h/m³, de manera 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 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 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 h/m³, 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 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 más preferible 9 ± 2 h/m³, y en particular 9 ± 1 h/m³.

En una modalidad preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es administrada una vez al día incluyendo una fase inicial,

000055

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 horas, de manera aún más preferible por lo menos 22 horas, y en particular 24 horas de por lo menos 1.0 pg / mL, por lo menos 2.0 pg / mL, o por lo menos 3.0 pg / mL, de manera más preferible por lo menos 4.0 pg / mL, por lo menos 5.0 pg / mL, o por lo menos 6.0 pg / mL, de manera aún más preferible por lo menos 7.0 pg / mL, por lo menos 8.0 pg / mL, o por lo

000056

menos 9.0 pg / mL, de manera aún más preferible por lo menos 10 pg / mL, por lo menos 12.5 pg / mL, o por lo menos 15 pg / mL, incluso de manera más preferible de manera aún más preferible por lo menos 17.5 pg / mL, por lo menos 20 pg / mL, o por lo menos 22.5 pg / mL, de manera mucho más preferible por lo menos 25 pg / mL, por lo menos 27.5 pg / mL, o por lo menos 30 pg / mL, y en particular por lo menos 35 pg / mL, por lo menos 40 pg / mL, o por lo menos 50 pg / mL.

En una modalidad preferida, la forma de 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

000057

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.

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:

000058

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 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 ése 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 automulsificante (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

000059

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 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

000060

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 μ m. 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 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

000061

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 (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. Los materiales de relleno finos de manera fina como la fase externa así como los fluidizantes y tensioactivos adicionales se pueden agregar 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

000062

(I) se proporcionan como complejos (de inclusión) de ciclodextrina.

Las ciclodextrinas están constituidas de 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 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 separación de hidrógeno o enlaces 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.

000063

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 lamelar 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 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

000064

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 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

000065

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 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.

000066

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

- un tensioactivo no iónico (por ejemplo Cremophor^{MR}, EL, Cremophor^{MR} RH 40, Cremophor^{MR} RH 60, succinato de d- α -tocoferol polietilenglicol 1000, polysorbate 20, polysorbate 80, Solutol^{MR} HS 15, monooleato de sorbitán, poloxamer 407, Labrafil^{MR} M-1944CS, Labrafil^{MR} M-2125CS, Labrasol^{MR}, Gelucire^{MR} 44/14, Softigen^{MR} 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^{MR} K12), cetilsulfato de sodio (por ejemplo Lanette E^{MR}), cetilestearilsulfato de sodio, estearilsulfato de sodio, 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 cacahuete, 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, diestearoilfosfatadilglicerol, L- α -

000067

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 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

000068

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 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

000069

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

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 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 más preferible 10 ± 1 , y en

000070

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 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 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 , 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 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 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 más preferible 18 ± 1 , y en particular 18 ± 0.5 .

El tensioactivo puede ser iónico, anfotérico o no iónico.

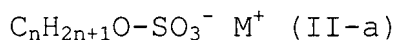
En una modalidad preferida, la forma de

000071

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)



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;

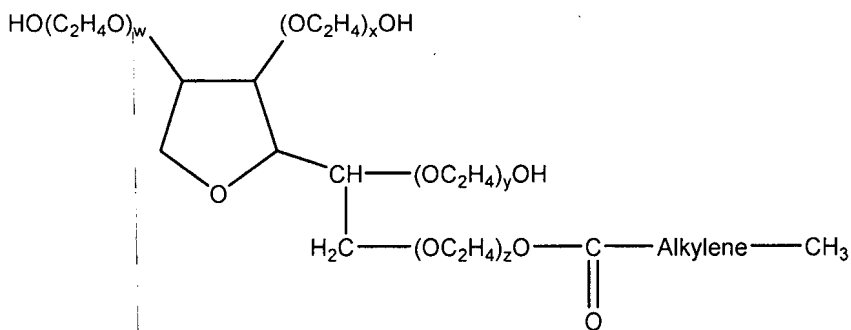
esteroles, tales como colesterol;

ésteres de ácido graso parcial de sorbitan tal como monolaurato de sorbitan, monopalmitato de sorbitan,

000072

monoestearato de sorbitan, triestearato de sorbitan,
monooleato de sorbitan, sesquioleato de sorbitan y triolato
de sorbitan;

ésteres de ácido graso parcial de polioxi-etilensorbitan (ésteres de ácido graso de polioxi-etilensorbitan), preferiblemente el monoéster de ácido graso de polioxi-etilensorbitan, un diéster de ácido graso de polioxi-etilensorbitan o un triéster de ácido graso de polioxi-etilensorbitan; por ejemplo ésteres mono, y tri-laurílico, palmitílico, estearílico y oleílico tales como el tipo conocido bajo el nombre "polysorbat" y disponible comercialmente bajo el nombre comercial "Tween" que incluye Tween® 20 [monolaurato de polioxi-etilen(20)sorbitan], Tween® 21 [monolaurato de polioxi-etilen(4)sorbitan], Tween® 40 [monopalmitato de polioxi-etilen(20)sorbitan], Tween® 60 [monoestearato de polioxi-etilen(20)sorbitan], Tween® 65 [triestearato de polioxi-etilen(20)sorbitan], Tween® 80 [monooleato de polioxi-etilen(20)sorbitan], Tween® 81 [monooleato de polioxi-etilen(5)sorbitan] y Tween® 85 [trioleato de polioxi-etilen(20)sorbitan]; preferiblemente un monoéster de ácido graso de polioxi-etilensorbitan de acuerdo con la fórmula general (II-b)



(II-b)

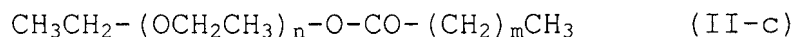
en donde $(w+x+y+z)$ está dentro del intervalo de 15 a 100,

000973

preferiblemente de 16 a 80, de manera más preferible 17 a 60, de manera aún más preferible 18 a 40 y de manera mucho más preferible 19 a 21; y alquilenos es un grupo alquilenos opcionalmente insaturado que comprende de 6 a 30 átomos de carbono, de manera más preferible 8 a 24 átomos de carbono y de manera mucho más preferible 10 a 16 átomos de carbono;

ésteres de ácido graso de polioxietilenglicerol tales como mezclas de monoésteres, diésteres y triésteres de glicerol y diésteres y monoésteres de macrogol que tienen pesos moleculares dentro del intervalo de 200 a 4000 g/mol, por ejemplo glicerolcaprilcaprato de macrogol, glicerolaurato de macrogol, glicerolococoato de macrogol, glicerolinoleato de macrogol, 20-glicerolmonoestearato de macrogol, 6-glicerolcaprilcaprato 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

000074

preferible 10 a 50, incluso de manera más preferible 11 a 30, de manera 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 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;

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

000075

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 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

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 hidroxiestearato de macrogol, glicerilhidroxiestearato de macrogol y glicerilaurato de macrogol, en donde la porción macrogol preferiblemente

000076

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® 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

000077

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 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 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

000078

preferible de 5% en peso a 90% en peso, de manera aún más preferible de 10% en peso a 80% en peso, de manera 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 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

000079

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 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

000080

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 dentro del intervalo de $.94 \pm 0.07 \text{ g/cm}^3$, de manera más preferible $0.94 \pm 0.06 \text{ g/cm}^3$, de manera aún preferible $0.94 \pm 0.05 \text{ g/cm}^3$, de manera aún más preferible $0.94 \pm 0.04 \text{ g/cm}^3$, incluso de manera más preferible $0.94 \pm 0.03 \text{ g/cm}^3$, de manera más preferible $0.94 \pm 0.02 \text{ g/cm}^3$, y en particular $0.94 \pm 0.01 \text{ g/cm}^3$.

Preferiblemente, el aceite puro tiene una viscosidad, a 20°C , medida de acuerdo con Ph.Eur. 2.2.8, dentro del intervalo de $30 \pm 9 \text{ mPas}$, de manera más preferible $30 \pm 8 \text{ mPas}$, de manera aún más preferible $30 \pm 7 \text{ mPas}$, de manera aún más preferible $30 \pm 6 \text{ mPas}$, incluso de manera más preferible $30 \pm 5 \text{ mPas}$, de manera más preferible $30 \pm 4 \text{ mPas}$, y en particular $30 \pm 3 \text{ mPas}$.

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

ácidos grasos saturados de 8 a 14 átonmos 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;

000081

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 más preferible triglicéridos de cadena media de acuerdo con Ph. Eur. o USP, por ejemplo conocidos y disponibles 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 5% 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 más preferible 5:1 a

000082

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.

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 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

000083

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±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 de solvente hidrofílico:aceite: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

000084

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.

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 resume 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.

000085

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 farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I)	W^2	0.10 ± 0.09	W^3	0.10 ± 0.09	W^3	0.10 ± 0.05	W^3	0.02 ± 0.01
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;

W^1 significa el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo;

W^2 significa el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo;

000086

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;

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

000087

farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I') o una sal fisiológicamente aceptable del mismo en una cantidad de $0.25 \pm 0.24\%$ en peso, un tensioactivo no iónico que tiene un valor HLB de entre 14 y 16 en una cantidad de $50 \pm 15\%$ en peso, triglicéridos de ácidos grasos de 6 a 12 átomos de carbono en una cantidad de $25 \pm 7.5\%$ y un solvente hidrofílico que se selecciona de monoalcohol orgánico, dialcohol o trialcohol en una cantidad de $25 \pm 7.5\%$, en base en el peso 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

000088

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 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 preferible 75 ± 30 nm, de manera 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 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 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 más preferible 150 ± 20 nm, y en particular 150 ± 10 nm.

En una modalidad preferida particular,

la forma de dosificación farmacéutica contiene

000089

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 10 µg a 50 µg o de 25 µg a 80 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 que es subterapéutica con respecto al tratamiento de dolor agudo; 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, tal como la morfina en una cantidad terapéutica igualmente eficaz; y/o

000090

$t_{\max}$ está dentro del intervalo de 2 a 10 h, preferiblemente de 2 a 6 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 rango de 0.30 a 1.30 m⁻³; y/o

la concentración más elevada en plasma del agente farmacológico alcanzada después de una administración al día por al menos 5 días consecutivos está dentro del intervalo de 10 a 120 µg/m³, preferiblemente 20 a 80 µg/m³.

Un aspecto adicional de la invención se relaciona con un método para tratar dolor neuropático, preferiblemente dolor neuropático crónico que comprende la administración de una cantidad farmacológicamente efectiva de el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) o una sal fisiológicamente aceptable de la misma; preferiblemente una vez al día, preferiblemente por vía oral de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención; a un sujeto en necesidad del mismo.

Preferiblemente, el dolor es dolor neuropático crónico o dolor neuropático agudo, dolor neuropático periférico o dolor neuropático central, dolor mononeuropático o dolor polineuropático. Cuando el dolor neuropático es crónico, puede ser dolor neuropático periférico crónico o dolor neuropático central crónico, en una modalidad preferida dolor mononeuropático periférico crónico o dolor mononeuropático central crónico, en otra modalidad preferida dolor polineuropático periférico crónico o dolor polineuropático central crónico. Cuando el dolor neuropático

000091

es agudo, puede ser dolor neuropático periférico agudo o dolor neuropático central agudo, en una modalidad preferida dolor mononeuropático periférico agudo o dolor mononeuropático central agudo, en otra modalidad preferida dolor polineuropático periférico agudo o dolor polineuropático central agudo.

Preferiblemente, el dolor es dolor neuropático crónico. Para el propósito de la especificación dolor neuropático es dolor que se origina por daño nervioso o un mal funcionamiento de los nervios. Se considera como dolor neuropático crónico cuando persiste por más de 3 meses.

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

000092

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:

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.

000093

La suma de diferencias de intensidad de dolor con respecto a los diferentes periodos 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). Unicamente se incluyeron sujetos con intensidad de dolor de valor inicial no perdido. En la Tabla 1 se presenta un resumen del análisis del periodo de 2 a 10 horas.

TABLA 1

	n	media de LS	SE	media de LS Δ placebo	SE	valor P
placebo	45	49.13	2.85			
compuesto (l'b) 200 µg	52	46.05	2.78	-3.08	3.49	0.3776
compuesto (l'b) 400 µg	47	35.28	2.81	-13.85	3.57	0.0001
compuesto (l'b) 600 µg	55	35.15	2.67	-13.98	3.45	<0.0001
morfina, liberación controlada, 60 mg	49	42.01	2.83	-7.12	3.54	0.0454

Media 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 (l'b) 200 µg	0.4514	0.3776	0.3387	0.3427	0.3205	0.2923
compuesto (l'b) 400 µg	0.0009	0.0001	<0.0001	0.0001	0.0005	0.0008
compuesto (l'b) 600 µg	0.0009	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0001
morfina, liberación controlada, 60 mg	0.4664	0.0454	0.0084	0.0036	0.0014	0.0005

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

000094

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 (I'b) 200 µg	compuesto (I'b) 400 µg	compuesto (I'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
muerter	0	0	0	0	0

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

TABLA 4

	Placebo	compuesto (I'b) 200 µg	compuesto (I'b) 400 µg	compuesto (I'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;

000095

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 (I'b), la incidencia de eventos adversos aumentó con la dosis y a una dosis de 600 μ g, la incidencia de eventos adversos fue comparable con la del grupo del paciente con morfina, aunque la dosis de 400 μ g 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 μ g en comparación con un hemicitrato de solución oral del compuesto (I'b) (400 μ g, 400 μ g/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} , $AUC_{0-72\text{ h}}$ y $C_{\max}$.

Los resultados se resumen en las Tablas 5 a 7.

TABLA 5

Parámetro farmacocinético	$t_{\max}$ [h]	$C_{\max}$ [pg/ml]	$AUC_{0-72\text{ h}}$ [h·pg/ml]	AUC_{0-t} [h·pg/ml]
400 μ g/ml solución oral	6.00 (2.08; 6.00)	127 $\pm$ 52.4 (41.2%)	2771 $\pm$ 1376 (49.7%)	3843 $\pm$ 2081 (54.1%)
400 μ g cápsula	6.00 (2.08; 10.0)	131 $\pm$ 58.1 (44.2%)	2814 $\pm$ 1637 (58.2%)	3733 $\pm$ 2265 (60.7%)

000096

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/ 400 µg/ml solución oral	105% (94.4%-116%)	105% (96%-116%)	100% (91.0%-111%)

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,

000097

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 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

000098

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 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

000099

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.

TABLA 8

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

000100

TABLA 9

Tratamiento	Cambio en periodo de referencia		Cambio en nivel básico general	
	Estadística	ANCOVA	Estadística	ANCOVA
	descriptiva		descriptiva	
Placebo	-1.01	-0.99	-1.51	-1.54
80 µg compuesto (I'b)	-1.91	-1.78	-2.35	-2.39
		(p = 0.073)		(p = 0.048)
200 µg compuesto (I'b)	-1.63	-1.78	-2.74	-2.68
		(p = 0.076)		(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

000101

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
100 µg compuesto (I'b)	-2.01	-1.9	-2.07	-2.0
		(p = 0.0034)		(p = 0.1118)
60 µg morphine	-2.04	-2.2	-2.27	-2.5
		(p < 0.0001)		(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

000102

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 ($C_{max, 5d}$) así como los valores medio aritméticos y geométricos de tiempo necesitado para alcanzarla después de la administración de esta quinta dosis diaria consecutiva se muestran en la tabla 11.

TABLA 11

dosis	Valor medio aritmético			Valor medio geométrico		
	$C_{max, 5d}$ [pg/mL]	$C_{max, 5d} / \text{dosis}$ [mL ⁻¹]	$t_{max, 5d}$ [h]	$C_{max, 5d}$ [pg/mL]	$C_{max, 5d} / \text{dosis}$ [mL ⁻¹]	$t_{max, 5d}$ [h]
40 µg	27.39	0.68	4.848	25.39	0.63	4.654
80 µg	60.20	0.75	5.150	56.89	0.71	4.783
100 µg	75.24	0.75	5.125	69.17	0.69	4.658
120 µg	86.49	0.72	4.591	79.81	0.67	4.288
200 µg	160.38	0.80	5.745	154.68	0.77	5.269

000103

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 $\pm$ desviación estándar, número de sujetos N).

TABLA 12

dosis	promedio	
	$C_{0-3h, 1d}$ [pg/mL]	$C_{0-3h, 5d}$ [pg/mL]
40 μ g	18.5 $\pm$ 18.1 (N=23)	14.8 $\pm$ 8.7 (N=26)
80 μ g	26.5 $\pm$ 15.4 (N=21)	40.3 $\pm$ 16.4 (N=22)
100 μ g	24.6 $\pm$ 19.7 (N=33)	49.1 $\pm$ 27.9 (N=37)
120 μ g	34.7 $\pm$ 25.8 (N=26)	50.0 $\pm$ 30.6 (N=25)
200 μ g	53.3 $\pm$ 40.1 (N=22)	105.2 $\pm$ 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 μ g	18.47	14.84	23.42	26.83	13.53	12.69	21.40	24.66
80 μ g	26.46	40.33	56.87	58.56	21.61	37.00	55.22	55.36
100 μ g	24.58	49.14	74.03	72.79	18.02	42.41	66.13	66.64
120 μ g	34.64	49.97	78.46	84.65	24.51	41.47	72.84	78.10

000104

200 µg	53.33	105.21	153.31	154.27	40.00	99.43	148.86	147.69
dosis	Media aritmética [ng/ml]				Media geométrica [ng/ml]			
morfina	0.5-3 h		3-8 h		0.5-3 h		3-8 h	
lieberación								
controlada	día 1	día 5	día 3	día 5	día 1	día 5	día 3	día 5
60 mg	5.00	7.39	9.54	11.36	3.83	6.20	7.70	9.87

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 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.

TABLA 14

Población		Placebo	Placebo	Placebo	40 µg	80 µg	100 µg	120 µg	200 µg	60 mg
		Estudio A	Estudio B	Estudio C	Estudio A	Estudio B	Estudio C	Estudio A	Estudio B	Morphine Estudio C
Número de sujetos	total	26	23	36	26	23	37	26	23	36
Sujetos TEAEs	con	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 de TEAEs ^{a)}	total	62	42	69	65	53	91	54	91	209

90100

	(34)	(21)	(57)	(39)	(24)	(52)	(36)	(76)	(156)
Número de TEAEs serios	0	0	1*	0	0	0	0	0	0
Número de eventos que condujeron a la retirada	0	0	1	0	0	0	0	0	3

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

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

000107

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

00100

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 frío	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

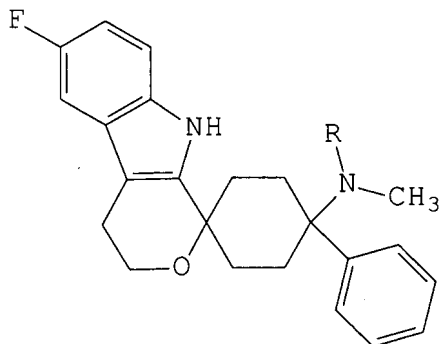
00010

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 alplacebo 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).

000110

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 10 µg a 190 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 neuropático

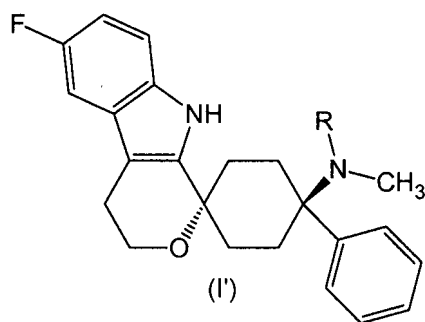
2. La forma de dosificación farmacéutica como se describe en la reivindicación 1, la cual contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en una dosis de 25 µg a 80 µg.

3. La forma de dosificación farmacéutica como se describe en la reivindicación 1 ó 2, la cual contiene el

000111

agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en una dosis de 10 µg a 50 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 dosificación.

7. La forma de dosificación farmacéutica como se describe con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la cual contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en una cantidad que es subterapéutica con respecto a una administración única de la forma de dosificación.

8. La forma de dosificación farmacéutica como se describe con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la cual contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en una cantidad que es subterapéutica con respecto al tratamiento de dolor agudo.

9. La forma de dosificación farmacéutica como se describe con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la cual contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en una cantidad tal que una valoración inicial de la dosis no es requerida.

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

11. 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/m^3

12. 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} .

000113

13. La forma de dosificación farmacéutica como se describe en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la más alta concentración en plasma del agente farmacológico alcanzada después de una administración de una vez al día de la forma de dosificación farmacéutica por al menos 5 días consecutivos está dentro del intervalo de 10 a 120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

14. La forma de dosificación farmacéutica como se describe en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la más alta concentración en plasma del agente farmacológico alcanzada después de una administración de una vez al día de la forma de dosificación farmacéutica por al menos 5 días consecutivos está dentro del intervalo de 20 a 80 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

15. La forma de dosificación farmacéutica como se describe en la reivindicación 13 ó 14, en donde el tiempo para alcanzar la más alta concentración en plasma del agente farmacológico alcanzada después de una administración de una vez al día de la forma de dosificación farmacéutica por al menos 5 días consecutivos está dentro del intervalo de 2 a 6 h.

000114

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 neuropático.

000115

Promedio NRS

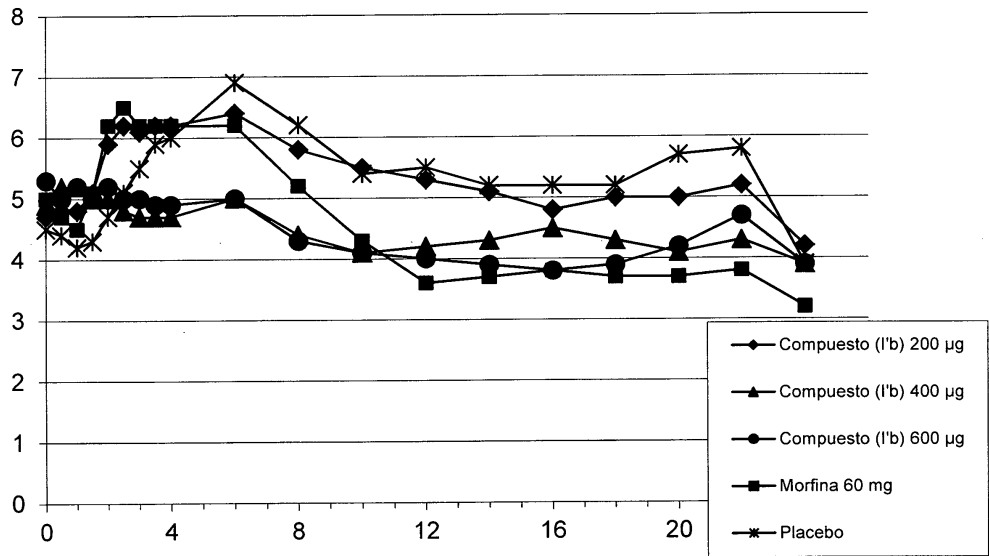


Figura 1

000110

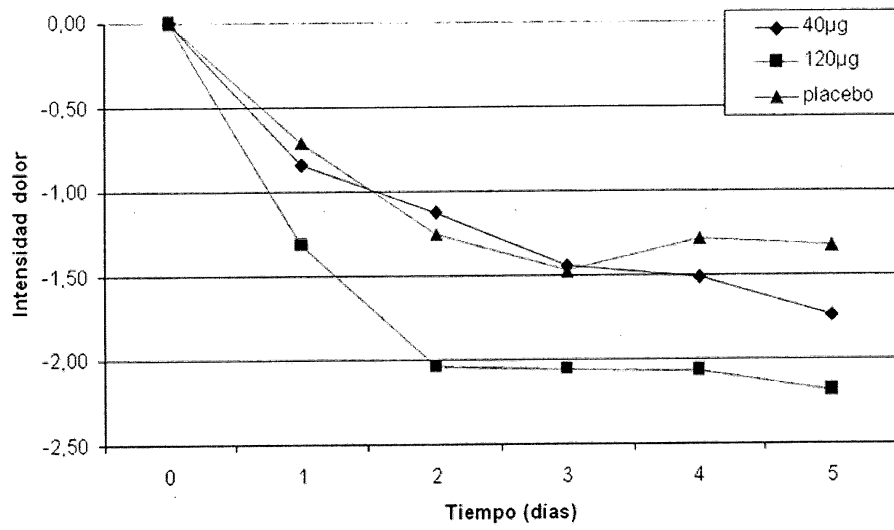


Figura 2

000117

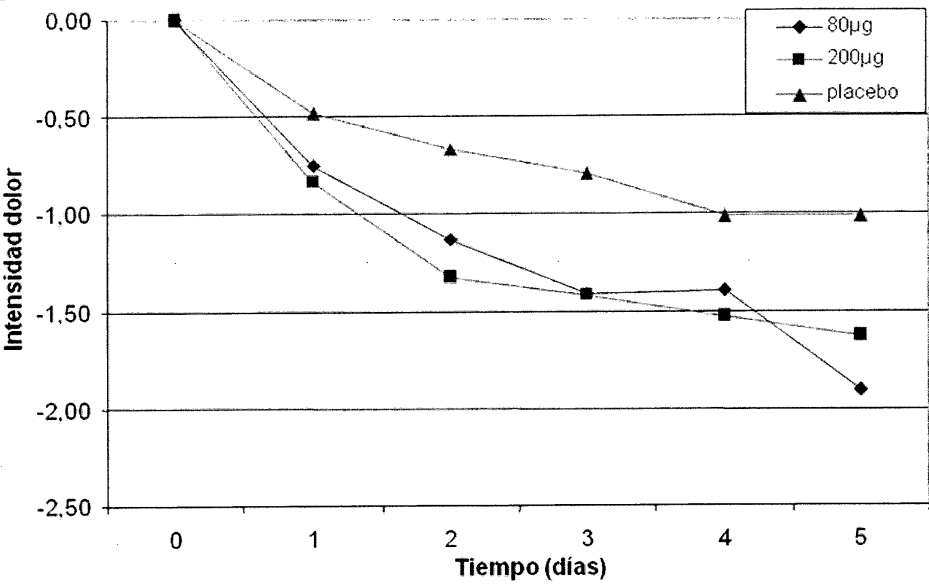


Figura 3

000118

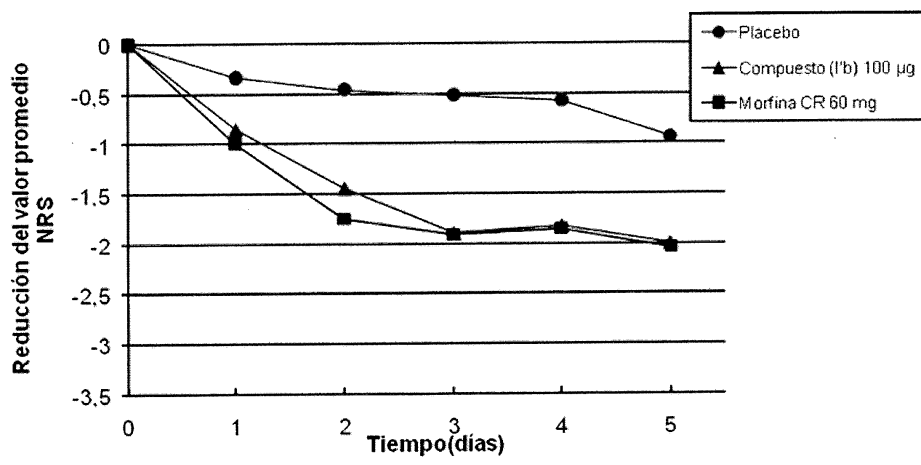


Figura4

00019

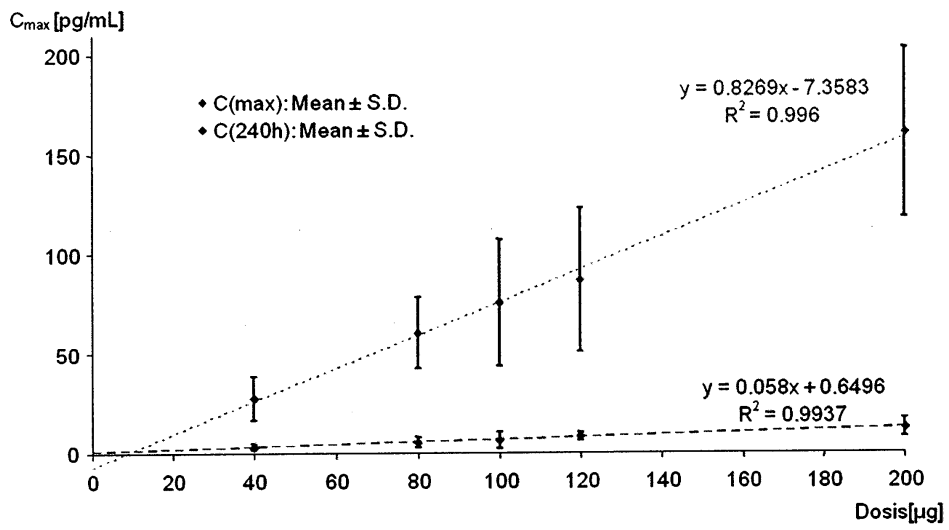
Observada $C_{\max}$ y $C_{\text{next predose}}$ vs. Dosis administrada

Figura 5

000120

(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)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/016698 A3

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/48 (2006.01) *A61K 31/407* (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2011/003908
- (22) International Filing Date:
4 August 2011 (04.08.2011)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
10 008 115.7 4 August 2010 (04.08.2010) EP
10 008 116.5 4 August 2010 (04.08.2010) EP
10 008 117.3 4 August 2010 (04.08.2010) EP
61/370,634 4 August 2010 (04.08.2010) US
61/370,643 4 August 2010 (04.08.2010) US
61/370,648 4 August 2010 (04.08.2010) US
- (71) Applicant (*for all designated States except US*): GRÜNTHAL 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]; Koning-skaars 17, NL-6418 PR Heerlen (NL). SCHOLZ, Andreas [DE/DE]; Hegweg 5, 35398 Giessen (DE).
- (74) Agents: BÜLLE, Jan et al.; Kutzenberger & Wolff, Patentanwaltssozietät, 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.
- (81) 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:
— with international search report (Art. 21(3))
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))
- (88) Date of publication of the international search report:
16 August 2012

WO 2012/016698 A3

000121

(54) Title: PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM COMPRISING 6'-FLUORO-(N-METHYL- OR N,N-DIMETHYL-)-4-PHENYL-4',9'-DI-HYDRO-3'H-SPIRO[CYCLOHEXANE-1,1'-PYRANO[3,4,B]INDOL]-4-AMINE FOR THE TREATMENT OF NEUROPATHIC 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'H-spiro[cyclohexane- 1,1'-pyrano[3,4,b]indol]-4-amine or a physiologically acceptable salt thereof, for use in the treatment of neuropathic pain.

(12) International Application Status Report

Received at International Bureau: 15 September 2011 (15.09.2011)

Information valid as of: 18 January 2013 (18.01.2013)

Report generated on: 30 January 2013 (30.01.2013)

(10) Publication number: WO 2012/016698	(43) Publication date: 09 February 2012 (09.02.2012)	(26) Publication language: English (EN)
(21) Application number: PCT/EP2011/003908	(22) Filing date: 04 August 2011 (04.08.2011)	(25) Filing language: English (EN)
(31) Priority number(s): 10 008 115.7 (EP) 10 008 116.5 (EP) 10 008 117.3 (EP) 61/370,634 (US) 61/370,643 (US) 61/370,648 (US)	(32) Priority date(s): 04 August 2010 (04.08.2010) 04 August 2010 (04.08.2010) 04 August 2010 (04.08.2010) 04 August 2010 (04.08.2010) 04 August 2010 (04.08.2010) 04 August 2010 (04.08.2010)	(33) Priority status: Priority document received (in compliance with PCT Rule 17.1) Priority document received (in compliance with PCT Rule 17.1) Priority document received (in compliance with PCT Rule 17.1) Priority document received (in compliance with PCT Rule 17.1) Priority document received (in compliance with PCT Rule 17.1) Priority document received (in compliance with PCT Rule 17.1)

(51) International Patent Classification:

A61K 9/48 (2006.01); A61K 47/10 (2006.01); A61K 31/407 (2006.01)

(71) Applicant(s):

GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstraße 6 52078 Aachen (DE) *(for all designated states except US)*
GRÜNING, Nadja [DE/DE]; Kleinmarschierstr. 37 52062 Aachen (DE) *(for US only)*
SCHILLER, Marc [DE/DE]; Max-Pechstein-Strasse 4 52076 Aachen (DE) *(for US only)*
FRIEDRICH, Ingo [DE/DE]; Im Gödersfeld 28 52078 Aachen (DE) *(for US only)*
KIRBY, Chris [GB/GB]; Pharmaterials 5 Boulton Road Reading RG2 0NH (GB) *(for US only)*
HEMANI, Ashish [GB/GB]; Patheon UK Limited Kingfisher Drive Covingham Swindon Wiltshire SN3 5BZ (GB) *(for US only)*
BOTHMER, John [NL/NL]; Koningskaars 17 NL-6418 PR Heerlen (NL) *(for US only)*
SCHOLZ, Andreas [DE/DE]; Hegweg 5 35398 Giessen (DE) *(for US only)*

(72) Inventor(s):

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

000122

(74) Agent(s):

BÜLLE, Jan; Kutzenberger & Wolff Patentanwaltssozietät Theodor-Heuss-Ring 23 50668 Köln (DE)

(54) Title (EN): 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 NEUROPATHIC PAIN

(54) Title (FR): FORME GALÉNIQUE ET PHARMACEUTIQUE COMPRENANT 6'-FLUORO-(N-MÉTHYL- OR N,N-DIMÉTHYL-)-4-PHÉNYL-4',9'-DIHYDRO-3'H-SPIRO[CYCLOHEXANE-1,1'-PYRANO[3,4,B]INDOL]-4-AMINE POUR LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE

(57) Abstract:

(EN): 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'H-spiro[cyclohexane- 1,1'-pyrano[3,4,b]indol]-4-amine or a physiologically acceptable salt thereof, for use in the treatment of neuropathic pain.

(FR): L'invention concerne une forme galénique pharmaceutique destinée à être administrée une fois par jour et contenant 6'-fluoro-(N-méthyl- or N,N-diméthyl)-4-phényl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cyclohexane- 1,1'-pyrano[3,4,b]indol]-4-amine ou un sel physiologiquement acceptable de celle-ci, et destinée à être utilisée dans le traitement de la douleur neuropathique.

International search report:

Received at International Bureau: 11 June 2012 (11.06.2012) [EP]

International Report on Patentability (IPRP) Chapter II of the PCT:

Chapter II demand received: 11 September 2012 (11.09.2012)

(81) Designated States:

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

European Patent Office (EPO) : 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

African Intellectual Property Organization (OAPI) : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

African Regional Intellectual Property Organization (ARIPO) : BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

Eurasian Patent Organization (EAPO) : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

000123

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To: Bülle, Jan Kutzenberger & Wolff Patentanwaltssozietät Theodor-Heuss-Ring 23 D-50668 Köln ALLEMAGNE	EINGEGANGEN 11. Juni 2012 KUTZENBERGER & WOLFF FRIST: <i>not.</i>
--	---

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference GRA3569-WO	Date of mailing (day/month/year) 12 June 2012 (12-06-2012)
International application No. PCT/EP2011/003908	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below International filing date (day/month/year) 4 August 2011 (04-08-2011)
Applicant GRÜNENTHAL GMBH	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see *PCT Applicant's Guide*, International Phase, paragraphs 9.004 - 9.011.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ With regard to any protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. Following the expiration of 30 months from the priority date, these comments will also be made available to the public.

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau before completion of the technical preparations for international publication (Rules 90bis.1 and 90bis.3).

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

For details about the applicable time limits, Office by Office, see www.wipo.int/pct/en/texts/time_limits.html and the *PCT Applicant's Guide*, National Chapters.

000124

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer GALVEZ, Joëlle Tel: +31 (0)70 340-2434
--	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference GRA3569 - WO	FOR FURTHER ACTION		see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/EP2011/003908	International filing date (day/month/year) 04/08/2011	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 04/08/2010	
Applicant GRÜNENTHAL GMBH			

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ 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 (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
- ☐ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

000125

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/003908

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/48 A61K47/10 A61K31/407
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/043967 A1 (GRUENENTHAL GMBH [DE]; HINZE CLAUDIA [DE]; AULENBACHER OTTO [DE]; SUND) 27 May 2004 (2004-05-27) cited in the application 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 ----- -/--	1-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 June 2012

Date of mailing of the international search report

12/06/2012

000126

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marchand, Petra

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/003908

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/040481 A1 (GRUENTHAL GMBH [DE]; LINZ KLAUS [DE]; KOEGEL BABETTE-YVONNE [DE]; SC) 10 April 2008 (2008-04-10) cited in the application the whole document page 7, line 16 - page 8, line 12 page 10, line 13 - page 12, line 25 page 14, line 26 - page 15, line 25 page 27, line 15 - page 30, line 23 examples A1, A4 page 36, line 4 - page 42, line 7 page 43, line 19 - page 44, line 10 claims 1,2,10-15,19-22 figures 1,2,26-28 -----	1-15 000127

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/003908

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004043967 A1	27-05-2004	AR 041932 A1	01-06-2005
		AR 074529 A2	26-01-2011
		AT 441650 T	15-09-2009
		AU 2003296563 A1	03-06-2004
		AU 2010200219 A1	11-02-2010
		BR 0315296 A	30-08-2005
		CA 2505555 A1	27-05-2004
		CN 1735619 A	15-02-2006
		CN 101693714 A	14-04-2010
		CO 5580765 A2	30-11-2005
		DE 10252667 A1	27-05-2004
		DK 1560835 T3	04-01-2010
		EC SP055786 A	11-08-2005
		EP 1560835 A1	10-08-2005
		EP 2062898 A2	27-05-2009
		EP 2116544 A2	11-11-2009
		EP 2233487 A1	29-09-2010
		ES 2333956 T3	03-03-2010
		HK 1080478 A1	12-03-2010
		JP 4728645 B2	20-07-2011
		JP 2006508114 A	09-03-2006
		JP 2010006815 A	14-01-2010
		JP 2010270155 A	02-12-2010
		JP 2011016829 A	27-01-2011
		KR 20050074579 A	18-07-2005
		KR 20090129521 A	16-12-2009
		MX PA05004959 A	02-08-2005
		NO 331776 B1	26-03-2012
		NO 331818 B1	10-04-2012
		NZ 540575 A	30-11-2007
		PE 08302004 A1	17-11-2004
		PT 1560835 E	10-12-2009
		RU 2354656 C2	10-05-2009
		SI 1560835 T1	29-01-2010
		US 2006004034 A1	05-01-2006
		US 2009156626 A1	18-06-2009
		US 2009163716 A1	25-06-2009
		US 2010240897 A1	23-09-2010
		US 2011319440 A1	29-12-2011
		WO 2004043967 A1	27-05-2004
		ZA 200504725 A	30-08-2006
WO 2008040481 A1	10-04-2008	AT 478667 T	15-09-2010
		AT 542532 T	15-02-2012
		CA 2664702 A1	10-04-2008
		DE 102006046745 A1	03-04-2008
		DK 2081571 T3	08-11-2010
		DK 2206498 T3	19-03-2012
		EP 2081571 A1	29-07-2009
		EP 2206498 A1	14-07-2010
		ES 2351528 T3	07-02-2011
		ES 2377482 T3	28-03-2012
		JP 2010504926 A	18-02-2010
		PT 2081571 E	29-11-2010
		PT 2206498 E	15-02-2012
		SI 2081571 T1	31-12-2010
		SI 2206498 T1	30-03-2012
		US 2008125475 A1	29-05-2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/003908

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2011015220 A1	20-01-2011
		WO 2008040481 A1	10-04-2008
000129			

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2011/003908

International filing date (day/month/year)
04.08.2011

Priority date (day/month/year)
04.08.2010

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K9/48 A61K47/10 A61K31/407

Applicant
GRÜNENTHAL GMBH

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ 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 Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and 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

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Marchand, Petra

Telephone No. +31 70 340-0



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2011/003908

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ 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 (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-15</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

000130

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2011/003908

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

000132

Re Item V

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

1 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]; KOEGEL BABETTE-YVONNE [DE]; SC) 10 April 2008 (2008-04-10) cited in the application.

2 Novelty (Article 33(2) PCT)

2.1 The subject - matter of claims 1-15 is new in the sense of Article 33(2) PCT.

2.2 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 spirocyclic cyclohexane derivative, including 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 pain, e.g. acute, chronic, or neuropathic pain (claim 17). Dosage forms include tablets, granules, capsules, and solutions. The pharmacokinetic parameter $t_{\max}$ is not considered clear enough to serve as distinguishing feature (see box VIII), and is implicitly not new in view of the broad range. "Immediate release in vitro" is not sufficiently defined (e.g. test conditions are not defined, see box VIII) to serve as distinguishing feature. Moreover, some compositions of D1 (e.g. intravenous solutions) have in any case immediate release. D1 does not explicitly disclose dosage forms with 10-190 microgram of the claimed drug for the treatment of neuropathic pain.

2.3 D2 discloses (the whole document; page 7, line 16 - page 8, line 12; page 10, line 13 - page 12, line 25; page 14, line 26 - page 15, line 25; page 27, line 15 - page 30, line 23; examples A1, A4; page 36, line 4 - page 42, line 7; page 43, line 19 - page 44, line 10; claims 1,2,10-15,19-22; figures 1,2,26-28) pharmaceutical compositions comprising the same drug as claimed in the present application for the treatment of pain, including diabetic and other neuropathic 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. 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 table on page 41. D2 does not explicitly disclose dosage forms with a dose of 10-190 microgram.

3 Inventive step (Article 33(3) PCT)

3.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject - matter of claims 1-15 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

3.2 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 neuropathy (e.g. intravenous solutions of compounds A1 and A4 used in tail flick pain model, Chung model, Bennett model, diabetic neuropathy, and vincristin-induced neuropathy (page 36-44)).

The subject - matter of claim 1 differs in that claim 1 specifies that the dosage form contains 10-190 microgram, whereas D2 only indicates doses used in animal studies in microgram/kg body weight. Since in D2 only mice and rats are treated, this translates into lower doses administered in D2.

The applicant indicates (example 3) that the technical effect of the selected dose is achievement of equal analgesic effect as with morphin after multiple administrations, without the adverse effects normally associated with μ receptor agonists, because the adverse effects only started to appear at 200 microgram. The applicant also showed that when the drug is applied once daily for several days, lower doses that would not show an effect after single administration, could be given and still lead to adequate pain relief.

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

The solution, which is the provision of a dosage form of the drug of claim 1 containing 10-190 microgram, cannot however be considered as involving an inventive step for the following reasons:

000137

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). D2 also teaches that with the compounds of the present application, chronic neuropathic pain can be treated at lower doses that leave the acute pain unaffected, in contrast to morphin or pregabalin, which are only effective at doses that are also effective in treating acute pain (see e.g. page 8, lines 1.12; Fig. 26-28). 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).

Regarding inventive step, it is further noted that claim 1 in the present wording does not define a dose to be administered, only a dose to be present in the dosage form. This is different, because the dose to be administered can be quite different and is not defined in claim 1 (e.g. only a portion of the dosage form might be administered at a time, or multiple dosage forms can be administered at the same time, or the dose can be administered multiple times per day). For the present application, a wording reflecting a dosage regimen appears to be more appropriate. Moreover, the mode of administration (oral) and frequency of administration are not defined in the claims, while these appear to be an essential features for a dosage regimen.

3.3 Dependent claims 2-15 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 4-9), 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 7-15, see box VIII).

4 Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

4.1 Claims 1-15 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 6-15 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 10-15 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 10; AUC₀₋₁/dose in claim 11; $C_{\max}$ /dose in claim 12; highest plasma concentrations in claims 13-15). Said 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 and different testing conditions, 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.
The quantities of drug in claims 7-9 are also defined in unclear in vivo terms (e.g. "sub-therapeutic", "initial dose titration is not required". The skilled person cannot unambiguously define the scope of the claim, because whether a dose is "subtherapeutic" or not and whether "initial dose titration is not required" depend highly on the patient, the type of pain to be treated, and the measuring conditions. As a result, claims 1 and 7-15 do not comply with the requirements of Article 6 PCT. Due to their lack of clarity, the in vivo parameters cannot serve as distinguishing features to confer novelty.
3. Claims 1 and 6 also attempt to define the subject-matter in terms of in vitro results to be achieved, namely in the form of "immediate release in vitro" which must be "in accordance with Ph.Eur" in claim 1. This result is not 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. For the interpretation of novelty and inventive step, the term will be interpreted broadly. In claim 6, the conditions are somewhat more described; however, in vitro dissolution profiles are also dependent on additional conditions (e.g. sink conditions or not, paddle speed), which are not described in the claims, leading to lack of clarity of the claims (Art. 6 PCT not met).
4. The description indicates (page 7, lines 7-9) that all given dosages are preferably expressed as weight equivalent dosages based upon the free base. This is not clear from the wording of the claims (Art. 6 PCT).

000136

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information

For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.

Amending claims under Art. 19 PCT

Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.

Filing a demand for international preliminary examination

In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT).

If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).

Filing informal comments

After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.

End of the international phase

At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).

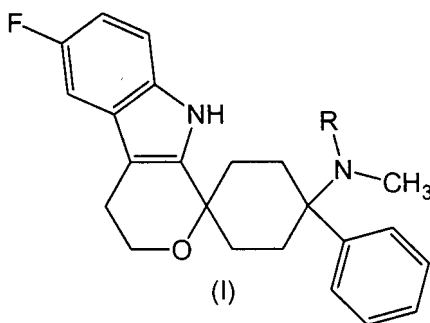
Relevant PCT Rules and more information

Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

000135

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 a 37 ± 0.5 °C en 900 ml de jugo gástrico artificial a pH 1.2 después de 30 minutos de acuerdo con el método de paleta con remojador a 100 rpm 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 10 µg a 190 µg, expresada como dosificaciones en equivalente en peso basadas en la base libre.; y

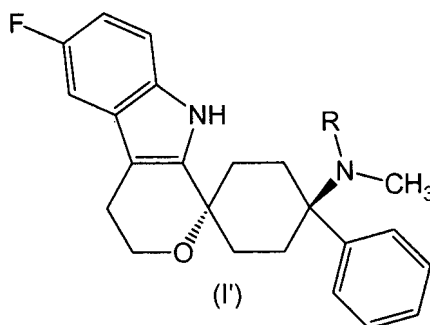
en donde el parámetro farmacocinético t_{max} está dentro del intervalo de 0.5 a 16 h, para uso en el tratamiento del dolor neuropático.

000138

2. La forma de dosificación farmacéutica como se describe en la reivindicación 1, la cual contiene el agente farmacológicamente activo en una dosis de 25 µg a 80 µg, 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 activo en una dosis de 10 µg a 50 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,

la cual contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en una cantidad que es subterapéutica con respecto a una administración única de la forma de dosificación.

7. La forma de dosificación farmacéutica como se describe con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la cual contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en una cantidad que es subterapéutica con respecto al tratamiento de dolor agudo.

8. La forma de dosificación farmacéutica como se describe con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la cual contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) en una cantidad tal que una valoración inicial de la dosis no es requerida.

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

10. 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

11. 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.

12. La forma de dosificación farmacéutica como se describe en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la más alta concentración en plasma del agente farmacológico alcanzada después de una administración de una vez al día de la forma de dosificación farmacéutica por al

000140

menos 5 días consecutivos está dentro del intervalo de 10 a 120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

13. La forma de dosificación farmacéutica como se describe en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la más alta concentración en plasma del agente farmacológico alcanzada después de una administración de una vez al día de la forma de dosificación farmacéutica por al menos 5 días consecutivos está dentro del intervalo de 20 a 80 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

14. La forma de dosificación farmacéutica como se describe en la reivindicación 12 ó 13, en donde el tiempo para alcanzar la más alta concentración en plasma del agente farmacológico alcanzada después de una administración de una vez al día de la forma de dosificación farmacéutica por al menos 5 días consecutivos está dentro del intervalo de 2 a 6 h.

000140

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 007012	
				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***			000142		
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 001			SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO		
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 587					
Enero 24 de 2013 - 09:26:32			No. 13-017257- -00000-0000		
			Fecha: 2013-01-30 14:52:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR		
			Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII		
			Act. 411 PRESENTACION Folios: 143		

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

000143

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

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 009070
		Bogotá D.C., Enero 30 de 2013 - 09:46:15

RECIBIDO DE : CLARKE MODET	NI 830.008.643	RE
----------------------------	----------------	----

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	1180	08/01/2013		124.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1213	08/01/2013		175.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1224	08/01/2013		206.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1225	08/01/2013		206.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1226	08/01/2013		206.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1227	08/01/2013		206.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1228	08/01/2013		206.000.00
RECIBO DE CA	999999999	3952	15/01/2013		530.000.00
RECIBO DE CA	999999999	3953	15/01/2013		530.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
4 50005-01-01 SÓLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	120.000.00
			\$120.000.00

SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja APLICADO al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-017257 - 00000-0000

Fecha: 2013-01-30 14:52:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143-144

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. 13-017257- -00000-0000

PI02-F08 (2009-11-18)

Fecha: 2013-01-30 14:52:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

144