



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 337 700**

51 Int. Cl.:
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05732660 .5**
96 Fecha de presentación : **07.02.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1742624**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.01.2007**

54 Título: **Terapia combinada de agonista de dopamina con sedantes para mejorar la calidad del sueño.**

30 Prioridad: **18.02.2004 US 545413 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.04.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.04.2010

73 Titular/es: **SEPRACOR, Inc.**
84 Waterford Drive
Marlborough, Massachusetts 01752-7010, US

72 Inventor/es: **Barberich, Timothy, J.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 337 700 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Terapia combinada de agonista de dopamina con sedantes para mejorar la calidad del sueño.

5 Antecedentes de la invención

El sueño se controla mediante dos procesos biológicos: el impulso homeostático y el ritmo circadiano. El impulso homeostático se manifiesta como un impulso por dormir incrementado. Este impulso por dormir se acumula durante el período de vigilia (típicamente de día) y se disipa durante el período de sueño. El ritmo circadiano de sueño-vigilia tiene una curva bifásica que presenta el mayor impulso por dormir entre la medianoche y las 5 am y entre las 2 pm y 4 pm. Se cree que las mayores influencias circadianas constituyen un pulso de alerta en la noche y en la mañana. La interacción de estos procesos produce el ciclo de sueño de 24 horas. En el caso de los individuos que habitualmente tienen un período de sueño de 11 pm a 7 pm, el inicio del sueño en la noche ocurre principalmente como una función del impulso homeostático. Tras aproximadamente cuatro horas de sueño (alrededor de las 3 am) el impulso homeostático se disipa de forma significativa y la vigilia comienza a introducirse en el período de sueño. Esta propensión a un aumento de la vigilia es además incrementada por el aumento en el pulso de alerta circadiano alrededor de las 5 am.

En términos de la gestión farmacológica del insomnio, se han reconocido dos vulnerabilidades. La primera es una dificultad inicial para conciliar el sueño y la segunda son despertares en mitad de la noche. Las formulaciones de la presente invención contemplan estos dos aspectos mediante el uso de un compuesto sedante de acción particularmente corta que tiene un único impulso al inicio del sueño y un segundo impulso al momento de la disminución de los procesos homeostáticos y del aumento del impulso circadiano. Se ha encontrado que el aumento en la concentración del plasma desde el valor de descenso o T_{\min} hasta el $T_{\max 2}$ es particularmente beneficioso para prevenir despertares posteriores en el paciente. Al igual que el impulso de la concentración plasmática inicial del momento de la administración al $T_{\max 1}$, que provoca la conciliación del sueño del paciente, se ha encontrado que el impulso de la concentración de T_{\min} a $T_{\max 2}$ es particularmente beneficioso para mantener el sueño. Para este fin, se cree que este aumento en la concentración plasmática es más beneficioso que simplemente mantener una concentración plasmática constante del compuesto sedante. Por ejemplo, teniendo el descenso de concentración plasmática entre $T_{\max 1}$ y $T_{\max 2}$, el paciente se expone a una dosis total más baja, disminuyendo así los efectos posteriores como por ejemplo el efecto de la resaca. Asimismo, una concentración plasmática inferior a T_{\min} disminuye los incidentes de amnesia y/o caídas nocturnas, particularmente en los mayores.

Muchas funciones psicológicas se caracterizan por ritmos diurnos en los cuales los niveles de hormonas circulantes, catecolaminas y otros compuestos fluctúan entre el día y/o la noche. Algunos trastornos médicos, como por ejemplo el insomnio, están asociados con anomalías de estos ritmos. El momento, dentro de un período de 24 horas, de administración de fármacos para la prevención y el tratamiento de estos trastornos puede constituir un factor crítico en la determinación de la eficiencia de la terapia.

El término "insomnio" se refiere a la percepción de un sueño inadecuado o sin descanso por parte de un paciente. El insomnio es una queja frecuente presentada por el 32% de la población adulta consultada en la zona de Los Ángeles (Bixler *et al.*, Amer. Journal of Psychiatry 136:1257-1262, 1979), y el 13% de la población consultada en San Marino, Italia (Lugaresi *et al.*, Psychiatric Annals 17:446-453, 1987). El 45% de la población adulta consultada en el Condado de Alachua, Florida, mencionó tener problemas para conciliar el sueño o para permanecer dormido (Karacan *et al.*, Social Science and Medicine 10:239-244, 1976). También se demostró que la prevalencia del insomnio está relacionada con la edad y el sexo de los individuos, siendo superior en individuos mayores y en mujeres.

Los primeros tratamientos para el insomnio, en general, empleaban depresivos del sistema nervioso central (SNC), como por ejemplo barbitúricos. Estos compuestos son típicamente de acción prolongada (en el orden de 8-50 horas) debido a semividas terminales prolongadas y poseen un espectro bien conocido de efectos secundarios incluyendo letargo, confusión, depresión y efectos de resaca al día siguiente. Además, su uso crónico ha sido asociado con un alto potencial de adicción involucrando tanto una dependencia física como psicológica.

Durante la década de 1980, el tratamiento farmacológico del insomnio dejó de lado los barbitúricos y otros depresivos del SNC y se basó en la clase de agentes hipnóticos sedantes benzodiazepínicos. Esta clase de compuestos produce un efecto calmante que resulta en un estado somnoliento en humanos y animales, con un mayor margen de seguridad que los hipnóticos anteriores. Se cree que las acciones terapéuticas de las benzodiazepinas están mediadas por un enlace a un receptor específico en los complejos GABA benzodiazepina en el cerebro. Como resultado de este enlace, la transmisión sináptica es alterada en las neuronas que contienen el complejo GABA benzodiazepina. La utilidad clínica de diferentes hipnóticos benzodiazepínicos se relaciona en gran medida con sus diferencias farmacocinéticas con respecto a este enlace y en especial, con las semividas del compuesto original y sus metabolitos activos. Sin embargo, muchas benzodiazepinas poseen efectos secundarios que limitan su utilidad en determinadas poblaciones de pacientes. Estos problemas incluyen sinergia con otros depresores del SNC (en especial el alcohol), el desarrollo de tolerancia ante una dosificación reiterada, insomnio de rebote tras suprimir la dosificación, efectos de resaca al día siguiente y deficiencia de la función psicomotora y de la memoria. La afectación de la memoria y la somnolencia del día siguiente, que puede incluir amnesia para eventos que ocurren con anterioridad o posterioridad a la administración

de fármacos, son de especial interés en ancianos cuyas funciones cognitivas ya se encuentran afectadas por el proceso de envejecimiento.

Los tratamientos más recientes del insomnio han utilizado compuestos no benzodiazepínicos, los cuales muestran un perfil de efectos secundarios mejorado frente a la clase de hipnóticos sedantes benzodiazepínicos. El primero de estos agentes en ser aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA) para su comercialización en los Estados Unidos fue AMBIEN® (zolpidem), basado en la columna vertebral de imidazopiridina (ver patente de los EE.UU. Nos. 4.382.938 y 4.460.592). Además de AMBIEN®, otro compuesto conocido como SONATA® (zaleplon), el cual es un compuesto basado en pirazolopirimidina (ver patente de los EE.UU. No. 4.626.538) fue recientemente aprobado por la FDA. También se han descrito otros procedimientos y/o compuestos no benzodiazepínicos para la fabricación o utilización de los mismos (ver por ejemplo patentes de los EE.UU. Nos. 4.794.185, 4.808.594, 4.847.256, 5.714.607, 4.654.347, 5.538.977, 5.891.891). También se han desvelado intentos para proporcionar formas de dosificación de liberación controlada en el contexto de zolpidem y sales del mismo (ver documento WO 00/33835 y EP 1 005 863 A1).

El síndrome de las piernas inquietas ("SPI") es un trastorno del movimiento que puede distorsionar el sueño de un número importante de personas. El SPI se caracteriza por una sensación de incomodidad en las piernas que empeora durante los períodos de inactividad, reposo o al estar sentado o acostado. Los pacientes con el trastorno describen la sensación como de tirantez, estiramiento, arrastre, comezón, pesadez, escozor, hormigueo, pinchazos, irritación y a veces sensaciones dolorosas habitualmente acompañadas por una necesidad urgente de movimiento. Como resultado de los problemas tanto al estar despiertos como al momento de conciliar el sueño o durante el sueño, las personas con SPI pueden tener problemas en el trabajo, en su vida social y en actividades recreativas. El SPI es bastante habitual y siempre preocupante.

El documento US 2002/143016 desvela composiciones para el tratamiento de trastornos del sueño que contienen N-desmetilzopiclona. Este material se prepara a partir de zopiclona usando una reacción de N-dealquilación apropiada.

Los documentos US 5786357 y US 6436936 desvelan procedimientos y composiciones que contienen (+)zopiclona para el tratamiento de trastornos del sueño como por ejemplo insomnio y trastornos convulsivos como por ejemplo epilepsia. Se cree que las composiciones evitan la desventaja de los efectos adversos asociados con el uso de zopiclona racémica.

El documento WO 03/022259 desvela derivados 2-hidroxi de sibutramina racémicamente y estereoquímicamente puros y sus metabolitos y derivados 2-hidroxi de didesmetilsibutramina. Se desvelan composiciones farmacéuticas y sus usos para el tratamiento de enfermedades, como por ejemplo trastorno de déficit atencional, depresión, afecciones bipolares y maníacas y trastornos distímicos, entre otros.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere en general a composiciones farmacéuticas que comprenden un agonista de dopamina y un agente sedante, en las cuales el agonista de dopamina es (S)-didesmetilsibutramina ópticamente pura o una sal, solvato o hidrato de la misma farmacéuticamente aceptable; y el agente sedante es (s)-zopiclona ópticamente pura o una sal, solvato o hidrato de la misma farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la invención son útiles en el tratamiento del síndrome de la pierna inquieta y el trastorno de movimiento periódico de las extremidades, así como también diversos trastornos del sueño como por ejemplo anomalía de sueño o insomnio.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra un diagrama esquemático de un procedimiento de preparación de D-malato de (S)-zopiclona ópticamente pura (IPC = prueba de control de proceso).

La Figura 2 muestra un diagrama esquemático de un procedimiento para la preparación de (S)-zopiclona ópticamente pura como la base libre (IPC = prueba de control de proceso).

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere en general a composiciones farmacéuticas que contienen dos o más agentes activos que al tomarse juntas mejoran la calidad del sueño del paciente. La presente invención se refiere en particular a una composición farmacéutica que comprende un agonista de dopamina y un agente sedante. La composición farmacéutica de la presente invención se puede usar en un procedimiento para el tratamiento de un paciente que sufra del síndrome de las piernas inquietas, del trastorno de movimiento periódico de las extremidades o un trastorno del sueño que comprenda la administración al paciente de una dosis terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de la presente invención. En particular dicha composición farmacéutica comprende (S)-didesmetilsibutramina ópticamente pura o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (S)-zopiclona ópticamente pura o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma.

Dificultades del sueño e insomnio

Diversos estudios epidemiológicos sugieren que entre el 10% y 15% de los adultos sufren de insomnio crónico y entre el 25% y 35% sufren de insomnio ocasional o transitorio (Roth T. Int. J. Clin. Pract. Suppl. 2001, 3-8).

La encuesta del año 2002 de la Fundación Nacional del Sueño de los Estados Unidos evaluó la presencia de cuatro síntomas del insomnio en adultos de Estados Unidos: dificultad para conciliar el sueño; despertarse muchas veces durante la noche; despertarse demasiado temprano y no poder conciliar nuevamente el sueño; y levantarse con la sensación de no haber descansado. En la encuesta, el 58% de los encuestados afirmó haber experimentado al menos uno de estos síntomas alguna noche a la semana o más y el 35% afirmó haber tenido dificultades todas las noches o casi todas las noches en el último año (Fundación Nacional del Sueño. Encuesta sobre el sueño en Estados Unidos, 2002. Washington, DC: WB & A Market Research, 2002,1-43). Además, el 40% de los que afirmaron tener síntomas de insomnio al menos alguna noche a la semana, afirmó levantarse con la sensación de no haber descansado, el 36% afirmó estar mucho rato despierto durante la noche, el 25% afirmó tener dificultad para conciliar el sueño y el 24% afirmó levantarse demasiado temprano y no poder conciliar nuevamente el sueño.

Los tipos más importantes de insomnio se describen frecuentemente como insomnio primario y secundario (como en American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revisión. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc, 2000 [DSM]), insomnio crónico versus insomnio agudo/transitorio, insomnio intrínseco versus extrínseco (como en International Classification of Sleep Disorders [ICSD]) y conciliación del sueño versus el mantenimiento del sueño (Diagnostic Classification Steering Committee. International Classification of Sleep Disorders (ICSD): Diagnostic and Coding Manual: Rochester, MN: American Sleep Disorders Association, 1990). Muchos pacientes con trastornos en el sueño entran en más de una de estas categorías o manifestarán una insatisfacción no específica con la calidad de su sueño (Roth T. Int. J. Clin. Pract. Suppl. 2001, 3-8). La cuarta edición del DSM (DSM-IV) define al insomnio como dificultades en la conciliación del sueño (o *iniciación*), dificultades en el *mantenimiento* del sueño o el sueño que *no es reparador*.

El insomnio crónico puede ser causado por varios motivos diferentes (Rajput *et al.*, Am. Fam. Physician, 1999, 60: 1431-1438). Los pacientes con insomnio crónico pueden presentar, con frecuencia, diversas quejas sobre el sueño en simultáneo y experimentar un rango de trastornos del sueño, incluyendo un estado latente prolongado para conciliar el sueño, un tiempo incrementado de vigilia durante el período de sueño y tiempo de sueño total reducido (Benca RM, J. Clin. Psychiatry, 2001, 62 Suppl 10:33-38).

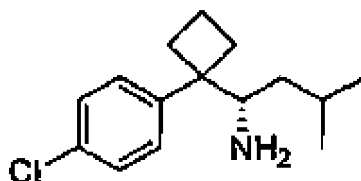
El problema de mantenimiento del sueño puede presentar diversas formas, incluyendo despertares frecuentes, un aumento del tiempo que se pasa despierto tras conciliar inicialmente el sueño (tiempo de vigilia tras la conciliación del sueño o WASO, que es una medida sólida del mantenimiento del sueño), fragmentación del sueño (micro despertares transitorios que aparecen en un EEG pero no suponen necesariamente un despertar total) y un sueño no reparador. De estos, WASO es una medida particularmente sensible de la mejora del sueño. El WASO puede incluir un número de micro despertares, así como también un período de vigilia total y por lo tanto aumentos de tan solo unos pocos minutos en el WASO pueden ser indicativos de una continuidad del sueño sustancialmente mejorada.

La gravedad del insomnio puede estar directamente correlacionada con la gravedad de la alteración del día siguiente. También hay pruebas contundentes de que, en comparación con pacientes que no padecen insomnio, los pacientes con insomnio crónico experimentan un deterioro subjetivo en los comportamientos al despertarse y funcionamiento psicosocial, incluyendo deterioro en la memoria, concentración y capacidad para realizar tareas, incluyendo diversión y relacionamiento interpersonal (Roth *et al.*, Sleep, 1999, 22 Suppl 2:S354-S358).

Los problemas del mantenimiento del sueño pueden causar deterioro en el funcionamiento del día siguiente. Bonnet estudió voluntarios saludables con hábitos de sueño normales y encontró que, con períodos incrementados de despertares o insomnio inducido durante la noche, los efectos residuales de la actuación del día siguiente en las evaluaciones de vigilancia, tiempo de reacción, somnolencia y otras mediciones presentaban las alteraciones correspondientes (Bonnet MH, Physiol. Behav., 1989, 45:1049-1055).

*Agonistas de dopamina**(S)-Didesmetilsibutramina*

La (S)-didesmetilsibutramina es un metabolito activo de sibutramina. Los procedimientos para la síntesis de didesmetilsibutramina se describen en la Patente de los EE.UU. 6.610.887. Los efectos del comportamiento de didesmetilsibutramina fueron descritos por Glick S.D. y sus colaboradores. Glick S.D., *et al.* Eur. J. Pharmacol. 2000, 397, 93-102. La (S)-didesmetilsibutramina tiene el nombre químico 1-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-3-metil-butilamina y la estructura se presenta a continuación.



La didesmethylsibutramina racémica se puede preparar mediante procedimientos conocidos para los expertos en la técnica. Ver por ejemplo la Patente de los EE.UU. No. 4.806.570, que se adjunta a la presente a modo de referencia; J. Med. Chem., 2540 (1993) (tosilación y sustitución de azida); Butler, D., J. Org. Chem., 36:1308 (1971) (cicloalquilación en DMSO); Tetrahedron Lett., 155-58 (1980) (adición de Grignard a nitrilo en benceno); Tetrahedron Lett., S57 (1997) (OH en azida); y Jeffery, J. E., *et al.*, J. Chem. Soc. Perkin. Trans 1, 2583 (1996).

La didesmethylsibutramina racémica se puede preparar a partir de sibutramina o desmethylsibutramina racémica, así como también de formas ópticamente puras del compuesto. Los enantiómeros ópticamente puros de la didesmethylsibutramina se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica. Un procedimiento preferido es la resolución mediante cristalización fraccional de sales diastereoméricas formadas con agentes de resolución ópticamente activos. Ver, por ejemplo, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", by J. Jacques, A. Collet, and S.H. Wilen, (Wiley-Interscience, New York, 1981); S.H. Wilen, A. Collet, and J. Jacques, Tetrahedron, 2725(1977); E.L. Eliel Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); y S.H. Wilen Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions 268 (E.L. Eliel ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

Dado que la didesmethylsibutramina es una amina básica, las sales diastereoméricas del compuesto que son adecuadas para la separación mediante cristalización fraccional se forman fácilmente mediante la adición de agentes de resolución de ácido quiral ópticamente puros. Los agentes de resolución adecuados incluyen, a modo no taxativo, tartáricos, ácido canforsulfónico, ácido mandélico y los derivados de los mismos. Los isómeros ópticamente puros de didesmethylsibutramina se pueden recuperar tanto del diastereómero cristalizado o del agua madre dependiendo de las propiedades de solubilidad del agente de resolución del ácido particular utilizado y del enantiómero ácido particular usado. La identidad y pureza óptica de la didesmethylsibutramina particular así recuperada se puede determinar mediante polarimetría u otros procedimientos analíticos.

La didesmethylsibutramina ópticamente pura y racémica se sintetiza preferentemente de forma directa mediante procedimientos como por ejemplo los descritos por Jeffery, *et al.*, J. Chem. Soc. Perkin. Trans 1, 2583 (1996).

Un procedimiento preferido de síntesis directa de didesmethylsibutramina racémica comprende la reacción de CCBC con un compuesto de *i*-BuMX, en el que X es Br o I y M se selecciona de un grupo que consiste en Li, Mg, Zn, Cr y Mn. Preferentemente, el compuesto es de fórmula *i*-BuMgBr. El producto de esta reacción luego se reduce bajo condiciones de reacción adecuadas.

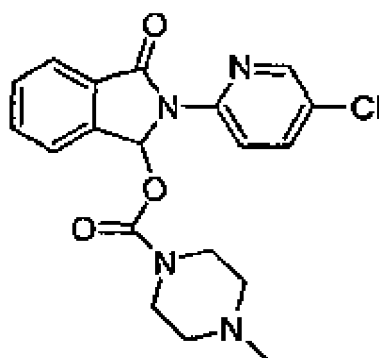
Los enantiómeros de didesmethylsibutramina se pueden resolver mediante la formación de sales quirales, como se describe anteriormente. Los ácidos quirales preferidos usados para formar sales quirales incluyen, a modo no taxativo, ácidos tartáricos. Los sistemas disolventes preferidos incluyen, a modo no taxativo, acetonitrilo/agua/metanol y acetonitrilo/metanol.

El tamaño de una dosis profiláctica o terapéutica de didesmethylsibutramina en el manejo crónico o agudo de enfermedades variará según la gravedad de la condición a tratarse y la vía de administración. La dosis, y tal vez la frecuencia de la dosis, también variará de acuerdo con la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. En general, el rango de dosis total diaria, para las condiciones aquí descritas, es entre aprox. 1 mg y aprox. 900 mg. Preferentemente, el rango de una dosis diaria debería ser entre aprox. 1 mg y 500 mg. Más preferentemente, el rango de una dosis diaria debería ser entre aprox. 1 mg y 100 mg. En determinadas realizaciones, el rango de dosis diaria debería ser de aproximadamente 5, 10, 25, 50 ó 75 mg.

Agentes sedantes de eszopiclona

La eszopiclona (o (+)-Zopiclona o (S)-zopiclona) es un fármaco potente útil para el tratamiento de trastornos del sueño, trastornos convulsivos y trastornos afectados por el enlace de agonistas al sistema nervioso central o receptores benzodiazepínicos periféricos. La administración de (+)-zopiclona isoméricamente pura o sustancialmente isoméricamente pura (por ejemplo, una pureza isomérica de 90%, 95% o 99%) es en general preferible porque este isómero posee una actividad potente en el tratamiento de trastornos del sueño evitando al mismo tiempo efectos adversos incluyendo, a modo no taxativo, somnolencia, efectos del día siguiente, como por ejemplo, cansancio en la mañana, incapacidad para concentrarse y dolor de cabeza.

La eszopiclona es una ciclopiprolona que tiene el nombre químico (+) 6-(5-cloro-piridil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)carboniloxi-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3-4b]pirazin o (+) 6-(5-cloro-2-piridinil)-6,7-dihidro-7-oxo-5H-pirrol[3,4b]pirazin-5-il 4-metilpiperacina-1-carboxilato. La estructura química de la zopiclona se muestra a continuación:



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

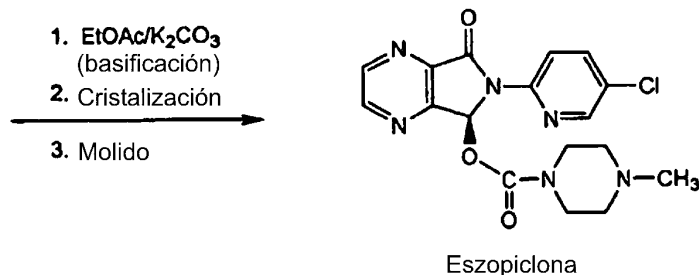
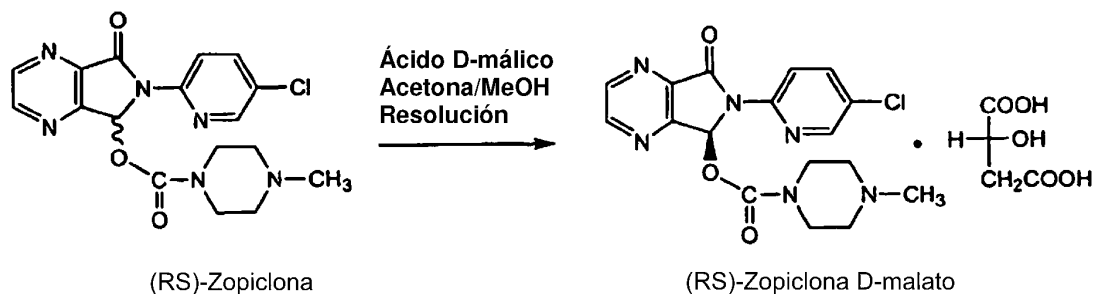
60

65

La eszopiclona es un isómero óptico, el (+)-isómero del compuesto zopiclona, que se describe en las Patentes de los EE.UU. Nos. 6.319.926 y 6.444.673 y en Goa and Heel, [Drugs, 32:48-65 (1986)] y en las Patentes de los EE.UU. Nos. 3.862.149 y 4.220.646. El isómero, que en adelante se denominará como eszopiclona incluye isómero (+)-zopiclona ópticamente pura o sustancialmente ópticamente puro (por ejemplo, pureza óptica de 90%, 95% o 99%).

La zopiclona racémica se encuentra disponible a nivel comercial y se puede fabricar utilizando diversos procedimientos, como por ejemplo los descritos en las Patentes de los EE.UU. Nos. 3.862.149 y 4.220.646. La eszopiclona se puede preparar a partir de zopiclona racémica utilizando procedimientos estándar, como por ejemplo cromatografía de fase quiral, resolución de una sal ópticamente activa, catálisis enzimática estereo selectiva por intermedio de un microorganismo apropiado o síntesis asimétrica. La Patente de los EE.UU. No. 6.319.926 desvela procedimientos para la elaboración de eszopiclona, incluyendo la resolución a partir de zopiclona racémica por intermedio de un ácido ópticamente activo, como por ejemplo ácido D(+)-O, O'-dibenzoiltartárico.

Otro procedimiento para la fabricación de eszopiclona (o (S)-zopiclona) es mediante la síntesis a partir de zopiclona racémica (o (RS)-zopiclona) mediante resolución química por intermedio de sal de D-malato como se muestra en el siguiente esquema de síntesis.



En la ruta de síntesis mostrada anteriormente, se disuelve (RS)-Zopiclona y ácido D-málico en una mezcla de acetona y metanol para formar D-malato de (S)-zopiclona y D-malato de (R)-zopiclona. Las dos sales diastereoméricas se resuelven *in situ* mediante cristalización selectiva, filtración y enjuague para producir una sal altamente enriquecida en D-malato de (S)-zopiclona. En este proceso, la mayoría de (R)-zopiclona permanece en los licores madre. En este procedimiento, el uso de acetona/metanol como codisolventes produce una cristalización de sal altamente diastereoselectiva, y preferentemente, la relación entre los codisolventes utilizados debe ubicarse en el rango de aproximadamente 1,9/1 a 2,3/1 p/p acetona en metanol. Preferentemente, esta etapa del proceso también puede incluir el enfriamiento de

ES 2 337 700 T3

la mezcla de reacción durante el paso de aislamiento a una temperatura en el rango inclusivo de alrededor de 10°C a 15°C y lavando o enjuagando la torta húmeda obtenida tras el filtrado con disolvente frío, como por ejemplo metanol frío.

5 La sal de D-malato de (S)-zopiclona resultante se convierte en una base libre de eszopiclona ópticamente pura mediante tratamiento con carbonato de potasio acuoso y acetato de etilo, seguido por la fase de separación y cristalización. En este proceso, una vez que se obtiene una solución de una base libre de eszopiclona, se puede lograr un enriquecimiento enantiomérico adicional (típicamente de 1 a 4%) mediante cristalización a partir de acetato de etilo de bajo contenido acuoso. El contenido acuoso se puede controlar, por ejemplo, mediante destilación azeotrópica y la
10 incorporación de un contenido acuoso de control de proceso durante el proceso de cristalización puede mejorar aún más la solidez de la pureza enantiomérica. Preferentemente, el nivel de agua durante este paso es 2% o menos, más preferentemente 1% o menos y más preferentemente 0,6% o menos.

15 La base libre de eszopiclona ópticamente pura resultante se puede moler del tamaño deseado para uso como un ingrediente activo en una composición farmacéutica de acuerdo con, o para uso en procedimientos de la presente invención. Este proceso de dos etapas se describe en los diagramas de las Figuras 1 y 2.

La eszopiclona posee una potente actividad en el tratamiento de trastornos del sueño como por ejemplo el insomnio. La eszopiclona también posee una potente actividad en el tratamiento de trastornos del sueño evitando al mismo tiempo los efectos adversos habituales incluyendo a modo no taxativo, la somnolencia, efecto de cansancio a la mañana del día
20 siguiente, incapacidad de concentrarse y dolor de cabeza, los cuales están asociados con la administración de la mezcla racémica de zopiclona. La eszopiclona también posee una potente actividad en el tratamiento de trastornos convulsivos como por ejemplo epilepsia evitando al mismo tiempo los efectos adversos asociados con la administración de mezclas racémicas de zopiclona.

25 De manera adicional, las composiciones que contienen eszopiclona ópticamente pura son útiles en el tratamiento de trastornos que son afectados por el enlace de agonistas al sistema nervioso central y receptores benzodiazepínicos periféricos. Estos trastornos incluyen, a modo no taxativo, comportamiento agresivo, tensión muscular, trastornos del comportamiento, depresión, esquizofrenia y trastornos asociados con niveles anormales de hormonas en plasma como
30 por ejemplo deficiencias endócrinas. Estas composiciones son útiles en el tratamiento de trastornos que son afectados por el enlace de los agonistas al sistema nervioso central y receptores benzodiazepínicos periféricos.

El tamaño de una dosis profiláctica o terapéutica de eszopiclona en el manejo crónico o agudo de enfermedades variará según la gravedad de la afección a tratarse y la vía de administración. La dosis, y tal vez la frecuencia de la dosis,
35 también variará de acuerdo con la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. En general, el rango de dosis total diaria, para las condiciones aquí descritas, es de entre aprox. 0,25 mg y aprox. 15 mg. Preferentemente, el rango de dosis diaria debería ser entre aprox. 0,5 mg y aprox. 10 mg. Más preferentemente, el rango de dosis diaria debería ser entre aprox. 1,0 mg y aprox. 5,0 mg. En el manejo del paciente, la terapia se puede iniciar con una dosis más baja, tal vez entre aprox. 0,5 mg y 3,0 mg y luego incrementarse hasta aprox. 5,0 mg o más dependiendo de la
40 respuesta global del paciente. Asimismo se recomienda que los niños y pacientes mayores a 65 años y aquellos con función renal o hepática alterada, reciban al principio dosis más bajas y que se vayan valorando en base a la respuesta global y al nivel de la sangre. Puede ser necesario el uso de dosificaciones fuera de estos rangos en algunos casos.

En caso que se utilice una composición oral, un rango de dosificación adecuada para uso es entre aprox. 0,25 mg y
45 15,0 mg con, en los casos habituales, las dosis más bajas para el insomnio común y las dosis más altas presentadas en dosificaciones divididas, reservadas para el control de trastornos psiquiátricos. Preferentemente, un rango de dosis de entre aprox. 0,5 mg y 10 mg es dado como una administración diaria única o en dosis divididas de ser necesario, más preferentemente, se da un rango de dosis de entre aprox. 1,0 mg y 5,0 mg, tanto como una administración diaria única como en dosis divididas de ser necesario. Los pacientes se pueden valorar hacia arriba desde abajo y hasta este rango
50 de dosis para lograr un control satisfactorio de los síntomas apropiados.

El perfil farmacológico de los agentes hipnóticos sedantes benzodiazepínicos ha sido bien establecido (Goodman and Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th. Edition, Chapt. 17, -351, (1985), MacMillan Publishing Co., N.Y.) y se ha extendido a los agentes no benzodiazepínicos de la clase ciclopirrolona (Bardone, M. C. *et al.*,
55 Abstract No. 2319, 7th. Int. Congr. Pharm. Paris, July, 1978, Pergamon Press, London; Julou, L. *et al.*, Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 23:653-659 (1985)). De igual forma, una variedad de modelos experimentales, que están muy bien caracterizados (Julou, L. *et al.*, *ibid*, 1985), se puede usar para caracterizar las diversas actividades de zopiclona, sus actividades anticonvulsivas, miorelajantes, antiagresivas e hipnóticas sedantes. En un examen de cada elemento del perfil farmacológico, la actividad de una composición farmacéutica que comprende zopiclona se puede
60 comparar y contrastar con dichos estándares farmacológicos como nitrazepam y diazepam, dos agentes benzodiazepínicos, en una variedad de modelos animales. La dosis (mg/kg) de cada agente que es capaz de inhibir en un 50% (el DI_{50} o DE_{50}) una respuesta inducida en roedores proporciona, por ejemplo, la base para la comparación. Por lo tanto, las convulsiones inducidas por pentileno tetrazol, convulsiones inducidas por picrotoxina y convulsiones inducidas eléctricamente se pueden utilizar para demostrar la actividad anticonvulsiva de la zopiclona (Haefely, W., Psychotropic
65 Agents, eds. Hofmeister, F. and Stille, G., Springer Verlag, Berlín, Part 11, 12-262, (1981)). Asimismo, en la rata, en el modelo de ignición de la crisis epiléptica, una estimulación eléctrica diaria de la amígdala induce un aumento progresivo de la duración epiléptica posterior a la descarga, con aumento de síntomas de comportamiento epiléptico, produciendo una crisis convulsiva generalizada en aproximadamente dos semanas. Presumiblemente, estímulos inefi-

ES 2 337 700 T3

cientes previos sensibilizan los caminos neuronales y se ha sugerido que un mecanismo similar puede existir para la inducción de un estado de ansiedad en el hombre tras someterse a tensiones reiteradas.

Modelos similares están disponibles para la determinación de las actividades miorrelajantes, antiagresivas e hipnóticas sedantes de composiciones farmacéuticas que comprenden zopiclona y sus enantiómeros ópticamente puros tanto en ratones como en ratas. (Por mayor información ver Julou, L. *et al.*, *ibid*, 1985).

La toxicidad aguda de una composición farmacéutica que comprende zopiclona o eszopiclona se puede determinar en estudios en los que se administran a ratas dosis progresivamente más altas (mg/kg) de una composición farmacéutica. La dosis letal que, al ser administrada vía oral, causa la muerte de 50% de los animales de ensayo, se describe como la DL_{50} .

Los efectos de una composición farmacéutica sobre el Comportamiento Psicomotor se pueden determinar mediante la medición de diez parámetros (reflejo de pinna, actividad espontánea, tamaño palpebral, respuesta de sobresalto, respuesta al tacto, reactividad, posicionamiento, reflejo de enderezamiento, exploración y ataxia). Cada parámetro tiene dos puntos por normalidad de un total de 20 puntos $\times 3 = 60$ puntos posibles. Puntajes inferiores a 40 (<40) denotan depresión en el comportamiento. Los puntajes se determinan antes y tras la dosificación con una muestra para ensayo. Seelrwin, S., *Psychopharmacologia*, 13:222-257 (1968).

AGENTES DE REFERENCIA (ED_{100} mg/kg)	
clordiazepoxida	100
clorpromazina	25
clozapina	25
diacepam	50
glutehimida	300
haloperidol	10
meprobamato	300
pentobarbital	100
fenobarbital	150
reserpina	50
tioridazina	50

Terapia combinada

La presente invención se refiere a una terapia combinada. Este tipo de terapia es ventajosa porque la administración conjunta de ingredientes activos logra un efecto terapéutico mayor que el efecto logrado mediante la administración de un único agente terapéutico. En una realización preferida, la administración conjunta de dos o más agentes terapéuticos logra un efecto sinérgico, esto es, un efecto terapéutico mayor que el de la suma de los efectos terapéuticos de los componentes individuales de una combinación.

Los ingredientes activos que comprenden una terapia combinada se pueden administrar juntos mediante una dosis única o mediante la administración separada de cada agente activo. En algunas realizaciones, el primer y segundo agente terapéutico se administran en forma de dosis única. Los agentes se pueden formular en un único comprimido, píldora, cápsula o solución para administración parenteral y similar.

Alternativamente, el primer agente terapéutico y el segundo agente terapéutico se pueden administrar como composiciones separadas, por ejemplo, como comprimidos o soluciones separadas. El primer agente activo se puede administrar al mismo tiempo que el segundo agente activo o el primer agente activo se puede administrar intermitentemente con el segundo agente activo. El intervalo de tiempo entre la administración del primer y segundo agente terapéutico se puede ajustar para lograr el efecto terapéutico deseado. En determinadas circunstancias, el segundo agente terapéutico se puede administrar solo unos pocos minutos (por ej. 1, 2, 5, 10, 30 ó 60 min.) tras la administración del primer agente terapéutico. Alternativamente, el segundo agente terapéutico se puede administrar varias horas (por ej. 2, 4, 6, 10, 12, 24 ó 36 hs.) tras la administración del primer agente terapéutico. En determinadas realizaciones, puede ser ventajoso administrar más de una dosificación del segundo agente terapéutico entre administraciones del primer agente terapéutico. Por ejemplo, el segundo agente terapéutico se puede administrar a las 2 horas y después nuevamente a las 10 horas tras la administración del primer agente terapéutico. Alternativamente, puede ser ventajoso administrar más de una

ES 2 337 700 T3

dosificación del primer agente terapéutico entre administraciones del segundo agente terapéutico. Fundamentalmente, es preferible que los efectos terapéuticos de cada ingrediente activo se superpongan durante al menos una parte de la duración de cada agente terapéutico de forma tal que el efecto total de la terapia combinada sea atribuida en parte a los efectos combinados o sinérgicos de la terapia de combinación.

5

La dosificación de los agentes activos dependerán, en general, de un número de factores, incluyendo características farmacodinámicas de cada agente de la combinación, modo y vía de administración de los agentes activos, la salud del paciente en tratamiento, la extensión deseada del tratamiento, la naturaleza y tipo de terapia concurrente, de existir, y la frecuencia del tratamiento y naturaleza del efecto deseado. En general, los rangos de dosificación de los agentes activos con frecuencia varían entre aprox. 0,001 y aprox. 250 mg/kg de peso corporal por día. Para un adulto normal con un peso corporal de aprox. 70 kg, típicamente es preferible una dosificación en el rango de aprox. 0,1 y 25 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, alguna variación en este rango de dosificación general puede ser requerida dependiendo de la edad y peso de la persona en tratamiento, la vía de administración elegida, el agente particular que se administre y similares. Dado que dos o más agentes activos diferentes se administran conjuntamente en una terapia combinada, se debe considerar la potencia de cada agente y los efectos interactivos logrados usándolos juntos. Fundamentalmente, la determinación de los rangos de dosificación y dosificación óptima para un mamífero particular también se encuentra dentro de la capacidad de un experto en la técnica que posea el beneficio de la presente invención.

En algunas realizaciones, puede ser ventajoso para la combinación farmacéutica tener una cantidad relativamente grande del primer componente en comparación con el segundo componente. En determinados casos, la relación del primer agente activo con el segundo agente activo es de 30:1, 20:1, 15:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1 ó 5:1. En algunas realizaciones puede ser preferible tener una distribución más pareja de agentes farmacéuticos. En determinados casos, la relación del primer agente activo con el segundo agente activo es de 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3 ó 1:4. En algunas realizaciones, puede ser ventajoso para la combinación farmacéutica tener una cantidad relativamente grande del segundo componente en comparación con el primer componente. En determinados casos, la relación del segundo agente activo con el primer agente activo es de 30:1, 20:1, 15:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1 ó 5:1. Fundamentalmente, una composición que comprende cualquiera de las combinaciones anteriormente identificadas del primer agente terapéutico y del segundo agente terapéutico se puede administrar en dosis divididas 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más veces al día o en una forma que proporcionará una tasa de liberación efectiva para lograr los resultados deseados. En una realización preferible, la forma de dosificación contiene tanto el primer como el segundo agente activo. En una realización más preferible, la forma de dosificación solo tiene que ser administrada una vez al día y la forma de dosificación contiene tanto el primer como el segundo agente activo.

Por ejemplo, una formulación preparada para administración oral en humanos puede contener entre 0,1 mg y 5,0 g del primer agente terapéutico y 0,1 mg y 5,0 g del segundo agente terapéutico, los cuales son compuestos con una cantidad apropiada y conveniente de material de portador que varía entre aprox. 5 y 95 por ciento de la composición total. Las dosificaciones unitarias en general contendrán entre aprox. 0,5 mg y aprox. 1500 mg del primer agente terapéutico y 0,5 mg y aprox. 1500 mg del segundo agente terapéutico. En una realización preferible, la dosificación comprende 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg o 1000 mg, etc. hasta 1500 mg del primer agente terapéutico. En una realización preferible, la dosificación comprende 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg o 1000 mg, etc. hasta 1500 mg del segundo agente terapéutico.

Las relaciones óptimas del primer y segundo agente terapéutico se pueden determinar mediante ensayos estándares conocidos en la técnica. Por lo tanto, la aplicación de un modelo de sustitución de dosis igualmente efectivas y un análisis de regresión curvilínea utilizando toda la información para los componentes individuales y diversas relaciones de dosis para las combinaciones se pueden usar para establecer la existencia de actividad inesperadamente mejorada de combinaciones de agentes activos, esto es, la actividad resultante es mayor que la actividad esperada de la suma de las actividades de los componentes individuales.

La toxicidad y eficiencia terapéutica de dichos componentes se puede determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándares en cultivos de células o animales experimentales, por ej., para determinar la DL_{50} (la dosis letal para el 50% de la población) y la DE_{50} (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se puede expresar como la relación DL_{50}/DE_{50} . Se prefieren los compuestos que exhiben grandes índices terapéuticos. La información obtenida de estos ensayos de cultivos de células y estudios de animales se puede usar en la formulación de un rango de dosificación para uso en humanos. La dosificación de dichos componentes se encuentra preferentemente dentro del rango de concentraciones circulantes que incluyen la DE_{50} con poca o nada de toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este rango dependiendo de la forma de dosificación utilizada y la vía de administración elegida. Para cualquier compuesto utilizado en el procedimiento de la invención, la dosis terapéuticamente efectiva se puede estimar inicialmente a partir de ensayos de cultivos de células. Una dosis se puede formular en modelos animales para lograr un rango de concentración de circulación en plasma que incluye la CI_{50} (esto es, la concentración del compuesto de ensayo que logra una inhibición media máxima de producción RT a partir de células infectadas en comparación con el control sin tratar como se determina en el cultivo de células). Esta información se puede usar para determinar con mayor precisión dosis útiles en humanos. Los niveles en el plasma se pueden medir, por ejemplo, mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

Las composiciones de la invención presentan la oportunidad para obtener alivio en los casos de enfermedad moderada o severa. Gracias a los efectos sinérgicos y/o aditivos proporcionados por la combinación inventiva del primer

y segundo agente terapéutico, puede ser posible usar dosificaciones reducidas de cada agente terapéutico. Al utilizar menores cantidades de uno o ambos fármacos, los efectos secundarios asociados con cada uno se pueden reducir en cantidad y grado. Además, la combinación inventiva evita los efectos secundarios a los cuales son particularmente sensibles algunos pacientes.

5

Enfermedades y trastornos

Síndrome de la pierna inquieta

10 El síndrome de la pierna inquieta (“SPI”) se caracteriza por una sensación de incomodidad en las piernas que empeora durante los períodos de inactividad, reposo o al estar sentado o acostado. Los pacientes con el trastorno describen la sensación como de tirantez, estiramiento, arrastre, comezón, pesadez, escozor, hormigueo, pinchazos, irritación y a veces sensaciones dolorosas habitualmente acompañadas por una necesidad urgente de movimiento. Estas sensaciones ocurren habitualmente en el área de la pantorrilla pero se pueden sentir en cualquier parte desde el muslo
15 hasta la rodilla. Una o ambas piernas pueden afectarse, y en algunos casos, las sensaciones también pueden afectar los brazos. La mayoría de los pacientes encuentran que el movimiento o los masajes proporcionan un alivio temporal de las molestias. Los estudios sugieren que el SPI también puede estar relacionado con el trastorno de movimiento periódico de las extremidades (TMPE), otro trastorno del movimiento que también se denomina parasomnia, que provoca sueño interrumpido, si bien muchos pacientes con SPI presentan TMPE, esto no sucede a la inversa. Ver Clark, J. Am. Board
20 Fam. Pract, 14(5):368-374 (2001).

Existen dos formas de SPI: La forma idiopática y la urémica. En este documento las dos formas se denominarán SPI. El SPI o síndrome de las piernas inquietas, se caracteriza por (1) un deseo de mover las piernas, asociado habitualmente con parestesias/disestesias, (2) inquietud motora, (3) empeoramiento o presencia exclusiva de los síntomas durante el descanso (esto es, acostado, sentado) con al menos un alivio parcial o temporal en actividad y (4) empeoramiento de los síntomas durante el anochecer o la noche. De acuerdo con el International RLS Study Group, estos cuatro criterios mínimos permiten el diagnóstico clínico. Si bien el SPI es considerado por algunos como un trastorno del sueño, es un trastorno del movimiento en el cual una persona experimenta una sensación molesta en las piernas, con frecuencia descrita como de arrastre, hormigueo, tirantez o dolorosa y estas sensaciones tienen lugar cuando la
25 persona con SPI se acuesta (por ej. para dormir) o se sienta durante períodos prolongados de tiempo, por ejemplo en un escritorio, conduciendo un auto o mirando una película. Los síntomas de SPI empeoran durante los períodos de relajación y baja de actividad. Las horas del anochecer y la noche tienden a ser más problemáticas para los pacientes de SPI.

35 Los síntomas sensoriales y motores en SPI resultan con frecuencia en trastornos del sueño severos con latencia del sueño prolongada, disminución del tiempo total de sueño con una onda de sueño baja, reducida o ausente y una disminución en la eficiencia del sueño. Los pacientes con SPI con frecuencia duermen mejor hacia el final de la noche o durante las horas de la mañana. Debido al poco sueño de la noche, las personas con SPI pueden sentirse adormiladas durante el día de forma regular u ocasional. Casi todos los pacientes con SPI presentan movimientos periódicos de
40 piernas durante el sueño y también despiertos. La cantidad de movimiento periódico de las piernas y los parámetros relacionados se consideran como una marca de la gravedad del SPI dado que los movimientos periódicos de piernas se relacionan frecuentemente con despertares o alertas nocturnos y de estar presente durante la vigilia puede detener la conciliación del sueño del paciente. Por lo tanto, con frecuencia es necesaria la realización de polisomnografía para evaluar la eficacia de las terapias con fármacos. Como resultado de los problemas tanto al estar despiertos como al
45 momento previo al sueño o durante el sueño, las personas con SPI pueden tener problemas en el trabajo, en la vida social y en actividades recreativas. El SPI es bastante habitual y siempre preocupante.

A lo largo de los años, se han propuesto varios tratamientos para el SPI. Típicamente, los tratamientos se agrupan en cuatro categorías: fármacos anticonvulsivos, agentes benzodiacepínicos, opioides y dopaminérgicos. Se han probado
50 varios fármacos anticonvulsivos para uso en el tratamiento del SPI. Los anticonvulsivos parecen actuar mediante la disminución de trastornos sensoriales (las sensaciones de molestia) y del deseo de moverse. Estos fármacos son particularmente efectivos para algunos pero no todos los pacientes con síntomas diurnos marcados, particularmente personas que tienen síntomas de dolor asociados con el SPI. La gabapentina (Neurontin) es el anticonvulsivo que prometió el tratamiento de síntomas de SPI. Los efectos secundarios de la gabapentina incluyen mareo, somnolencia,
55 fatiga, aumento del apetito e inquietud. Las propiedades sedantes de la gabapentina pueden alterar la capacidad de manejo de maquinaria pesada, incluyendo un automotor.

Se han utilizado varias benzodiacepinas, incluyendo clonacepam (KLONOPIN), nitracepam, loracepam y temacepam para el tratamiento de SPI y a veces mejora la calidad del sueño nocturno. Las benzodiacepinas son depresoras del sistema nervioso central que no suprimen totalmente las sensaciones de SPI o movimientos de pierna pero permiten a los pacientes tener más sueño a pesar de los problemas. Algunos fármacos en este grupo provocan somnolencia durante el día.

Los opioides son fármacos analgésicos (matan el dolor) narcóticos y fármacos relajantes que pueden eliminar SPI y
65 PLMS en algunas personas en especial aquellas que presentan síntomas graves o continuos de SPI. Algunos ejemplos de medicamentos en esta categoría incluyen codeína, propoxifeno, (Darvon o Darvocet), oxicodona (Percocet, Tylox, Roxiprin), pentazocina (Talwin), hidrocodona (Vicodin) y metadona.

La acción terapéutica de los opioides se mencionó en la descripción original de SPI por Ekbom. Recientemente, se ha documentado más sobre este efecto en ensayos clínicos, ver, Trzepacz, P. T.; Violette, E. J.; Sateia, M. J. *Am. J. Psychiatry* 1984, 141, 993-995 and Hening, W. A.; Walters, A.; Kavey, N.; Gidro-Frank, S.; Cote, L; Fahh, S. *Neurology* 1986, 36, 1363. En estos estudios se encontró que el SPI se puede revertir con naloxona, un antagonista del receptor opioide. Los opioides son potentes supresores de SPI y PLMS pero tienen el riesgo del abuso y el peligro del límite de la adicción. Los efectos secundarios y reacciones adversas incluyen: mareos, sedación, náuseas, vómitos, constipación, alucinación y dolor de cabeza. En casos graves, sin embargo, y especialmente en aquellos bajo hemodiálisis, un tratamiento alternativo puede ser con opiáceos.

Los fármacos dopaminérgicos han producido algunos resultados interesantes. Los agentes dopaminérgicos son fármacos usados habitualmente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y en algunos casos parecen proporcionar algún alivio a corto plazo para algunas personas con SPI. El SPI no es una forma de la enfermedad de Parkinson pero es una condición neurológica distintiva. Diversos estudios han mostrado que L-dopa dada con un inhibidor de carboxilasa periférico en una relación de 10:1 es efectiva en el tratamiento de SPI. Ver por ejemplo los siguientes artículos: Brodeur C, Montplaisir J, Marinier R, Godbout R., "Treatment of RLS and PMS with L-dopa: a double-blind controlled study", *Neurology*; 35:1845-1848 (1988). Montplaisir J, Godbout R, Poirier G, Bedard M. A., "Restless legs syndrome and periodic movements in sleep: physiopathology and treatment with L-dopa", *Clinical Neuropharmacology*; 9:456-463 (1986). Von Scheele C, "Levodopa in restless-legs", *Lancet*; 2:426-427 (1986). Akpinar S., "Restless-legs syndrome treatment with dopaminergic drugs", *Clinical Neuropharmacology*; 10:69-79 (1987).

Un estudio controlado usando grabaciones de polisomnografía (PSG) en un diseño de doble enlace también mostró que la L-dopa administrada dos veces por noche produce una reducción significativa de SPI que ocurre durante la noche y de PLMS a lo largo de la noche. Brodeur C, Montplaisir J, Marinier R, Godbout R., "Treatment of RLS and PMS with L-dopa: a double-blind controlled study", *Neurology*; 35:1845-1848 (1988). En la mayoría de los casos, 100 mg de L-dopa, junto con 10 mg de un inhibidor de la decarboxilasa carbidopa, suprime completamente el SPI si bien se observa con frecuencia un rebote (aumento) de PLMS en la última parte de la noche. Montplaisir J, Godbout R, Poirier G, Bedard M. A., *Clinical Neuropharmacology*; 9:456-463 (1986). Los dos efectos secundarios mayores vistos con frecuencia en pacientes tratados con L-dopa son: 1) un rebote de los síntomas durante el día cuando los pacientes son tratados únicamente por la noche; y 2) una única dosis de L-dopa a la hora de acostarse disminuye el PLMS en el primer tercio de la noche pero induce un rebote de estos movimientos en el último tercio de la noche cuando la L-dopa deja de ser efectiva. De forma similar, el mismo estudio mostró que cuando se reitera el tratamiento de L-dopa en la mitad de la noche, los pacientes con casos severos pueden experimentar nuevamente parestesia e inquietud durante el día.

35 *Trastorno de movimiento periódico de las extremidades*

Los movimientos periódicos de piernas durante el sueño (PLMS) el trastorno de movimiento periódico de las extremidades (PLMD) o mioclonus nocturno involucran episodios periódicos involuntarios (no controlados conscientemente) de movimientos reiterados de piernas durante la noche que ocurren aproximadamente cada 20-40 segundos. Los movimientos de piernas ocurren típicamente en las extremidades más bajas o piernas pero pueden afectar ocasionalmente también los brazos y pueden incluir a modo no taxativo, breves contracciones musculares, movimientos espasmódicos o una flexión hacia arriba de los pies. Típicamente, los movimientos de las piernas no ocurren a lo largo de la noche o del ciclo del sueño sino que se acumulan durante la primera parte del sueño o durante el sueño no-MOR. Los movimientos de las piernas son mucho menos corrientes durante el sueño MOR porque los músculos normalmente se paralizan durante esta etapa del sueño para evitar que la persona actúe físicamente sus sueños.

El PLMS o PLMD pueden provocar diversas quejas de los pacientes sobre el sueño, incluyendo a modo no taxativo, dificultad para dormirse, problema para permanecer despierto o para volverse a dormir una vez que se han despertado o excesiva somnolencia durante el día. En muchos casos, los pacientes mismos pueden no informar ninguna dificultad en el sueño pero su compañero de cama declarará molestias por los movimientos, como por ejemplo quejas por los golpes o pateadas de parte del paciente durante la noche. Las diversas quejas sobre el sueño que pueden tener los pacientes con PLMS o PLMD surgen de la misma causa, pero involucran diferencias en los tiempos y percepción del problema por parte del paciente. Por ejemplo, algunos pacientes pueden no ser conscientes de ningún trastorno del sueño pero los muchos micro despertares o breves despertares durante la noche interrumpen el sueño y causan excesiva somnolencia durante el día. En otras situaciones, los movimientos de piernas que ocurren inmediatamente después de que el paciente se duerme, pueden despertarlos antes de que se den cuenta de que se han dormido, llevando al paciente a darse cuenta de que presenta dificultad para dormirse.

60 *Composiciones de la invención*

Un aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un agente sedante y un agonista del receptor de dopamina; donde dicho agente sedante es (S)-zopiclona ópticamente pura; y dicho agonista del receptor de dopamina es (S)-didesmetilsibutramina ópticamente pura o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica anteriormente mencionada, donde dicha composición farmacéutica además comprende al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Procedimientos

Las composiciones de la presente invención pueden ser útiles en un procedimiento de tratamiento de un paciente que sufra del síndrome de las piernas inquietas o trastorno de movimiento periódico de las extremidades, comprendiendo la etapa de:

administración conjunta a un paciente que lo requiera de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente sedante y un agonista del receptor de dopamina; donde dicho agente sedante es (S)-zopiclona ópticamente pura y dicho agonista del receptor de dopamina es (S)-didesmetilsibutramina ópticamente pura,

o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, la composición de la presente invención puede ser útil en un procedimiento para el tratamiento de un paciente que sufra de una anormalidad de sueño, comprendiendo la etapa de:

administración conjunta a un paciente que lo requiera de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente sedante y un agonista del receptor de dopamina; donde dicho agente sedante es (S)-zopiclona ópticamente pura; y dicho agonista del receptor de dopamina es (S)-didesmetilsibutramina ópticamente pura o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En determinadas realizaciones, dicha anormalidad del sueño constituye dificultad para conciliar el sueño, dificultad para permanecer despierto o levantarse demasiado temprano.

Liberación inmediata o sostenida de las formas de dosificación de terapia combinada

La terapia combinada se puede formular en una forma de dosificación de liberación inmediata o en forma de dosificación de liberación sostenida. En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a formas de dosificación de liberación inmediata del primer y segundo agente terapéutico. Una forma de dosificación de liberación inmediata se puede formular como un comprimido o multiparticulado que puede encapsularse. Pueden emplearse otras formas de dosificación de liberación inmediata conocidas en la técnica. En ciertas realizaciones, la combinación de agentes terapéuticos se puede formular para proporcionar una duración prolongada (liberación sostenida) de la acción terapéutica. Estas formulaciones, en dosificaciones diarias comparables de un fármaco de liberación inmediata convencional, se asocian con una incidencia o gravedad más baja de las reacciones adversas del fármaco; y también se pueden administrar en dosis diarias más bajas que la medicación oral convencional manteniendo de todas maneras la actividad terapéutica.

En ciertas realizaciones, la terapia combinada puede formularse para suministrar los agentes terapéuticos al mismo tiempo o en tiempos separados. En ciertas realizaciones, el primer y segundo agente terapéutico se administran mediante una forma de dosificación sólida oral que incluye un portador de liberación sostenida que provoca la liberación sostenida del primer agente terapéutico o de los dos agentes terapéuticos, el primero y el segundo, cuando la forma de dosificación contacta el fluido gastrointestinal. La forma de dosificación de liberación sostenida puede comprender una pluralidad de sustratos que incluyen los fármacos. Los sustratos pueden comprender esferoides de matriz o pueden comprender perlas inertes farmacéuticamente aceptables que se recubren con los fármacos. Las perlas recubiertas, preferentemente, se vuelven a recubrir con un recubrimiento de liberación sostenida que comprende un portador de liberación sostenida. El esferoide de matriz puede incluir el portador de liberación sostenida en la matriz misma; o la matriz puede comprender una matriz de liberación normal que contiene los fármacos, conteniendo la matriz un recubrimiento aplicado en su superficie que comprende un portador de liberación sostenida. En otras realizaciones, la forma de dosificación oral sólida comprende un núcleo de comprimido que contiene los fármacos dentro de una matriz de liberación normal, estando el núcleo del comprimido recubierto con un recubrimiento de liberación sostenida que comprende el portador de liberación sostenida. En otras realizaciones, el comprimido contiene los fármacos dentro de una matriz de liberación controlada que comprende el portador de liberación sostenida. En realizaciones adicionales, el comprimido contiene el primer agente terapéutico dentro de una matriz de liberación sostenida y el segundo agente terapéutico recubierto en el comprimido como una capa de liberación inmediata.

La expresión "liberación sostenida" se define para fines de la presente invención como la liberación del agente terapéutico de la formulación a una velocidad en la que las concentraciones (niveles) de sangre (por ej. plasma) se mantienen dentro del rango terapéutico (por encima de la concentración analgésica efectiva mínima o "CAEM") pero por debajo de los niveles durante un período de alrededor de 12 horas o más.

El primer y segundo agente terapéutico se pueden formular como una formulación oral de liberación sostenida o controlada en cualquier comprimido, comprimido recubierto o formulación multiparticulada apropiada conocida para los expertos en la técnica. La forma de dosificación de liberación sostenida puede incluir opcionalmente un portador de liberación sostenida incorporado en la matriz junto con los agentes activos o aplicado como un recubrimiento de liberación sostenida.

La forma de dosificación de liberación sostenida puede incluir el primer agente terapéutico en forma de liberación sostenida y un segundo agente terapéutico en forma de liberación sostenida o en forma de liberación inmediata. El primer agente terapéutico se puede incorporar en la matriz de liberación sostenida junto con el segundo agente tera-

péutico; incorporado en el recubrimiento de liberación sostenida, incorporado como una capa de liberación sostenida separada o capa de liberación inmediata; o se puede incorporar como un polvo, granulación, etc., en una cápsula de gelatina con los sustratos de la presente invención. Alternativamente, la forma de dosificación de liberación sostenida puede incluir el primer agente terapéutico en forma de liberación sostenida y el segundo agente terapéutico en forma de liberación sostenida o en forma de liberación inmediata.

Una forma de dosificación oral de acuerdo con la invención se puede proporcionar por ejemplo como gránulos, esféroides, perlas, pellets (de ahora en adelante denominados "multiparticulados") y/o partículas. Una cantidad de multiparticulados efectiva para proporcionar la dosis deseada de los agentes terapéuticos a lo largo del tiempo se puede colocar en una cápsula o se puede incorporar en cualquier otra forma sólida adecuada. En una realización determinada de la presente invención, la forma de dosificación de liberación sostenida comprende partículas que contienen o comprenden el ingrediente activo, donde las partículas tienen un diámetro entre aprox. 0,1 mm y aprox. 2,5 mm, preferentemente entre aprox. 0,5 mm y aprox. 2,0 mm.

En ciertas realizaciones, las partículas comprenden matrices de liberación normal conteniendo el primer agente terapéutico con el segundo agente terapéutico. Estas partículas luego se recubren con un portador de liberación sostenida en realizaciones donde el primer agente terapéutico es liberado de forma inmediata, el primer agente terapéutico se puede incluir en partículas de matriz de liberación normal separadas o se puede administrar conjuntamente en una composición de liberación inmediata diferente que se puede envolver con una cápsula de gelatina o se puede administrar separadamente. En otras realizaciones, las partículas comprenden perlas inertes recubiertas con el segundo agente terapéutico con los primeros agentes terapéuticos. De ahí en adelante, se aplica sobre las perlas como una capa un recubrimiento que comprende un vehículo de liberación sostenida.

Preferentemente, las partículas se recubren con una película con un material que permite la liberación de los agentes activos a una velocidad sostenida en un medio acuoso. La película envolvente se elige de forma de lograr, en combinación con las otras propiedades establecidas, una velocidad de liberación *in vitro* deseada. Las formulaciones de recubrimiento de liberación sostenida de la presente invención deben ser capaces de producir una película continua, fuerte, suave y elegante capaz de soportar pigmentos y otros aditivos de recubrimiento no tóxicos, inertes y libres de pegajosidad.

Recubrimientos

Las formas de dosificación de la presente invención pueden estar opcionalmente recubiertas con uno o más materiales adecuados para la regulación de la liberación o para la protección de la formulación. En una realización, los recubrimientos se proporcionan para permitir una liberación dependiente del pH o independiente del pH, por ej. al exponerse al fluido gastrointestinal. Un recubrimiento dependiente del pH sirve para liberar el primer agente activo, el segundo agente activo o ambos en las áreas deseadas del tracto gastrointestinal (GI), por ej. el estómago o el intestino delgado, de forma tal que se proporcione un perfil de absorción capaz de proporcionar al menos alrededor de doce horas y preferentemente hasta veinticuatro horas de beneficio terapéutico a un paciente. Cuando se desea un recubrimiento independiente del pH, el recubrimiento se diseña para lograr una liberación óptima independientemente de los cambios de pH en el fluido circundante, por ejemplo, el tracto GI. También es posible formular composiciones que liberan una parte de la dosis en un área deseada del tracto GI, por ej. el estómago y liberan el resto de la dosis en otra área del tracto GI, por ej. el intestino delgado. En ciertas realizaciones, el primer agente terapéutico se libera en un área del tracto GI y el segundo agente terapéutico se libera en una segunda área del tracto GI. En ciertas realizaciones, el primer y segundo agente terapéutico se libera en cantidades casi iguales en el mismo lugar del tracto GI.

Las formulaciones de acuerdo con la invención que utilizan recubrimientos dependientes del pH para obtener formulaciones, también pueden impartir un efecto de acción reiterada cuando el fármaco desprotegido se recubre sobre la capa entérica y se libera en el estómago, mientras que el resto, al estar protegido por el recubrimiento entérico, se libera más adelante en el tracto gastrointestinal. Los recubrimientos que son dependientes del pH se pueden usar de acuerdo con la presente invención e incluyen goma laca, acetato ftalato de celulosa (CAP), acetato ftalato de polivinilo (PVAP), ftalato hidroxipropilmetilcelulosa y copolímeros de éster de ácido metacrílico, zeína y similares. Por lo tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a una formulación donde el primer agente terapéutico se recubre sobre la capa entérica y se libera en el estómago mientras que el segundo agente terapéutico se protege mediante el recubrimiento entérico y se libera más adelante en el tracto GI. Alternativamente, un aspecto de la presente invención se refiere a una formulación donde el segundo agente terapéutico se recubre sobre la capa entérica y se libera en el estómago mientras que el primer agente terapéutico se protege mediante el recubrimiento entérico y se libera más adelante en el tracto GI.

En ciertas realizaciones preferidas, el sustrato (por ej. glóbulo núcleo de comprimido, partícula matriz) que contiene el primer agente terapéutico (con o sin el segundo agente terapéutico) se recubre con un material hidrófobo seleccionado de (i) una alquilcelulosa; (ii) un polímero acrílico o (iii) una mezcla de los mismos. El recubrimiento se puede aplicar en forma de dispersión o solución orgánica o acuosa. El recubrimiento se puede aplicar para obtener una ganancia de peso de alrededor del 2% hasta alrededor del 25% del sustrato de forma tal de obtener un perfil de liberación sostenida deseado. Alternativamente, la invención se refiere a instancias donde el sustrato (por ej. perla de núcleo de comprimido, partícula de matriz), que contiene el segundo agente terapéutico (con o sin el primer agente terapéutico), se recubre con un material hidrófobo. Estas formulaciones se describen en detalle por ej. en las Patentes de los EE.UU. Nos. 5.273.760 y 5.286.493. Otros ejemplos de formulaciones de liberación sostenida y recubrimien-

ES 2 337 700 T3

tos que se pueden usar de acuerdo con la presente invención incluyen las Patentes de los EE.UU. Nos. 5.324.351; 5.356.467 y 5.472.712.

Polímeros de alquilcelulosa

Los polímeros y materiales celulósicos, incluyendo alquilcelulosas, proporcionan materiales hidrófobos adecuados para el recubrimiento de formulaciones de acuerdo con la invención. Simplemente a modo de ejemplo, un polímero alquilcelulósico preferido es etilcelulosa, si bien el técnico apreciará que otros polímeros alquilcelulosa y/o celulosa se pueden emplear fácilmente, solos o en cualquier combinación como totalidad o parte de un recubrimiento hidrófobo.

Una dispersión acuosa disponible a nivel comercial de etilcelulosa es Aquacoat® (FMC Corp., Philadelphia, Pa., U.S.A.). Aquacoat® se prepara mediante la disolución de etilcelulosa en un disolvente orgánico inmiscible en agua y luego emulsificando el mismo en agua en presencia de un tensioactivo y un estabilizador. Tras la homogenización para generar gotas de submicrones, el disolvente orgánico se evapora al vacío para formar un pseudolatex. El plastificante no se incorpora en el pseudolatex durante la etapa de fabricación. Por lo tanto, antes de usar el mismo como recubrimiento, es necesario mezclar íntimamente el Aquacoat® con un plastificante adecuado previo al uso.

Otra dispersión acuosa de etilcelulosa se encuentra disponible a nivel comercial como Surelease® (Colorcon, Inc., West Point, Pa., U.S.A.). Este producto se prepara incorporando un plastificante en la dispersión durante el proceso de fabricación. Una mezcla caliente del polímero, plastificante (dibutil sebacato) y estabilizador (ácido oleico) se prepara como una mezcla homogénea, que luego se diluye con una solución alcalina para obtener una dispersión acuosa que se puede aplicar directamente en los sustratos.

Polímeros acrílicos

En otras realizaciones preferibles de la presente invención, el material hidrófobo que comprende el recubrimiento de liberación controlada es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, incluyendo a modo no taxativo, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, copolímero de alquilamida de ácido metacrílico, poli(metil metacrilato), polimetacrilato, copolímero poli(metil metacrilato), poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, ácido anhídrido polimetacrílico y copolímeros de metacrilato de glicidilo.

En ciertas realizaciones preferidas, el polímero acrílico comprende uno o más copolímeros de metacrilato de amonio. Los copolímeros de metacrilato de amonio son bien conocidos en la técnica y son copolímeros de ésteres de ácidos acrílicos y metacrílicos con un bajo contenido de grupos de amonio cuaternarios. Con el fin de obtener un perfil de disolución deseable, puede ser necesario incorporar en un recubrimiento dos o más copolímeros de amonio metacrilato con diferentes propiedades físicas, como por ejemplo diferentes índices molares de grupos de amonio cuaternarios hasta los ésteres (met)acrílicos neutros.

Ciertos polímeros del tipo de éster de ácido metacrílico son útiles para la preparación de recubrimientos dependientes del pH que se pueden usar de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, hay una familia de copolímeros sintetizada a partir de metacrilato de dietil-aminoetilo y otros ésteres metacrílicos neutros, también conocidos como metacrilatos poliméricos o copolímero de ácido metacrílico disponible a nivel comercial como Eudragit® de Rohm Tech, Inc. Hay varios tipos diferentes de Eudragit®. Por ejemplo, Eudragit® E es un ejemplo de un copolímero de ácido metacrílico que se hincha y disuelve en medio ácido. Eudragit® Lis es un copolímero de ácido metacrílico que no se hincha a aprox. pH < 5,7 y es soluble a aprox. pH > 6. Eudragit® S no se hincha a aprox. pH < 6,5 y es soluble a aprox. pH > 7. Eudragit® RL y Eudragit® RS se hinchan en agua y la cantidad de agua absorbida por estos polímeros es dependiente del pH, sin embargo, las formas de dosificación recubiertas con Eudragit® RL y RS son independientes del pH.

En ciertas realizaciones preferidas, el recubrimiento acrílico comprende una mezcla de dos lacas de resina acrílica disponibles a nivel comercial de Rohm Pharma bajo los nombres comerciales Eudragit® RL30D y Eudragit® RS30D, respectivamente. Eudragit® RL30D y Eudragit® RS30D son copolímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos con un bajo contenido de grupos de amonio cuaternarios, siendo el índice molar de grupos de amonio a los ésteres (met)acrílicos neutrales remanentes 1:20 en Eudragit® RL30D y 1:40 en Eudragit® RS30D. El peso molecular medio es de aprox. 150.000. Las designaciones de códigos RL (alta permeabilidad) y RS (baja permeabilidad) se refiere a las propiedades de permeabilidad de estos agentes. Las mezclas Eudragit® RL/RS no son solubles en agua y en los fluidos digestivos. Sin embargo, los recubrimientos formados a partir de las mismas son hinchables y permeables en soluciones acuosas y fluidos digestivos.

Las dispersiones Eudragit® RL/RS de la presente invención se pueden mezclar conjuntamente en cualquier relación deseada con el fin de obtener eventualmente una formulación de liberación sostenida con un perfil de disolución deseado. Las formulaciones de liberación sostenida se pueden obtener, por ejemplo, a partir de un recubrimiento retardador derivado de 100% Eudragit® RL, 50% Eudragit® RL y 50% Eudragit® RS y 10% Eudragit® RL Eudragit® 90% RS. Por supuesto, un experto en la técnica reconocerá que también se pueden usar otros polímeros acrílicos, por ejemplo, Eudragit® L.

Plastificantes

En realizaciones de la presente invención donde el recubrimiento comprende una dispersión acuosa de material hidrófobo, la inclusión de una cantidad efectiva de un plastificante en la dispersión acuosa de material hidrófobo mejorará aún más las propiedades físicas de un recubrimiento de liberación sostenida. Por ejemplo, dado que la etilcelulosa tiene una temperatura de transición vítrea relativamente alta y no forma películas flexibles en condiciones de recubrimiento normales, es preferible incorporar un plastificante en un recubrimiento de etilcelulosa que contiene recubrimiento de liberación sostenida antes de usar el mismo como material de recubrimiento. En general, la cantidad de plastificante incluida en una solución de recubrimiento se basa en la concentración del formador de película, por ej. más frecuentemente entre aprox. 1 y aprox. 50 por ciento del peso del formador de película. La concentración del plastificante, sin embargo, se puede determinar únicamente tras una experimentación cuidadosa con la solución de recubrimiento particular y el procedimiento de aplicación.

Ejemplos de plastificantes adecuados para etilcelulosa incluyen plastificantes insolubles en agua como por ejemplo sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo y triacetina, si bien es posible que se puedan utilizar otros plastificantes insolubles en agua (como por ejemplo monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, aceite de ricino, etc.). El citrato de trietilo es un plastificante especialmente preferido para las dispersiones acuosas de etilcelulosa de la presente invención.

Ejemplos de plastificantes adecuados para los polímeros acrílicos de la presente invención incluyen, a modo no taxativo, ésteres ácidos cítricos como por ejemplo citrato de trietilo NF XVI, citrato de tributilo, ftalato de dibutilo y posiblemente 1,2-propilenglicol. Otros plastificantes que han demostrado ser adecuados para mejorar la elasticidad de las películas formadas por películas acrílicas como por ejemplo soluciones de laca Eudragit® RL/RS incluyen polietilenglicoles, propilenglicoles, ftalato de dietilo, aceite de ricino y triacetina. El citrato de trietilo es un plastificante especialmente preferible para las dispersiones acuosas de etilcelulosa de la presente invención.

También se ha encontrado que la adición de una pequeña cantidad de talco reduce la tendencia de la dispersión acuosa de pegarse durante el proceso y actúa como un agente de lustre.

30 Procesos para la preparación de perlas recubiertas

Cuando la dispersión acuosa de material hidrófobo se usa para recubrir perlas farmacéuticas inertes como por ejemplo perlas Nu Pareil 18/20, una pluralidad de perlas sólidas de liberación controlada resultantes pueden ser luego colocadas en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis de liberación controlada efectiva al ser ingerida y al contactarse con un fluido circundante, por ej. fluido gástrico o medio de disolución.

Las formulaciones de perlas de liberación controlada estabilizadas de la presente invención liberan lentamente el agente terapéuticamente activo, por ej., al ser ingerido y expuesto a los fluidos gástricos y luego a los fluidos intestinales. El perfil de liberación controlada de las formulaciones de la invención se puede alterar, por ejemplo, variando la cantidad de capas con la dispersión acuosa de material hidrófobo, alterando la manera en la cual el plastificante es agregado a la dispersión acuosa del material hidrófobo mediante la variación de la cantidad de plastificante en relación al material hidrófobo, la inclusión de ingredientes o excipientes adicionales y la alteración del procedimiento de fabricación, etc. El perfil de disolución del producto final también se puede modificar, por ejemplo, incrementando o disminuyendo el grosor del recubrimiento retardador.

Los esferoides o perlas recubiertas con un agente terapéuticamente activo se preparan, por ejemplo, disolviendo el agente terapéuticamente activo en agua y luego rociando la solución sobre el sustrato, por ejemplo, perlas Nu Pareil 18/20 utilizando un equipo Wurster. Opcionalmente, también se agregan ingredientes adicionales antes del recubrimiento de las perlas para facilitar el enlace de los agentes activos a las perlas y/o colorear la solución, etc. Por ejemplo, se puede agregar a la solución un producto que incluye hidroxipropilmetilcelulosa, etc. con o sin colorante (por ej. Opadry RTM, disponible a nivel comercial de Colorcon, Inc.) y se mezcla la solución (por ej. durante aprox. 1 hora) antes de ser aplicada sobre las perlas. Luego, el sustrato recubierto resultante en estas perlas de ejemplo se puede volver a cubrir con un agente protector para separar el agente terapéuticamente activo del recubrimiento hidrófobo de liberación controlada. Un ejemplo de un agente protector adecuado es uno que comprende hidroxipropilmetilcelulosa. Sin embargo, se puede usar cualquier formador de película conocido en la técnica. Es preferible que el agente protector no afecte la velocidad de disolución del producto final.

Luego, se puede volver a cubrir las perlas con una dispersión del material hidrófobo. La dispersión acuosa del material hidrófobo también incluye preferentemente una cantidad efectiva de plastificante, por ejemplo citrato de trietilo. Se pueden utilizar dispersiones acuosas formuladas previamente de etilcelulosa, como por ejemplo Aquacoat® o Surelease®. Si se utiliza Surelease®, no es necesario agregar por separado un plastificante. Alternativamente, se puede utilizar dispersiones acuosas formuladas previamente de polímeros acrílicos como por ejemplo Eudragit®.

Las soluciones de recubrimiento de la presente invención contienen preferentemente, además de un formador de película, un plastificante y un sistema disolvente (esto es, agua), un colorante que otorgue elegancia y distinción al producto. El color se puede agregar a la solución de un agente terapéuticamente activo en lugar de, o además de, la dispersión acuosa del material hidrófobo. Por ejemplo, se puede agregar color a Aquacoat® utilizando dispersiones de color en base a alcohol o propilenglicol, lacas de aluminio molido y opacantes como por ejemplo dióxido de

ES 2 337 700 T3

titanio, agregando color con una solución de polímero soluble cortante al agua y luego utilizando corte bajo con el Aquacoat® plastificado. Alternativamente, se puede utilizar cualquier procedimiento adecuado para proporcionar color a las formulaciones de la presente invención. Los ingredientes adecuados para proporcionar color a la formulación cuando se usa una dispersión acuosa de un polímero acrílico incluyen dióxido de titanio y pigmentos colorantes como por ejemplo pigmentos de óxido de hierro. La incorporación de pigmentos, puede, sin embargo, aumentar el efecto de retardo del recubrimiento.

La dispersión acuosa plastificada de material hidrófobo se puede aplicar sobre el sustrato que comprende un agente terapéuticamente activo utilizando cualquier equipo rociador conocido en la técnica. En un procedimiento preferido, se utiliza un sistema de lecho fluido Wurster en el cual un propulsor de aire, inyectado desde abajo, fluidifica el material del núcleo y efectúa el secado mientras que se rocía el recubrimiento polímero acrílico. Una cantidad suficiente de una dispersión acuosa de material hidrófobo para obtener una liberación controlada predeterminada de dicho agente terapéuticamente activo cuando dicho sustrato recubierto se expone a soluciones acuosas, por ejemplo, fluido gástrico, se aplica preferentemente teniendo en cuenta las características físicas del agente terapéuticamente activo, la manera de incorporación del plastificante, etc. Tras recubrir con el material hidrófobo, se aplica opcionalmente una capa adicional de un formador de película como por ejemplo Opadry®, sobre las perlas. Esta capa se proporciona, de hacerlo, para reducir sustancialmente la aglomeración de las perlas.

La liberación del agente terapéuticamente activo de la formulación de liberación controlada de la presente invención puede modificarse adicionalmente, esto es, ajustarse a una velocidad deseada, mediante la adición de uno o más agentes modificadores de la liberación o la proporción de uno o más pasajes a través del recubrimiento. La relación de material hidrófobo y material soluble en agua se determina, entre otros factores, mediante la velocidad de liberación requerida y las características de los materiales seleccionados.

Los agentes modificadores de la liberación que funcionan como formadores de poros pueden ser orgánicos o inorgánicos e incluyen materiales que se pueden disolver, extraer o filtrar del recubrimiento en el ambiente de uso. Los formadores de poros pueden comprender uno o más materiales hidrofílicos como por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa.

Los recubrimientos de liberación sostenida de la presente invención también pueden incluir agentes promotores de la erosión como por ejemplo almidón y gomas.

Los recubrimientos de liberación sostenida de la presente invención también pueden incluir materiales útiles para la fabricación de láminas microporosas en el ambiente de uso como por ejemplo, policarbonatos compuestos de poliésteres lineales de ácido carbónico en los cuales los grupos carbonato vuelven a aparecer en la cadena de polímeros. El agente modificador de la liberación puede comprender también un polímero semipermeable.

En ciertas realizaciones preferidas, el agente modificador de la liberación se selecciona de hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, estearatos metálicos y mezclas de cualquiera de los anteriores.

Los recubrimientos de liberación sostenida de la presente invención también pueden incluir un medio de salida que comprenda al menos un pasaje, orificio o similar. El pasaje puede formarse mediante procedimientos como los descritos en las Patentes de los EE.UU. Nos. 3.845.770; 3.916.889; 4.063.064; y 4.088.864. El pasaje puede tener cualquier forma como por ejemplo, redonda, triangular, cuadrada, elíptica, irregular, etc.

Formulaciones de perlas de matriz

En otras realizaciones de la presente invención, la formulación de liberación controlada se logra mediante una matriz que tiene un recubrimiento de liberación controlada como se indica anteriormente. La presente invención también puede utilizar una matriz de liberación controlada que requiera velocidades de disolución *in vitro* del agente activo dentro de los rangos preferidos y que libera el agente activo en una manera dependiente del pH o independiente del pH. Los materiales adecuados para incluir en una matriz de liberación controlada dependerán del procedimiento utilizado para formar la matriz.

Por ejemplo, una matriz adicional al primer agente activo y (opcionalmente) el segundo agente activo puede incluir: (1) materiales hidrofílicos y/o hidrófobos, como por ejemplo gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas, materiales derivados de proteína; la lista no pretende ser exclusiva y cualquier material hidrofílico o material hidrófobo farmacéuticamente aceptable capaz de impartir una liberación controlada del agente activo y que se funda (o suavice en la medida necesaria para ser extruido) puede usarse de acuerdo con la presente invención; (2) hidrocarburos sustituidos o no sustituidos, de cadena larga (C₈-C₅₀, especialmente C₁₂-C₄₀), digeribles, como por ejemplo ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, ceras y aceites minerales y vegetales y alcohol estearílico; y polialquilenglicol.

El material hidrófobo se selecciona preferentemente del grupo que consiste en alquilcelulosas, polímeros de ácidos acrílicos y metacrílicos y copolímeros, goma laca, zeína, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado o mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, el material hidrófobo es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, incluyendo a modo no taxativo, copolímeros de ácidos acrílicos y ácidos metacrílicos, metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilato de etoxietilo, metacrilato

ES 2 337 700 T3

de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, copolímero de alquilamina de ácido metacrílico, poli(metil metacrilato), ácido anhídrido metacrílico, polimetacrilato, poliacrilamida, ácido anhídrido polimetacrílico y copolímeros de metacrilato de glicidilo. En otras realizaciones, el material hidrófobo se selecciona de materiales como por ejemplo hidroxialquilcelulosa como por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de las anteriores.

Los materiales hidrófobos preferidos son solubles en agua con tendencias hidrofílicas y/o hidrófobas más o menos pronunciadas. Preferentemente, los materiales hidrófobos útiles en la invención tienen un punto de fusión entre aprox. 30 y aprox. 200°C, preferentemente entre aprox. 45°C y 90°C. Específicamente, el material hidrófobo puede comprender ceras naturales o sintéticas, alcoholes grasos (como por ejemplo alcohol láurico, miristílico, estearílico, cetílico o preferentemente cetosteárico), ácidos grasos, incluyendo a modo no taxativo ésteres de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos (mono-, di- y tri-glicéridos) grasas hidrogenadas, hidrocarburos, ceras normales, ácido esteárico, alcohol estearílico y materiales hidrofílicos e hidrófobos con columnas de hidrocarburos. Las ceras adecuadas incluyen, por ejemplo, cera de abeja, Glycowax, cera de ricino y cera de carnauba. Para los fines de la presente invención, una sustancia del tipo de la cera se define como cualquier material que es normalmente sólido a temperatura ambiente y tiene un punto de fundición entre aprox. 30 y 100°C.

Los materiales hidrófobos adecuados que se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención incluyen hidrocarburos sustituidos o no sustituidos de cadena larga (C₈-C₅₀, especialmente C₁₂-C₄₀), digerible, como por ejemplo ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites minerales y vegetales y ceras naturales y sintéticas. Se prefieren los hidrocarburos que tienen un punto de fundición entre 25 y 90°C. De los materiales hidrocarburos de cadena larga, en determinadas realizaciones se prefieren los alcoholes grasos (alifáticos). La forma de dosificación oral contiene hasta 60% (en peso) de al menos un hidrocarburo de cadena larga, digerible.

En ciertos casos, una combinación de dos o más materiales hidrófobos se incluye en las formulaciones de matriz si se incluye un material hidrófobo adicional, se puede seleccionar de ceras naturales o sintéticas, ácidos grasos, alcoholes grasos y mezclas de los mismos. Los ejemplos incluyen, cera de abeja, cera de carnauba, ácido esteárico y alcohol estearílico. Esto no pretende ser exclusivo.

Una matriz particular adecuada comprende al menos una hidroxialquilcelulosa soluble en agua, al menos una C₁₂-C₃₆, preferentemente C₁₄-C₂₂, alcohol alifático y opcionalmente, al menos un polialquilenglicol. Al menos una hidroxialquilcelulosa es preferentemente una hidroxialquilcelulosa (C₁ a C₆) alquilcelulosa como por ejemplo hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y especialmente, hidroxietilcelulosa. La cantidad de al menos una hidroxialquilcelulosa en la presente forma de dosificación oral se determinará, entre otros, por la velocidad de liberación precisa deseada para el agente terapéutico. El al menos un alcohol alifático puede ser, por ejemplo, alcohol láurico, alcohol miristílico o alcohol estearílico. En ciertas realizaciones de la presente invención la forma de dosificación oral, sin embargo, de al menos un alcohol alifático es alcohol cetílico o alcohol cetosteárico. La cantidad de al menos un alcohol alifático en la presente forma de dosificación oral se determinará, como se indicó anteriormente, por la velocidad de liberación precisa deseada para el agente terapéutico. También dependerá de si al menos un polialquilenglicol está presente o ausente de la forma de dosificación oral. En la ausencia de al menos un polialquilenglicol, la forma de dosificación oral contiene preferentemente entre 20% y 50% (en peso) de al menos un alcohol alifático. Cuando al menos un polialquilenglicol está presente en la forma de dosificación oral, entonces el peso combinado de al menos un alcohol alifático y de al menos un polialquilenglicol preferentemente constituye entre el 20% y 50% (en peso) de la dosificación total.

En una realización, la relación de, por ejemplo, al menos una hidroxialquilcelulosa o resina acrílica y al menos un alcohol alifático/polialquilenglicol determina, hasta cierta medida, la velocidad de liberación del agente activo de la formulación. Se prefiere una relación de al menos una hidroxialquilcelulosa y al menos un alcohol alifático/polialquilenglicol de entre 1:2 y 1:4, siendo particularmente preferida una relación de entre 1:3 y 1:4.

Al menos un polialquilenglicol puede ser, por ejemplo, polipropilenglicol o, lo que es preferible, polietilenglicol. El número de peso molecular promedio de al menos un polialquilenglicol es preferido entre 1.000 y 15.000 especialmente entre 1.500 y 12.000. Otra matriz de liberación controlada comprendería una alquilcelulosa (especialmente etilcelulosa) un alcohol alifático C₁₂ a C₃₆ y opcionalmente un polialquilenglicol. En otra realización preferente, la matriz incluye una combinación farmacéuticamente aceptable de al menos dos materiales hidrófobos. Además de los ingredientes anteriores, una matriz de liberación controlada puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agente granulante, colorante, saborizante y deslizantes convencionales en la técnica farmacéutica.

60 *Composiciones farmacéuticas*

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de los componentes anteriormente descritos, formulados junto con uno o más portadores (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se describe detalladamente a continuación, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular especialmente para administración en forma sólida o líquida incluyendo aquellas adaptadas para lo siguiente: (1) administración oral, por ejemplo, soluciones orales (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, por ejemplo, aquellos destinadas para absorción sistémica, sublingual y bucal, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación en la lengua; (2)

ES 2 337 700 T3

administración parenteral, por ejemplo, inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como por ejemplo una solución o suspensión estéril o una formulación de liberación sostenida; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, ungüento o un parche o rociador aplicado a la piel de liberación controlada; (4) intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma; (5) sublingual; (6) ocular; (7) transdérmica o (8) nasal.

La expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” como se usa en la presente significa que la cantidad de un compuesto, material o composición que comprende un compuesto de la presente invención efectivo para producir algún efecto terapéutico deseado en al menos una subpoblación de células en un animal con una relación riesgo/beneficio razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” de la forma que se aplica en la presente se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que están dentro del alcance del juicio médico sólido, adecuado para uso en contacto con tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, conmensurable con una relación riesgo/beneficio razonable.

La expresión “portador farmacéuticamente aceptable” como se usa en la presente significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo, un relleno, diluyente, excipiente, agente de fabricación (por ej. lubricante, talco, magnesio, estearato de calcio o zinc o ácido estérico) o un material de encapsulamiento disolvente, involucrado en el traslado o transporte del compuesto objeto desde un órgano o parte del cuerpo hacia otro órgano o parte del cuerpo. Cada portador debe ser “aceptable” en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, como por ejemplo lactosa, glucosa y sucrosa; (2) almidones, como por ejemplo almidón de maíz y almidón de papa; (3) celulosa y sus derivados como por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes como por ejemplo manteca de cocoa y cera para supositorios; (9) aceites como por ejemplo aceite de coco, aceite de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, como por ejemplo propilenglicol; (11) polioles, como por ejemplo, glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, como por ejemplo oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tampones, como por ejemplo hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógeno; (17) salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones amortiguadoras de pH; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas usadas en formulaciones farmacéuticas.

Como se indicó anteriormente, ciertas realizaciones de los presentes compuestos pueden contener un grupo funcional básico, como por ejemplo un amino o alquilamino y por lo tanto son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos farmacéuticamente aceptables. La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” en este respecto, se refiere a las sales de adición ácidas orgánicas e inorgánicas, relativamente no tóxicas de compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar *in situ* en el vehículo de administración o en el proceso de fabricación de la forma de dosificación o mediante la reacción por separado de un compuesto purificado de la invención en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal así formada durante la purificación posterior. Las sales representativas incluyen el bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y sales laurilsulfonato y similares. (Ver, por ejemplo, Berge *et al.* (1977) “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci. 66:1-19).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos objeto incluyen las sales convencionales no tóxicas o sales de amonio cuaternario de los compuestos, por ejemplo, de ácidos no tóxicos orgánicos e inorgánicos. Por ejemplo, estas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como por ejemplo clorhidrato, bromhidrato, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos como por ejemplo acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isotiónico y similares.

En otros casos, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más grupos ácidos funcionales y por lo tanto, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” en estos casos, se refiere a las sales de adición básicas orgánicas e inorgánicas, relativamente no tóxicas de compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar de igual manera *in situ* en el vehículo de administración o el proceso de fabricación de la forma de dosificación o reaccionando separadamente el compuesto purificado en su forma ácida libre con una base adecuada como por ejemplo hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable con amonio o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcalino térreas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición básicas incluyen etilamina, dietilamina, etilenediamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares. (Ver, por ejemplo, Berge *et al.*, *supra*).

Los agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, como por ejemplo lauril sulfato y estearato de magnesio, así como también agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en las composiciones.

ES 2 337 700 T3

Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, como por ejemplo ácido ascórbico, cisteína hidrocloreto, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, como por ejemplo palmitato de ascórbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y (3) agentes quelantes metálicos como por ejemplo ácido cítrico, ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquier procedimiento bien conocido en la técnica de farmacia. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material de portador para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del receptor tratado y de la forma de administración particular. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para producir una forma de dosificación única, en general será la cantidad de compuesto que produce un efecto terapéutico. En general, del cien por ciento, esta cantidad estará en el rango de aprox. 0,1 por ciento y noventa y nueve por ciento del ingrediente activo, preferentemente entre aprox. 5 por ciento y 70 por ciento, más preferentemente entre aprox. 10 por ciento y 30 por ciento.

En ciertas realizaciones, una formulación de la presente invención comprende un excipiente seleccionado del grupo que consiste en ciclodextrinas, celulosas, liposomas, agentes formadores de micela, por ejemplo, ácidos biliares y portadores poliméricos, por ejemplo, poliésteres y polianhídridos; y un compuesto de la presente invención. En ciertas realizaciones, una formulación como la mencionada anteriormente convierte un compuesto de la presente invención en biodisponible oralmente.

Los procedimientos de preparación de estas formulaciones o composiciones incluyen un paso de asociación de un compuesto de la presente invención con un portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniformemente e íntimamente un compuesto de la presente invención con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos y luego, de ser necesario, dándole forma al producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden ser en forma de cápsulas, obleas, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar (utilizando una base saborizante habitualmente sucrosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite o como un elixir o jarabe o como pastillas (utilizando una base inerte como por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia) y/o como enjuagues bucales y similares conteniendo cada una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención también se puede administrar como un bolo, electuario o pasta.

En las formas de dosificación sólida de la invención para administración oral (cápsulas, píldoras, grageas, polvos, gránulos, pastillas y similares) el ingrediente activo se mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables como por ejemplo citrato de sodio o fosfato dicalcio y/o cualquiera de los siguientes: (1) de relleno o extensores, como por ejemplo almidón, lactosa, sucrosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) alguintinantes como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sucrosa y/o acacia; (3) humectantes como por ejemplo glicerol; (4) agentes desintegrantes como por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, algunos cilicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardadores de solución como por ejemplo parafina; (6) aceleradores de absorción como por ejemplo tensioactivos y compuestos de amonio cuaternario como por ejemplo poloxámero y lauril sulfato de sodio; (7) agentes humectantes como por ejemplo alcohol cetílico, monoestearato de glicerol y tensioactivos no tóxicos; (8) absorbentes como por ejemplo caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes como por ejemplo talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólido, lauril sulfato de sodio, estearato de zinc, estearato de sodio, ácido esteárico y mezclas de los mismos; (10) agentes colorantes; y (11) agentes de liberación controlada como por ejemplo crospovidona o celulosa de etilo. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tampones. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como relleno en cápsulas de gelatina blandas y de cobertura dura utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como también polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Un comprimido se puede hacer por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar utilizando un aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante, por ejemplo glicolato de almidón sódico o carboximetilcelulosa sódica reticulada), agente de dispersión o activo de superficie. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar mediante el moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos y otras formas de dosificación sólida de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, como por ejemplo grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, se pueden opcionalmente ranurar o preparar con recubrimientos o capas como por ejemplo recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. También se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo utilizando para esto, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para propor-

ES 2 337 700 T3

cionar el perfil de liberación deseado, otras matrices de polímeros, liposomas y/o microesferas. Se pueden formular para una liberación rápida, por ejemplo, secado en frío. Se pueden esterilizar mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro de retención bacterial o mediante la incorporación de agentes esterilizante en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes del uso.
5 Estas composiciones también pueden opcionalmente contener agentes opacantes y pueden ser de una composición que libere el/los ingrediente/s activo/s solamente, o preferentemente, en determinada parte del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones vinculantes que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo también puede ser en forma microencapsulada, de ser apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente descritos.

10 Las formas de dosificación líquida para administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes usados comúnmente en la técnica como por ejemplo agua y otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsificantes como por ejemplo alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurano, polietilenglicol y ésteres ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos.

15 Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes como por ejemplo agentes humectantes, emulsificantes y agentes de suspensión, edulcorantes, saborizantes, colorantes, perfumantes y agentes conservantes.

20 Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como por ejemplo, etoxilados de alcoholes isoestearílico, sorbitol de polioxietileno y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar agar y tragacanto y mezclas de los mismos.

25 Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal se pueden presentar como supositorios, que se pueden preparar mediante la mezcla de uno o más componentes de la invención con uno o más excipientes o portadores no irritantes que comprenden por ejemplo manteca de cocoa, polietilenglicol, una cera para supositorios o un salicilato, y que es sólida a temperatura ambiente pero líquida a temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirá en el recto o cavidad vaginal y liberará el compuesto activo.

30 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones para rociar que contienen portadores apropiados conocidos en la técnica.

35 Las formas de dosificación para administración tópica o transdermal de un compuesto de esta invención contienen polvos, rociadores, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, solución amortiguadora o propulsor que sea necesario.

40 Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además del compuesto activo de la invención, excipientes como por ejemplo grasas animales o vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicol, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc y mezclas de los mismos.

45 Los polvos y rociadores pueden contener, además del compuesto de la presente invención, excipientes como por ejemplo lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo poliamida o mezclas de estas sustancias. Los rociadores pueden contener además propelentes habituales como por ejemplo clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos como por ejemplo butano y propano.

50 Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar una entrega controlada de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Estas formas de dosificación se pueden realizar disolviendo o dispersando el compuesto en el medio adecuado. También se pueden usar optimizadores de absorción para aumentar el flujo de un compuesto a través de la piel. La velocidad de dicho flujo se puede controlar tanto proporcionando una membrana de control de velocidad como dispersando el compuesto en un gel o matriz polimérica.

55 Las formulaciones oftálmicas, ungüentos, polvos, soluciones oculares y similares, también se contemplan como parte del alcance de la presente invención.

60 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con uno o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones estériles inyectables justo previo a su uso, que pueden contener azúcares, alcoholes, antioxidantes, tampones, bacteriostatos, solutos que dejan la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto o de los agentes espesantes, de suspensión.

65 Los ejemplos de portadores acuosos o no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, poliol (como por ejemplo glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y

similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales como por ejemplo aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables como por ejemplo oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento como por ejemplo, lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula adecuado en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

5

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes como por ejemplo, conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de dispersión. Se puede asegurar la prevención de la acción de microorganismos sobre los compuestos objeto mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido sórbico fenol y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, como por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de una forma farmacéutica inyectable se puede lograr mediante la inclusión de agentes que demoran la absorción como por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina.

10

El agente terapéutico solo o en combinación con otros agentes terapéuticos se puede emplear en mezclas con excipientes convencionales, esto es, sustancias portador orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables adecuadas para administración oral, parenteral, nasal, intravenosa, subcutánea, enteral o cualquier otra forma adecuada conocida en la técnica. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen a modo no taxativo, agua, soluciones de sal, alcoholes, goma arábiga, aceites vegetales, alcoholes benéficos, polietilenglicol, gelato, carbohidratos como por ejemplo, lactosa, amilosa o almidón, talco de estearato de magnesio, ácido silícico, parafina viscosa, aceite perfumado, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácido graso pentaeritritol, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, etc. Las preparaciones farmacéuticas se pueden esterilizar y de ser deseable mezclar con agentes auxiliares, por ejemplo, lubricantes, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificantes, sales para influenciar tampones de presión osmótica, sustancias colorantes, saborizantes y/o aromáticas y similares. También se pueden combinar de ser deseable con otros agentes activos, por ejemplo, agentes analgésicos. Para aplicación parenteral, son particularmente adecuadas las soluciones oleosas o acuosas, así como también las suspensiones, emulsiones o implantes, incluyendo supositorios. Las ampollas son dosificaciones unitarias convenientes. Para aplicación oral, son particularmente adecuados los comprimidos, grageas, líquidos, gotas, supositorios o cápsulas, comprimidos oblongos y cápsulas de gel. Las composiciones previstas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en excipientes farmacéuticos no tóxicos, inertes adecuados para la fabricación de comprimidos. Dichos excipientes incluyen, por ejemplo un diluyente inerte como por ejemplo lactosa; agentes granulares y desintegrantes como por ejemplo almidón de maíz; agentes aglutinantes como por ejemplo almidón; y agentes lubricantes como por ejemplo estearato de magnesio. Los comprimidos pueden tener recubrimiento o no, recubriéndose mediante técnicas conocidas para elegancia o liberación retardada de los ingredientes activos. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente inerte.

15

20

25

30

35

Las suspensiones acuosas contienen la combinación anteriormente identificada de fármacos y esa mezcla tiene uno o más excipientes adecuados como agentes de suspensión, por ejemplo, gomas sintéticas farmacéuticamente aceptables como por ejemplo propilmetilcelulosa o gomas naturales. Las suspensiones oleosas se pueden formular mediante la suspensión de la combinación de fármacos anteriormente identificada en un aceite vegetal o aceite mineral. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante como por ejemplo cera de abeja o alcohol cetílico. Un jarabe, elixir o similar se puede utilizar cuando se emplea un vehículo edulcorante. Las suspensiones inyectables también se pueden preparar, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También es posible secar por frío los compuestos activos y utilizar los compuestos liofilizados obtenidos, por ejemplo, para la preparación de productos para inyección.

40

45

50

55

60

65

Un aspecto de la terapia combinada pertenece a un procedimiento para proporcionar tratamientos efectivos a humanos que comprende la administración de una cantidad efectiva o subterapéutica de un primer agente terapéutico; y la administración de una cantidad efectiva de un segundo agente terapéutico en una cantidad efectiva para aumentar el efecto terapéutico proporcionado por dicho primer agente terapéutico. El segundo agente terapéutico se puede administrar antes, simultáneamente o después de la administración del primer agente terapéutico en la medida que el intervalo de dosificación del segundo agente terapéutico se superponga con el intervalo de dosificación del primer agente terapéutico (o su efecto terapéutico). En otras palabras, de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, en ciertas realizaciones preferidas el segundo agente terapéutico no necesita ser administrado en la misma forma de dosificación ni tampoco mediante la misma vía de administración que el primer agente terapéutico. Por el contrario, el procedimiento se orienta a los beneficios sinérgicos y/o aditivos sorprendentes obtenidos en humanos cuando niveles terapéuticamente efectivos de un primer agente terapéutico han sido administrados a un humano y antes de o durante el intervalo de dosificación para el segundo agente terapéutico o mientras el humano experimenta el efecto terapéutico, se administra una cantidad efectiva de un segundo agente terapéutico para aumentar el efecto terapéutico del primer agente terapéutico. Si el segundo agente terapéutico se administra antes de la administración del primer agente terapéutico, es preferible que los intervalos de dosificación de los dos fármacos se superpongan, esto es, de forma tal que el efecto terapéutico sobre al menos una parte del intervalo de dosificación del primer agente terapéutico sea al menos en parte atribuible al segundo agente terapéutico.

En un procedimiento adicional de la invención, los beneficios sinérgicos y/o aditivos sorprendentes obtenidos en el paciente se logran cuando se administran niveles terapéuticamente efectivos del segundo agente terapéutico al paciente y durante el intervalo de dosificación para el segundo agente terapéutico o cuando el paciente está experimen-

ES 2 337 700 T3

tando el efecto terapéutico en virtud de la administración de un segundo agente terapéutico, se administra una cantidad efectiva de un primer agente terapéutico para aumentar el efecto terapéutico del segundo agente terapéutico.

Otro aspecto de la terapia combinada se refiere a una forma de dosificación oral sólida que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un primer agente terapéutico junto con una cantidad de un segundo agente terapéutico o sal farmacéuticamente aceptable del mismo que aumenta el efecto del primer agente terapéutico.

En algunos casos, a fin de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable bajar la absorción de la forma del fármaco de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr con el uso de una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo con poca solubilidad al agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de la velocidad de disolución la cual, a su vez, depende del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se logra mediante la disolución o suspensión del fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas de depósito inyectable se fabrican mediante la formación de matrices microencapsuladas de los compuestos objeto en polímeros biodegradables como por ejemplo polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación de fármaco y polímero y la naturaleza del polímero particular utilizado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectable también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones compatibles con el tejido corporal.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos, en humanos y animales, se pueden administrar solos o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, 0,1 a 99% (más preferentemente, 10 a 30%) de ingrediente activo en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Las preparaciones de la presente invención se pueden administrar en forma oral, parenteral, tópica o rectal. Se administran, por supuesto, en la forma adecuada para cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en forma de comprimidos o cápsulas, por inyección, inhalación, loción ocular, ungüento, supositorio, etc. administración por inyección, infusión o inhalación; tópica mediante loción o ungüento; y rectal mediante supositorios. Las administraciones orales son preferidas.

Las expresiones “administración parenteral” y “administrado parenteralmente” como se usan en la presente significan los modos de administración diferentes a la administración enteral y tópica, habitualmente mediante inyección e incluye, sin limitarse a, infusión e inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradermal, intraperitoneal, transtraqueal, subcutanea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

Las expresiones “administración sistémica”, “administrado sistémicamente”, “administración periférica” y “administrado periféricamente” de la manera que se usan en la presente significan la administración de un compuesto, fármaco u otro material de forma no directa en el sistema venoso central, de manera que entre en el sistema del paciente y por lo tanto, sea objeto de metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, administración subcutánea.

Estos compuestos se pueden administrar en humanos y otros animales para terapia por cualquier vía de administración adecuada, incluyendo, vía oral, nasal, como por ejemplo mediante un rociador, rectal, intravaginal, parenteral, intracisternal y tópica como por ejemplo mediante polvos, ungüentos o gotas, incluyendo bucalmente y sublingualmente.

Independientemente de la vía de administración elegida, los compuestos de la presente invención que se pueden usar en una forma hidratada adecuada y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante procedimientos convencionales conocidos para los expertos en la técnica.

Los niveles de dosificación presentes de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la invención pueden variar de forma de obtener una cantidad del ingrediente activo efectiva para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular, composición y modo de administración, sin ser tóxica para el paciente.

El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto particular de la presente invención utilizado o el éster, sal o amida del mismo, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción o metabolismo de un compuesto particular utilizado, la velocidad y grado de absorción, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular utilizado, la edad, sexo, peso, afección, salud general e historial médico previo del paciente en tratamiento y factores similares bien conocidos en la técnica de la medicina.

Un médico o veterinario experto en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva requerida de una composición farmacéutica. Por ejemplo, el médico o veterinario podría comenzar dosis de los compuestos de la invención empleadas en la composición farmacéutica a niveles más bajos de los requeridos a fin de obtener el efecto terapéutico deseado e incrementar gradualmente la dosificación hasta lograr el efecto deseado.

ES 2 337 700 T3

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será la cantidad del compuesto que es la dosis efectiva más baja para producir un efecto terapéutico. Dicha dosis efectiva dependerá en general de los factores descritos anteriormente. En general, las dosis orales, intravenosas, intracerebroventriculares y subcutáneas de los compuestos de la presente invención para un paciente, cuando se usan para los efectos analgésicos indicados, estarán en el rango de entre aprox. 0,0001 y 100 mg por kilogramo de peso corporal por día.

Si se desea, la dosis diaria efectiva del compuesto activo se puede administrar como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas separadamente a intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en formas de dosificación unitarias. La dosificación preferida es una administración por día.

Si bien es posible administrar un compuesto de la presente invención solo, es preferible administrar el compuesto como una formulación (composición) farmacéutica.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden formular para administración de cualquier forma conveniente para uso en humanos o medicina veterinaria, por analogía con otros farmacéuticos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de los compuestos objeto, como los descritos anteriormente, formulados junto con uno o más portadores (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se describe detalladamente a continuación, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular especialmente para administración en forma sólida o líquida incluyendo aquellas adaptadas para lo siguiente: (1) administración oral, por ejemplo, soluciones (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación en la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, ungüento o rociador aplicado a la piel, pulmones o membrana mucosa; o (4) intravaginalmente o intrarectalmente, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma; (5) sublingualmente o bucalmente; (6) ocularmente; (7) transdérmicamente o (8) nasalmente.

Los términos "tratamiento" o "tratado" incluyen también la profilaxis, terapia y recuperación.

El paciente que recibe este tratamiento es un animal que lo requiere, incluyendo, primates, en particular humanos y otros 5 mamíferos como por ejemplo equinos, ovinos, suinos y bovinos; y aves de corral y mascotas en general.

El compuesto de la invención se puede administrar como tal o en mezclas con portadores farmacéuticamente aceptables y también se puede administrar en conjunto con agentes antimicrobianos como por ejemplo penicilinas, cefalosporinas, aminoglicósidos y glicopéptidos. La terapia conjuntiva, incluye por lo tanto administración secuencial, simultánea y separada del compuesto activo de manera que los efectos terapéuticos del primer compuesto administrado no hayan desaparecido por completo cuando se aplica el siguiente.

La adición de un compuesto activo de la invención a la alimentación animal se logra preferentemente mediante la preparación de un alimento apropiado previo a la mezcla que contiene el compuesto activo en una cantidad efectiva e incorporando la mezcla previa a la ración completa.

Alternativamente, un concentrado o suplemento alimenticio intermedio que contenga el ingrediente activo se puede mezclar con el alimento. La manera en que dicho alimento previamente mezclado y las raciones completas se preparan y administran, es descrita en libros de referencia (como por ejemplo "Applied Animal Nutrition", W.H. Freedman and CO., San Francisco, U.S.A., 1969 or "Livestock Feeds and Feeding" O and B books, Corvallis, Ore., U.S.A., 1977).

Micelas

Recientemente, la industria farmacéutica introdujo tecnología de microemulsificación para mejorar la biodisponibilidad de algunos agentes farmacéuticos lipofílicos (insolubles en agua). Los ejemplos incluyen Trimetrine (Dordunoo, S. K., *et al.*, Drug Development and Industrial Pharmacy, 17(12), 1685-1713, 1991 and REV 5901 (Sheen, P. C., *et al.*, J Pharm Sci 80 (7), 712-714, 1991). Entre otras cosas, la microemulsificación proporciona biodisponibilidad mejorada dirigiendo preferentemente la absorción al sistema linfático en lugar del sistema circulatorio, el cual pasa por lo tanto el hígado y evita la destrucción de los compuestos en la circulación hepatobiliar.

En un aspecto de la invención, la formulación contiene micela formada a partir de un compuesto de la presente invención y al menos un portador anfifílico, en el cual las micelas tienen un diámetro promedio inferior a aprox. 100 nm. Realizaciones más preferentes proporcionan micelas con un diámetro promedio inferior a aprox. 50 nm e incluso realizaciones más preferidas proporcionan micelas con un diámetro promedio inferior a aprox. 30 nm o incluso inferior a aprox. 20 nm.

Mientras que todos los portadores anfifílicos adecuados están contemplados, los portadores preferidos actuales son en general aquellos que han sido reconocidos como seguros (GRAS) y que ambos pueden solubilizar el compuesto de la presente invención y microemulsificarlo en un paso posterior cuando la solución se pone en contacto con una fase acuosa compleja (como por ejemplo el que se encuentra en el tracto gastrointestinal humano). Habitualmente, los ingredientes anfifílicos que cumplen con estos requerimientos tienen valores HLG (equilibrio hidrofílico a lipofílico)

ES 2 337 700 T3

de 2-20 y sus estructuras contienen radicales alifáticas de cadena recta en el rango de C-6 a C-20. Ejemplos son glicéridos grasos de polietileno glicolizado y polietilenglicoles.

Particularmente, portadores amfifílicos preferidos son glicéridos ácidos grasos polietileno glicolizados saturados y mono no saturados, como por ejemplo aquellos obtenidos a partir de aceites vegetales diversos total o parcialmente hidrogenados. Dichos aceites pueden consistir ventajosamente en tri-, di-, y mono glicéridos ácidos grasos y ésteres di- y mono- polietilenglicol de los ácidos grasos correspondientes con una composición ácida grasa particularmente preferente incluyendo ácido cáprico 4-10, ácido cáprico 3-9, ácido láurico 40-50, ácido mirístico 14-24, ácido palmítico 4-14 y ácido esteárico 5-15%. Otra clase de portadores amfifílicos útiles incluye sorbital y/o sorbitol parcialmente esterificados con ácidos grasos saturados o mono no saturados (series SPAN) o los análogos etoxilados correspondientes (series TWEEN).

Los portadores amfifílicos disponibles a nivel comercial son particularmente contemplados, incluyendo Gelucire-series, Labrafil, Labrasol, o Lauroglycol (todos fabricados y distribuidos por Gattefosse Corporation, Saint Priest, France), PEG-mono-oleato, PEG-di-oleato, PEG-mono-laurato y di-laurato, Lecithin, Polysorbate 80, etc (fabricados y distribuidos por una cantidad de compañías en EE.UU. y el resto del mundo).

Polímeros

Los polímeros hidrofílicos adecuados para uso en la presente invención son aquellos fácilmente solubles en agua, se pueden ligar covalentemente a un lípido formador de la vesícula y tolerados *in vivo* sin efectos tóxicos (esto es, son biocompatibles). Los polímeros adecuados incluyen polietilenglicol (PEG) poliláctico (también denominado poliláctido), ácido poliglicólico (también denominado poliglicólido) un copolímero de ácido poliláctico-poliglicólico y un alcohol polivinílico. Los polímeros preferidos son los que tienen un peso molecular de aprox. 100 ó 120 daltones hasta 5.000 ó 10.000 daltones y más preferentemente de aprox. 300 daltones a aprox. 5.000 daltones. En una realización particularmente preferida el polímero es polietilenglicol con un peso molecular entre aprox. 100 y 5.000 daltones y más preferentemente con un peso molecular entre aprox. 300 y 5.000 daltones. En una realización particularmente preferida, el polímero es polietilenglicol de 750 daltones. Los polímeros también se pueden definir por la cantidad de monómeros presentes; una realización preferida de la presente invención utiliza polímeros de al menos aprox. tres monómeros, como por ejemplo polímeros que consisten en tres monómeros (aproximadamente 150 daltones).

Otros polímeros hidrofílicos que pueden ser adecuados para uso en la presente invención incluyen polivinilpirrolidona, polimetoxazolina, polietiloxazolina, polihidroxipropilo metacrilamida, polimetacrilamida, polidimetilacrilamida y celulosas derivadas como por ejemplo hidroximetilcelulosa o hidroxietilcelulosa.

En algunas realizaciones, una formulación de la presente invención comprende un polímero biocompatible seleccionado del grupo que comprende poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos, polímeros de polivinilo, poliglicólidos, polisiloxanos, poliuretanos y co-polímeros de los mismos, celulosas, polipropileno, polietileno, poliestireno, polímeros de ácido láctico y ácido glicólico, polianhídridos, poli(orto)ésteres, poli(ácido bórico), poli(ácido valérico), poli(láctido-co-caprolactona), polisacáridos, proteínas, ácidos poli-hialurónicos, policianoacrilatos y combinaciones y mezclas o copolímeros de los mismos.

Ciclodextrinas

Las ciclodextrinas son oligosacáridas cíclicas, que consisten en 6, 7 u 8 unidades de glucosa designadas por las letras griegas alfa, beta o gama respectivamente. No se conoce la existencia de ciclodextrinas con menos de seis unidades de glucosa. Las unidades de glucosa están unidas por enlaces alfa-1,4-glucosídicos. Como consecuencia de la conformación en cadena de las unidades de azúcar, todos los grupos hidroxilos secundarios (en C-2, C-3) se encuentran de un lado del anillo mientras que los grupos hidroxilos primarios en C-6 se ubican del otro lado. Como resultado, las caras externas son hidrofílicas, haciendo las ciclodextrinas solubles en agua. En contraste, las cavidades de las ciclodextrinas son hidrófobas, ya que se encuentran alineadas por el hidrógeno de los átomos C-3 y C-5 y por los oxígenos tipo éter. Estas matrices permiten la formación de complejos con una variedad de compuestos hidrófobos, incluyendo, por ejemplo, compuestos esteroideos como por ejemplo 17 beta-estradiol (ver, por ej. Van Uden *et al.* Plant Cell Tiss. Org. Cult. 38:1-3-113 (1994)). La formación de complejos tiene lugar mediante interacciones Van der Waals y mediante la formación de enlaces de hidrógeno. Para una revisión general de la química de Ciclodextrinas, ver, Wenz, Agnew. Chem. Int. Ed. Engl., 33:803-822 (1994).

Las propiedades físico-químicas de los derivados de ciclodextrina dependen fuertemente del tipo y grado de sustitución. Por ejemplo, su solubilidad en agua varía entre insoluble (por ej. triacetil-beta-ciclodextrina) y soluble al 147% (p/v) (G-2-beta-ciclodextrina). Además, son solubles en varios disolventes orgánicos. Las propiedades de las Ciclodextrinas permiten el control sobre la solubilidad de varios componentes de formulación aumentando o disminuyendo su solubilidad.

Se han descrito numerosas ciclodextrinas y procedimientos para su preparación. Por ejemplo, Parmeter (I) *et al.* (Patente de los EE.UU. No. 3.453.259) y Gramera, *et al.* (Patente de los EE.UU. No. 3.459.731) describe ciclodextrinas electroneutrales. Otros derivados incluyen ciclodextrinas con propiedades catiónicas [Parmeter (II), Patente de los EE.UU. No. 3.453.257], ciclodextrinas reticuladas insolubles (Solms, Patente de los EE.UU. No. 3.420.788) y ciclodextrinas con propiedades aniónicas [Parmeter (III), Patente de los EE.UU. No. 3.426.011] Entre los derivados

de ciclodextrina con propiedades aniónicas, se han anexado ácidos carboxílicos, ácidos fosforosos, ácidos fosfinosos, ácidos fosfónicos, ácidos fosfóricos, ácidos tiosulfónicos, ácidos tiosulfónicos y ácidos sulfónicos a la ciclodextrina original (ver Parmeter (III), *supra*). Además, los derivados de ciclodextrina del éter de sulfoalquilo han sido descritos por Stella, *et al.* (Patente de los EE.UU. No. 5.134.127).

5 Liposomas

Los liposomas consisten en al menos una membrana lípida bicapa que incluye un compartimiento interno acuoso. Los liposomas se caracterizan por el tipo de membrana y por el tamaño. Las vesículas pequeñas unilamelares (SUV) tienen una única membrana y típicamente varían entre 0,02 y 0,05 μm en diámetro; las vesículas grandes unilamelares (LUV) son típicamente más grandes que 0,05 μm . Las vesículas grandes oligolamelares y las vesículas multilamelares tienen múltiples capas de membrana, habitualmente concéntricas y son típicamente mayores a 0,1 μm . Los liposomas con varias membranas no concéntricas, esto es, varias vesículas más pequeñas contenidas en una vesícula más grande, se denominan vesículas multivesiculares.

15 Un aspecto de la presente invención se refiere a formulaciones que comprenden liposomas que contienen un compuesto de la presente invención, donde la membrana de liposoma se formula para proporcionar un liposoma con capacidad de carga aumentada.

20 Alternativamente o en adición, el compuesto de la presente invención puede estar contenido dentro de o, ser absorbido por, la bicapa del liposoma de un liposoma. El compuesto de la presente invención se puede agregar con un tensioactivo y trasladarse dentro del espacio interno del liposoma; en estos casos, la membrana del liposoma se formula para resistir los efectos molestos del agente activo del agregado tensioactivo.

25 De acuerdo con una realización de la presente invención, el lípido bicapa del liposoma contiene lípidos derivados con polietilenglicol (PEG), de forma tal que las cadenas de PEG se extiendan desde la superficie interna del lípido bicapa hasta el espacio interior encapsulado por el liposoma y se extienden desde el exterior de la bicapa del lípido hasta el entorno circundante.

30 Los agentes activos contenidos dentro de los liposomas de la presente invención son en forma solubilizada. Los agregados de tensioactivo y agente activo (como por ejemplo emulsiones o micelas que contienen el agente activo de interés) se pueden retener dentro del espacio interior de los liposomas de acuerdo con la presente invención. Un tensioactivo actúa para dispersar y solubilizar el agente activo y se puede seleccionar de cualquier tensioactivo alifático, ciclalifático o aromático, incluyendo a modo no taxativo lisofosfatidilcolinos biocompatibles (LPC) de diversas longitudes de cadena (por ejemplo, de aprox. C_{14} a aprox. C_{20}). Lípidos derivados de polímeros como por ejemplo lípidos-PEG también se pueden utilizar para la formación de micela ya que actuarán para inhibir la fusión micela/membrana y como la adición de un polímero a moléculas tensioactivos disminuye el CMC del tensioactivo y ayuda a la formación de micela. Los tensioactivos con CMC en el rango micromolar son preferidos; los tensioactivos con CMC mayor se pueden utilizar para preparar micelas retenidas dentro de los liposomas de la presente invención, sin embargo, los monómeros de las micelas de tensioactivos podrían afectar la estabilidad del liposoma bicapa y serían un factor en el diseño de un liposoma de una estabilidad deseada.

Los liposomas de acuerdo con la presente invención se pueden preparar mediante cualquiera de los diversos procedimientos conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. No. 4.235.871; Solicitud PCT Publicada 45 WO 96/14057; New RRC, Liposomes: A practical approach, IRL Press, Oxford (1990), pages 33-104; Lasic DD, Liposomes from physics to applications, Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, 1993.

Por ejemplo, los liposomas de la presente invención se pueden preparar mediante la difusión de un lípido derivado con un polímero hidrofílico en liposomas preformadas, como por ejemplo exponiendo liposomas preformados a micelas compuestas de polímeros combinados con lípidos, con concentraciones de lípidos correspondientes al porcentaje de moles final de lípidos derivados deseado en el liposoma. Los liposomas que contienen un polímero hidrofílico también se puede formar mediante homogenización, hidratación del campo lípido o técnicas de extrusión conocidas en la técnica.

55 En otro procedimiento de formulación ejemplar, el agente activo se dispersa primeramente mediante sonicación en un lisofosfatidilcolina u otro tensioactivo de CMC baja (incluyendo lípidos combinados con polímeros) que solubiliza fácilmente las moléculas hidrófobas. La suspensión micelar resultante de agente activo luego se usa para rehidratar una muestra lípida seca que contiene un porcentaje molar adecuado de lípido combinado con polímero o colesterol. El lípido y la suspensión del agente activo se convierten luego en liposomas utilizando técnicas de extrusión conocidas en la técnica, los liposomas resultantes se separan de la solución no encapsulada mediante una separación de columna estándar.

60 En un aspecto de la presente invención, los liposomas se preparan para tener tamaños sustancialmente homogéneos en un rango de tamaño seleccionado. Un procedimiento de dimensionar efectivo involucra la extrusión de una suspensión acuosa de los liposomas a través de una serie de membranas de policarbonato con un tamaño de poro uniforme seleccionado; el tamaño de poro de la membrana corresponderá *grosso modo* con los tamaños más grandes de liposomas producidos por extrusión a través de la membrana. Ver por ej. Patente de los EE.UU. 4.737.323 (Apr. 12, 1988).

Modificadores de liberación

Las características de liberación de una formulación de la presente invención dependen del material de encapsu-
 5 liberación se puede manipular para que sea dependiente del pH, por ejemplo, utilizando un recubrimiento sensible al
 pH que libere únicamente en pH bajos, como por ejemplo en el estómago o pH más altos, como en el intestino. Un
 recubrimientos o mezclas múltiples de cianamida encapsulada en diferentes materiales pueden usarse para obtener
 10 una liberación inicial en el estómago seguida por una liberación posterior en el intestino. La liberación también se
 puede manipular por inclusión de sales o agentes de formación de poros que pueden aumentar el consumo de agua o
 la liberación del fármaco mediante difusión de la cápsula. Los excipientes que modifican la solubilidad del fármaco
 también se pueden usar para controlar la velocidad de liberación. También se pueden incorporar agentes que mejoran
 la degradación de la matriz o liberación de la matriz. Se pueden agregar al fármaco, agregarse como una fase separada
 (esto es, como particulados) o pueden disolverse conjuntamente en la fase polimérica dependiendo del compuesto. En
 15 todos los casos, la cantidad debe ser entre 0,1 y treinta por ciento (p/p polímero). Los tipos de optimizadores de la
 degradación, incluyen sales inorgánicas como por ejemplo sulfato de amonio y cloruro de amonio, ácidos orgánicos
 como por ejemplo ácido cítrico, ácido benzoico y ácido ascórbico, bases inorgánicas como por ejemplo carbonato
 de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de zinc e hidróxido de zinc y bases orgánicas como
 por ejemplo sulfato de protamina, espermina, colina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina y tensioactivos co-
 20 mo por ejemplo Tween. RTM y Pluronic.RTM. Los agentes formadores de poros que agregan microestructuras a las
 matrices (esto es, compuestos solubles en agua como por ejemplo sales inorgánicas y azúcares), se agregan como
 particulados. El rango debería ser entre uno y treinta por ciento (p/p polímero).

La asimilación también se puede manipular alterando el tiempo de residencia de las partículas en el intestino. Esto
 25 se puede lograr, por ejemplo, recubriendo la partícula con, o seleccionando como material encapsulante, un políme-
 ro adhesivo mucoso. Los ejemplos incluyen la mayoría de los polímeros con grupos carboxilos, como por ejemplo
 quitosan, celulosas y especialmente poliacrilatos (como se usan en la presente, poliacrilatos se refiere a polímeros
 incluyendo grupos acrilatos y grupos acrilatos modificados como por ejemplo cianoacrilatos y metacrilatos).

30 Procesos para la preparación de perlas en base a matrices

Con el fin de facilitar la preparación de una forma de dosificación oral, de liberación controlada, sólida de acuerdo
 con la presente invención, se puede utilizar cualquier procedimiento de preparación de una formulación de matriz
 conocida para los expertos en la técnica. Por ejemplo, se puede realizar incorporación en la matriz, por ejemplo,
 35 mediante (a) formación de gránulos que comprendan al menos un hidroxialquilcelulosa soluble en agua y el agente
 activo; (b) mezclando el hidroxialquilcelulosa que contiene los gránulos con al menos un alcohol alifático C₁₂-C₃₆; y
 (c) opcionalmente, comprimiendo y dando forma a los gránulos. Preferentemente, los gránulos se forman granulando
 en húmedo el hidroxialquilcelulosa/agente activo con agua. En una realización particularmente preferida de este pro-
 ceso, la cantidad de agua agregada durante el paso de la granulación húmeda es preferentemente entre 1,5 y 5 veces,
 40 especialmente entre 1,75 y 3,5 veces, el peso seco del agente activo.

Incluso en otra realización alternativa, un agente de esferonización, junto con el ingrediente activo se puede es-
 feronizar para formar esferoides. Es preferible la celulosa microcristalina. Una celulosa microcristalina adecuada es,
 por ejemplo, el material vendido como Avicel PH 101 (Trade Mark, FMC Corporation). En dichas realizaciones, ade-
 45 más del ingrediente activo y el agente de esferonización, los esferoides también pueden contener un aglutinante. Los
 aglutinantes adecuados, como por ejemplo polímeros solubles en agua de baja viscosidad, serán bien conocidos para
 los expertos en la técnica farmacéutica. Sin embargo, se prefiere una alquilcelulosa baja en hidroxilo soluble en agua,
 como por ejemplo hidroxipropilcelulosa. Adicionalmente (o alternativamente) los esferoides pueden contener un polí-
 50 mero insoluble en agua, especialmente un polímero acrílico, un copolímero acrílico, como por ejemplo un copolímero
 de ácido metacrílico-acrilato de etilo o etilcelulosa. En dichas realizaciones, el recubrimiento de liberación sostenida
 incluirá en general un material hidrófobo como por ejemplo (a) una cera, tanto sola como en mezcla con un alcohol
 graso; o (b) goma laca o zeína.

55 Matriz de extrusión del fundido

Las matrices de liberación sostenida también se pueden preparar mediante las técnicas de granulación del fundido
 o extrusión del fundido. En general las técnicas de granulación del fundido involucran la fundición de un material
 hidrófobo normalmente sólido, por ej., una cera e incorporando un fármaco en polvo en su interior. Para obtener una
 forma de liberación sostenida, puede ser necesario incorporar una sustancia hidrófoba adicional, por ej., etilcelulosa
 60 o un polímero acrílico insoluble en agua, en el material hidrófobo de cera fundida. Ejemplos de formulaciones de
 liberación sostenida mediante técnicas de granulación del fundido se encuentran en la Patente de los EE.UU. No.
 4.861.598.

El material hidrófobo adicional puede comprender una o más sustancias termoplásticas tipo cera insoluble en agua
 65 mezclada con una o más sustancias termoplásticas tipo cera menos hidrófobas que dicha o dichas sustancias tipo cera
 insolubles en agua. Con el fin de lograr una liberación constante, las sustancias tipo cera individuales de la formulación
 deben ser sustancialmente no degradables e insolubles en los fluidos gastrointestinales durante las fases de liberación

ES 2 337 700 T3

iniciales. Las sustancias tipo cera insolubles en agua útiles pueden ser aquellas con una solubilidad al agua más baja que aprox. 1:5.000 (p/p).

Además de los ingredientes anteriormente mencionados, una matriz de liberación sostenida también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ej., diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes granulantes, colorantes, saborizantes y deslizantes convencionales en la técnica farmacéutica. Las cantidades de estos materiales adicionales serán suficientes para proporcionar el efecto deseado a la formulación deseada. Además de los ingredientes anteriormente mencionados, una matriz de liberación sostenida que incorpora multi-particulados de extrusión del fundido, también pueden contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ej. diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes granulantes, colorantes, saborizantes y deslizantes convencionales en la técnica farmacéutica en cantidades de hasta el 50% en peso de particulado si es deseable.

Ejemplos específicos de portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para formular formas de dosificación oral se describen en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986).

Multiparticulados de extrusión del fundido

La preparación de una matriz de extrusión del fundido adecuada de acuerdo con la presente invención puede, por ejemplo, incluir los pasos de combinación del agente activo, junto con al menos un material hidrófobo y preferentemente el material hidrófobo adicional para obtener una mezcla homogénea. La mezcla homogénea luego se calienta a una temperatura suficiente hasta al menos ablandar la mezcla lo necesario para ser extruida. La mezcla homogénea resultante luego se extruye para formar hebras. El extrusado es preferentemente enfriado y cortado en multiparticulados mediante cualquier medio conocido en la técnica. Las hebras se enfrían y cortan en multiparticulados. Luego, los multiparticulados se dividen en dosis unitarias. El extrusado preferentemente tiene un diámetro de entre aprox. 0,1 y 5 mm y proporciona una liberación sostenida del agente terapéuticamente activo durante un período de entre aprox. 8 y 24 horas.

Un proceso opcional para la preparación de extrusiones del fundido de la presente invención incluye la medición directa en un extrusor de un material hidrófobo, un agente terapéuticamente activo y un aglutinante opcional; el calentamiento de la mezcla homogénea; la extrusión de la mezcla homogénea para conformar hebras; el enfriamiento de las hebras que contienen la mezcla homogénea; el corte de las hebras en partículas con un tamaño de entre aprox. 0,1 mm y aprox. 12 mm; y la división de dichas partículas en dosis unitarias. En este aspecto de la invención, se lleva a cabo un procedimiento de fabricación relativamente continuo.

El diámetro de apertura del extrusor o puerto de salida también se puede ajustar para variar el grosor de las hebras extruidas. Además, la parte de salida del extrusor necesita ser redondo; puede ser oblongo, rectangular, etc. Las hebras salientes se pueden reducir a partículas utilizando un cortador de cable o guillotina, etc.

El sistema de multiparticulado por extrusión del fundido puede ser, por ejemplo, en forma de gránulos, esferoides o pellets dependiendo del orificio de salida del extrusor. Para los fines de la presente invención, las expresiones “multiparticulado(s) extruido(s) por fundición” y “sistema de multiparticulado(s) por extrusión del fundido” y “partículas extruidas del fundido” se refieren a una pluralidad de unidades, preferentemente dentro de un rango de tamaño y/o forma similar y conteniendo uno o más agentes activos y uno o más excipientes, preferentemente incluyendo un material hidrófobo como se describe en la presente. En este aspecto, los multiparticulados por extrusión del fundido estarán en un rango de entre aprox. 0,1 y 12 mm en longitud y tendrán un diámetro de entre aprox. 0,1 y 5 mm. Además, se deberá entender que los multiparticulados por extrusión del fundido pueden tener cualquier forma geométrica dentro de este rango de tamaño. Alternativamente, el extrusado se puede simplemente cortar de la longitud deseada y dividirse en dosis unitarias del agente terapéuticamente activo sin la necesidad del paso de esferonización.

En una realización preferida, las formas de dosificación oral se preparan para incluir una cantidad efectiva de multiparticulado por extrusión del fundido dentro de la cápsula. Por ejemplo, una pluralidad de multiparticulados por extrusión del fundido se pueden colocar en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis de liberación sostenida efectiva al ser ingerida y contactada por el fluido gástrico.

En otra realización preferida, una cantidad adecuada del extrusado multiparticulado se comprime en un comprimido oral utilizando un equipo para realizar comprimidos mediante técnicas estándares. Las técnicas y composiciones para la fabricación de comprimidos (comprimidos y moldeadas), cápsulas (gelatina dura y blanda) y píldoras también se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (1980).

Incluso en otra realización preferible, el extrusado puede moldearse en comprimidos como se describe en la Patente de los EE.UU. No.4.957.681 (Klimesch, *et. al.*).

Opcionalmente, los comprimidos o sistemas multiparticulados por extrusión del fundido de liberación sostenida se pueden recubrir, o la cápsula de gelatina puede ser recubierta adicionalmente con un recubrimiento de liberación sostenida como los recubrimientos de liberación sostenida anteriormente descritos. Dichos recubrimientos incluyen preferentemente una cantidad suficiente de material hidrófobo para obtener un nivel de ganancia de peso de aprox.

ES 2 337 700 T3

2 y aprox. 30 por ciento, si bien la capa puede ser mayor dependiendo de las propiedades físicas del agente activo particular utilizado y la velocidad de liberación deseada, entre otras cosas.

5 Las formas de dosificación unitarias por extrusión del fundido de la presente invención también pueden incluir combinaciones de multiparticulados por extrusión del fundido que contienen uno o más de los agentes terapéu-
ticamente activos desvelados anteriormente antes de ser encapsulados. Asimismo, las formas de dosificación unitarias
también pueden incluir una cantidad de un agente terapéuticamente activo de liberación inmediata para un efecto tera-
péutico inmediato. El agente terapéuticamente activo de liberación inmediata se puede incorporar, por ej., como pellets
10 separados dentro de una cápsula de gelatina o se puede recubrir en la superficie de multiparticulados tras la prepara-
ción de las formas de dosificación (por ej. recubrimientos de liberación controlada o en base a matrices. Las formas
de dosificación unitarias de la presente invención también pueden contener una combinación de perlas de liberación
controlada y multiparticulados de matrices para lograr un efecto deseado.

15 Las formulaciones de liberación sostenida de la presente invención preferentemente liberan lentamente el agente
terapéuticamente activo, por ej., al ser ingerido y expuesto a los fluidos gástricos y luego a los fluidos intestinales.
Se puede alterar el perfil de liberación sostenida de las formulaciones por extrusión del fundido de la invención, por
ejemplo, variando la cantidad de retardador, esto es, material hidrófobo, variando la cantidad de plastificante relativo
al material hidrófobo, mediante la inclusión de ingredientes o excipientes adicionales, mediante la alteración del
20 procedimiento de fabricación, etc.

En otras realizaciones de la invención, el material por extrusión del fundido se prepara sin la inclusión del agente
terapéuticamente activo, el cual se agrega luego al extrusado. Dichas formulaciones tendrán típicamente el agente
terapéuticamente activo combinado junto con el material de matriz extruido, y luego la mezcla se convertirá en com-
primidos para proporcionar una formulación de liberación lenta. Dichas formulaciones pueden ser ventajosas, por
25 ejemplo, cuando el agente terapéuticamente activo incluido en la formulación es sensible a temperaturas necesarias
para ablandar el material hidrófobo y/o el material retardador.

Definiciones

30 Por conveniencia, a continuación se señalan ciertos términos empleados en la memoria, ejemplos y reivindicaciones
anexas.

Como se usa en la presente, la expresión “ópticamente puro” significa que un ingrediente activo (por ej. (+) o (S)
35 zopiclona o (S)-DDMS) para uso en las composiciones o procedimientos de la presente invención contiene una propor-
ción significativamente mayor del enantiómero específico en relación con el enantiómero no específico. Por ejemplo,
(+)-zopiclona ópticamente pura contiene una proporción significativamente mayor de (+)-enantiómero en relación con
el (-)-enantiómero. En una realización preferida, las composiciones que incluyen ingredientes activos ópticamente
40 puros contienen al menos 90% en peso del enantiómero específico y 10% en peso o menos del enantiómero no es-
pecífico. Más preferentemente, dichas composiciones contienen al menos 95% en peso del enantiómero específico y
5% en peso o menos de enantiómero no específico. Incluso más preferentemente, dichas composiciones contienen al
menos 99% en peso de enantiómero específico y 1% en peso o menos de enantiómero no específico. Estos porcentajes
se basan en la cantidad total de ingrediente activo.

45 Las expresiones “administración conjunta” y “administrado conjuntamente” se refieren ambos a la administración
concurrente (administración de dos o más agentes terapéuticos al mismo tiempo) y administración variada en tiempo
(administración de uno o más agentes terapéuticos en un momento distinto de la administración de un agente o agentes
terapéuticos adicionales) siempre y cuando los agentes terapéuticos estén presentes en el paciente de cierta forma al
mismo tiempo.

50 El término “antagonista” se refiere a un compuesto que se liga a un sitio receptor pero que no provoca ningún
cambio fisiológico.

Las expresiones “agonista inverso” y “antagonista negativo” y “antagonista neutro” se refieren a compuestos que
55 inhiben un receptor desocupado pero activo.

El término “paciente” se refiere a un mamífero que necesite un tratamiento particular. En una realización preferida,
un paciente es un primate, canino, felino o equino. En otra realización preferida, un paciente es un ser humano.

60 Las expresiones “trastornos del sueño” o “anormalidades del sueño” se refieren al insomnio primario; insomnio
secundario; insomnio situacional; insomnio transitorio; insomnio de corto plazo; insomnio crónico; insomnio agudo,
latencia prolongada para la conciliación del sueño; dificultad para dormirse; dificultad para permanecer dormido; pro-
blemas de mantenimiento del sueño, incluyendo a modo no taxativo, despertares frecuentes, un aumento del tiempo
que se pasa despierto tras inicialmente dormirse (tiempo de vigilia tras la conciliación del sueño o WASO), fragmenta-
65 ción del sueño, micro despertares transitorios y sueño no reparador; aumento del tiempo de vigilia durante el período
de sueño; despertarse demasiado temprano y tiempo de sueño total reducido.

ES 2 337 700 T3

El término "solvato" se refiere a una forma farmacéuticamente aceptable de un compuesto específico, con una o más moléculas de disolvente, que retiene la efectividad biológica de dicho compuesto. Ejemplos de solvatos incluyen compuestos de la invención en combinación con disolventes como por ejemplo agua (para formar hidratos) isopropanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, ácido acético, etanolamina o acetona. También se incluyen las formulaciones de mezclas de solvato como por ejemplo un compuesto de la invención en combinación con dos o más disolventes.

Para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87, interior de la tapa.

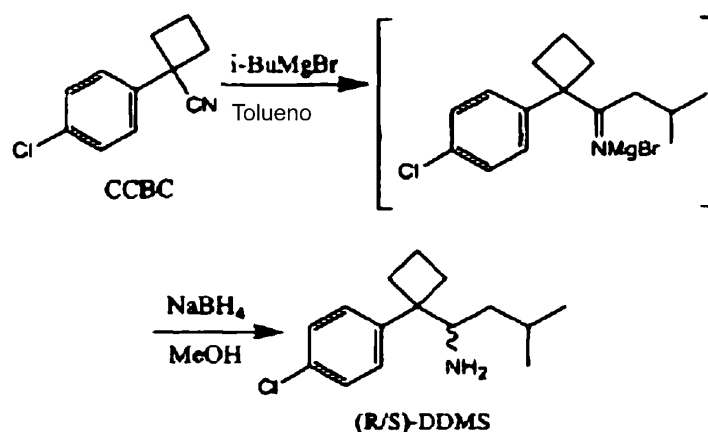
Ejemplos

La invención que se describe en términos generales, será más fácilmente comprensible haciendo referencia a los siguientes ejemplos, los cuales se incluyen meramente a modo ilustrativo de algunos aspectos y realizaciones de la presente invención.

Ejemplo comparativo 1

Síntesis de didesmetilsibutramina racémica

A continuación se describe a modo de ejemplo un procedimiento de preparación de una base libre didesmetilsibutramina racémica ((R/S)-DDMS).

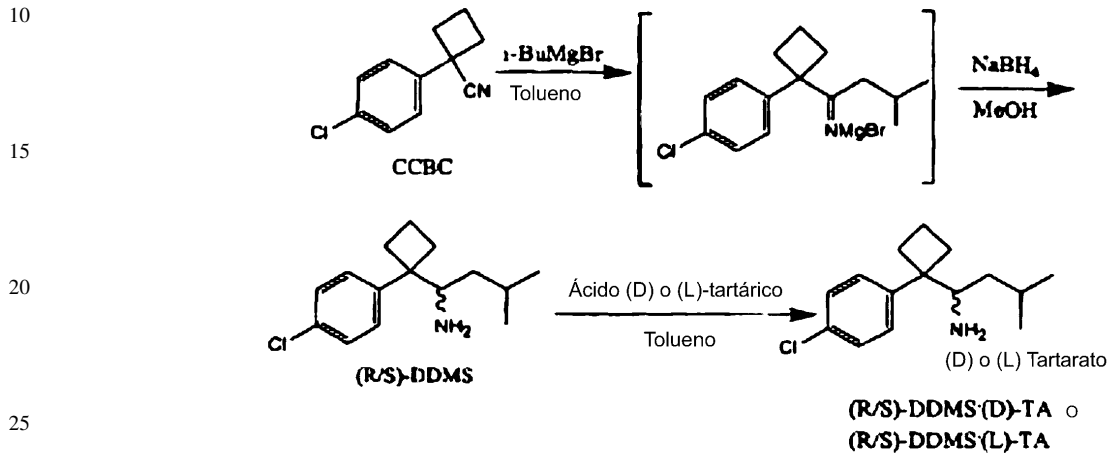


Se cargó un matraz de fondo redondo y tres bocas de 1 L con bromuro de isobutilmagnesio (200 mL, 2,0 M en éter dietílico) y tolueno (159 mL) y la mezcla resultante se destiló para eliminar la mayoría del éter. Luego, se enfrió la mezcla a 20°C, se agregó CCBC (50,0 g) en tolueno (45 mL) y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 2-4 horas. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó metanol (300 mL) seguido lentamente por NaBH_4 (11 g). Luego, se agregó lentamente la mezcla resultante en una solución de HCl acuosa (365 mL, 2N) conservada a 0°C y la mezcla resultante se llevó a temperatura ambiente agitando continuamente. Tras la separación de la fase orgánica, la fase acuosa se lavó con tolueno (200 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (200 mL) y se concentró para producir (R/S)-DDMS (55 g, 85%). RMN (CDCl_3) $^1\text{H}(\delta)$, 0,6-0,8 (m, 1H), 0,8-1,0 (m, 6H), 1,1-1,3 (m, 1H), 1,6-2,6 (m, 7H), 3,0-3,3 (m, 1H), 7,0-7,6 (m, 4H) $^{13}\text{C}(\delta)$: 15,4; 21,5; 24,3; 24,7; 31,5; 31,9; 41,1; 50,73; 56,3; 127,7; 129; 131,6; 144,3.

Ejemplo comparativo 2

Síntesis de didesmetilsibutramina-(D)-tartrato racémico

5 A continuación se describe a modo de ejemplo un procedimiento de preparación de sal (D)-tartrato de didesmetilsibutramina racémica ((R/S)-DDMS-(D)-TA). La sal de (L)-tartrato de didesmetilsibutramina racémica ((R/S)-DDMS-(L)-TA) puede prepararse de una manera análoga.



30 Se calentó una mezcla de didesmetilsibutramina racémica (15,3 g) y tolueno (160 mL) a 70-80°C y lentamente se agregó ácido (D)-tartárico (9,1 g) en agua (20 mL) y acetona (10 mL). Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 30 minutos, luego se eliminaron el agua y la acetona por destilación. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente para proporcionar una solución que luego se filtró. La torta húmeda resultante se lavó dos veces con MTBE (20 mL x 2) y se secó para producir (R/S)-DDMS-(D)-TA (22,5 g, 98%). RMN (DMSO-d₆): ¹H(δ), 0,6-0,92 (m, 6H), 0,92-1,1 (m, 1H), 1,1-1,3(m, 1H), 1,5-1,8(m, 2H), 1,8-2,1 (m, 1H), 2,1-2,4 (m, 3H), 2,4-2,6 (m, 1H), 3,4-3,6 (m, 1H), 3,9-4,2 (s, 2H), 6,4-7,2 (b, 6H, OH, COOH y NH₂), 7,3-7,6 (m, 4H). ¹³C(δ): 15,5; 21,1; 23,3; 23,7; 31,5; 37,7; 39,7; 54,5; 72,1; 128; 129,7; 131,3; 142,2; 174,6.

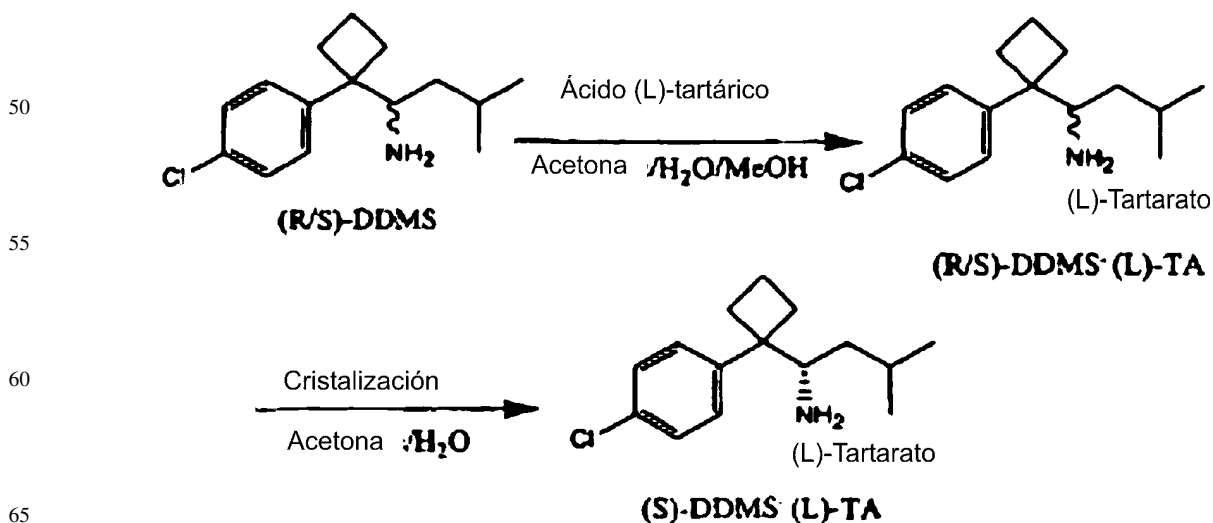
35

Ejemplo 3

40 Resolución de (S)-didesmetilsibutramina-(L)-tartrato

A continuación se describe un procedimiento para el aislamiento de la sal de (L)-tartrato de (S)-didesmetilsibutramina ópticamente pura ((S)-DDMS-(L)-TA) a partir de la base libre de didesmetilsibutramina racémica.

45



ES 2 337 700 T3

Formación de sal de (L)-tartrato de (S)-DDMS

En un matraz de fondo redondo y tres bocas de 500 mL se agregó (R/S)-DDMS (20,5 g), acetona/agua/metanol (350 mL, 1:0,13:0,7, v:v:v) y ácido (L)-tartárico (12,2 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos y luego se enfrió a 45°C. Luego la mezcla de reacción se sembró con (S)-DDMS-(L)-TA (10 mg y 99,7% ee) y se agitó a 40-45°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La solución resultante se filtró para proporcionar una torta húmedo, la cual se lavó con acetona/agua fría y se secó para dar 10,8 g (33,4%) de (S)-DDMS-(L)-TA (89,7% ee).

Preparación de sal de (L)-tartrato de (S)-DDMS a partir del agua madre de (R)-DDMS-(D)-TA

Se concentró una solución de tartrato DDMS en acetona/agua/metanol (agua madre de (R)-DDMS-(D)-TA) para eliminar acetona y metanol. Se trató el residuo con NaOH acuoso (3N, 150 mL) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua (100 mL) y se concentró para producir una base libre de didesmetilsibutramina (45 g, 0,18 mol y 36% ee de (S)-isómero). Se cargó la amina libre con ácido (L)-tátrico (53,6 g, 0,35 mol), acetona (600 mL), agua (80 mL) y metanol (40 mL). Se calentó la mezcla a reflujo durante 1 hora y luego se enfrió a temperatura ambiente. La solución resultante se filtró para proporcionar una torta húmeda, la cual se lavó dos veces con acetona/agua fría y se secó para dar 26,7 g (56% en base a (S)-didesmetilsibutramina) de (S)-DDMS-(L)-TA (96% ee).

Enriquecimiento de (S)-DDMS-(L)-TA

Se calentó una mezcla de (S)-DDMS-(L)-TA (26.7 g) en acetonitrilo/agua (475 mL, 1:0,2, v:v) a reflujo durante 1 hora y luego se enfrió a temperatura ambiente. La solución resultante se filtró y secó para producir 17,4 g (65%) de (S)-DDMS-(L)-TA (99,9% ee; pureza química de 99,94%). RMN (DMSO-d₆): ¹H (δ), 0,7-0,9 (m, 6H), 0,9-1,05 (m, 1H), 1 1-1,3 (b, 1H), 1,52-1,8 (b, 2H), 1,84-2,05 (b, 1H), 2,15-2,4 (b, 3H), 2,4-2,6 (b, 1H), 3,65-3,68 (m, 1H), 4,0 (s, 2H), 6,7-7,3 (b, 6H de NH₂, OH y COOH), 7,1-7,6 (m,4H). ¹³C(δ): 15,4; 21,5; 22,0; 22,2; 32,0; 32,2; 38,4; 49,0; 54,0; 72,8; 128,8; 130,0; 132,0; 143,0; 175,5.

REIVINDICACIONES

5 1. Una composición farmacéutica que comprende un agente sedante y un agonista del receptor de dopamina; en la que dicho agente sedante es (S)-zopiclona ópticamente pura, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma; y dicho agonista del receptor de dopamina es (S)-didesmetilsibutramina ópticamente pura, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma.

10 2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición farmacéutica comprende además al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

3. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 1 ó 2 para el tratamiento de un paciente que sufra del síndrome de las piernas inquietas o trastorno de movimiento periódico de las extremidades.

15 4. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 1 ó 2 para el tratamiento de un paciente que sufra de anomalías en el sueño.

20 5. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 4, en la que dicha anomalía del sueño comprende dificultad para conciliar el sueño, dificultad para permanecer despierto o despertarse demasiado temprano.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1

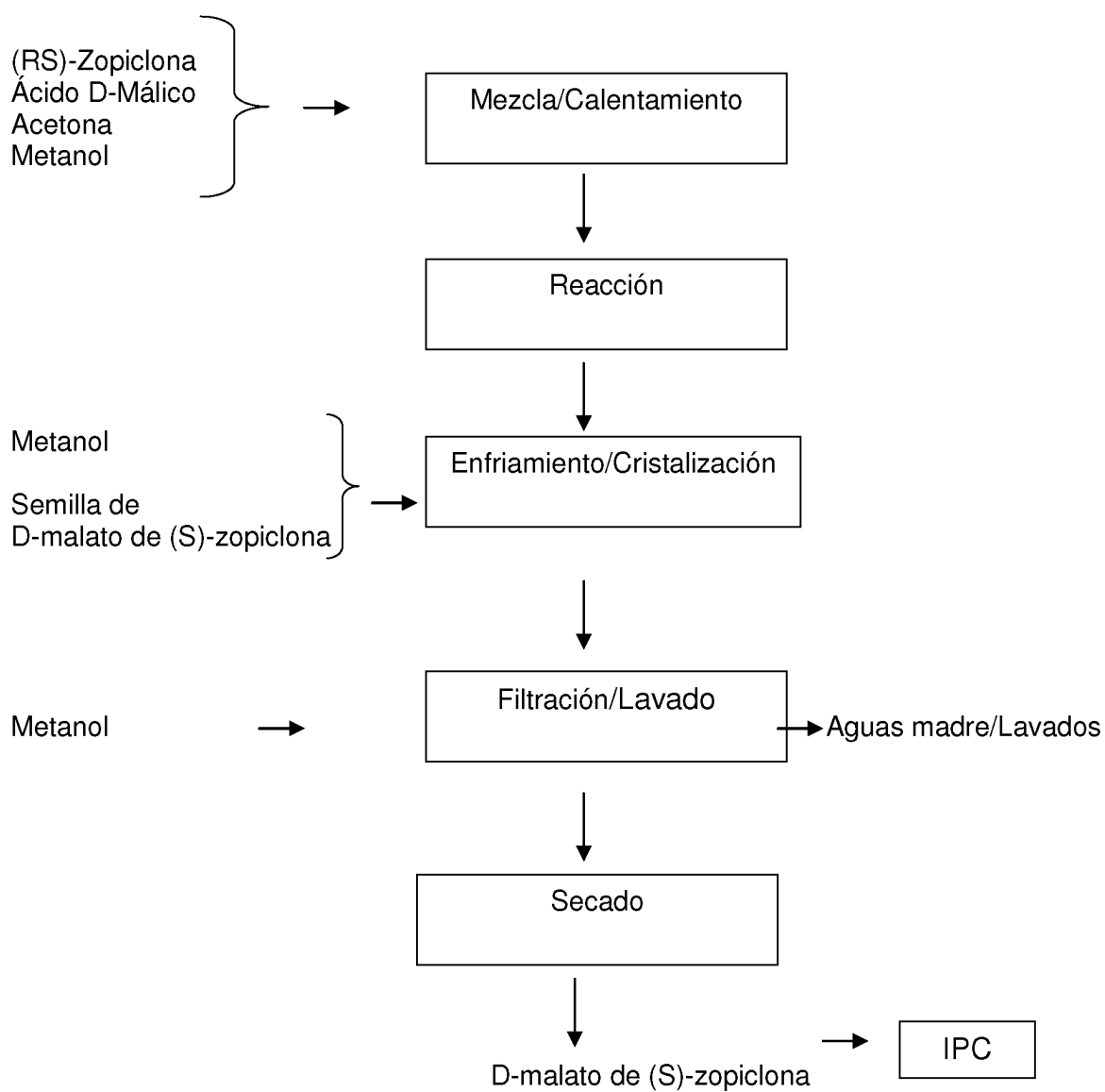


Figura 2

