



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 330 837**

⑯ Int. Cl.:

A61K 31/553 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **02737589 .8**

⑯ Fecha de presentación : **26.06.2002**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1414466**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **06.05.2004**

⑯ Título: **Combinaciones para el tratamiento de trastornos inflamatorios.**

⑯ Prioridad: **09.07.2001 US 304089 P**

⑯ Titular/es: **CombinatoRx, Incorporated
245 First Street, Sixteenth Floor
Cambridge, Massachusetts 02142, US**

⑯ Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2009

⑯ Inventor/es: **Sackeyfio, Robyn;
Fong, Jason;
Hurst, Nicole;
Manivasakam, Palaniyandi;
Jost-Price, Edward, Roydon;
Zimmerman, Grant;
Keith, Curtis y
Borisy, Alexis**

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2009

⑯ Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 330 837 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

Combinaciones para el tratamiento de trastornos inflamatorios.

5 Antecedentes de la invención

La invención se relaciona con el tratamiento de trastornos inflamatorios.

10 La inflamación ocurre cuando los tejidos se lesionan por virus, bacterias, trauma, químicos, calor, frío o cualquier otro estímulo perjudicial. Los químicos que incluyen bradiquinina, histamina, serotonina y otros se liberan, atacando los macrófagos de tejido y glóbulos blancos para localizarse en un área para sumergir y destruir las sustancias extrañas. Durante este proceso, los mediadores químicos tal como $\text{TNF}\alpha$ se liberan, lo que eleva la inflamación. Los trastornos inflamatorios son aquellos en los que la inflamación es sostenida o crónica. Un ejemplo de un trastorno inflamatorio es osteoartritis.

15 Los trastornos inmunoinflamatorios (por ejemplo, artritis reumatoide, soriasis, colitis ulcerativa, Enfermedad de Crohn, apoplejía que induce muerte de células cerebrales, espondilitis alquilosante, fibromialgia, y enfermedades autoinmunes tal como asma, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, esclerosis sistémica, y Síndrome de Sjögren) son trastornos inflamatorios caracterizados por desregulación del sistema inmune y 20 movilización inapropiada de las defensas del cuerpo contra su propio tejido saludable.

25 El 1% de los humanos a nivel mundial están afligidos con artritis reumatoide, una enfermedad progresiva implacable que origina hinchamiento severo, dolor, y deformidad eventual y destrucción de las articulaciones. De acuerdo con la Fundación para la Artritis, la artritis reumatoide afecta actualmente más de dos millones de americanos, de los cuales las mujeres probablemente son tres veces más afligidas. La artritis reumatoide se caracteriza por la inflamación del recubrimiento de las articulaciones y/o otros órganos internos, y la presencia de números elevados de linfocitos y altos niveles de citoquinas proinflamatorias.

30 El tratamiento de artritis reumatoide generalmente incluye la administración de (i) fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAID; por ejemplo, detoprofeno, diclofenaco, diflunisal, etodolac, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, meclofenameato, ácido mefenámico, meloxicam, nabumeona, naproxen sodio, oxaprozin, piroxicam, sulindac, tolmetin, celecoxib, rofecoxib, aspirina, salicilato colina, salsalato, y salicilato de sodio y magnesio); (ii) esteroides (por ejemplo, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona); (iii) DMARD, es decir, fármacos antireumáticos que modifican la enfermedad (por ejemplo, ciclosporina, azatioprina, metotrexato, leflunomida, ciclofosfamida, hidroxicloroquina, sulfasalazina, D-penicilamina, minociclina, y oro; o (iv) proteínas recombinantes (por ejemplo, ENBREL® (etanercept, un receptor TNF soluble) y REMICADE® (infliximab) un anticuerpo anti-TNF monoclonal químérico).

40 La US 5,900,249 describe composiciones aplicadas tópicamente para administración transdérmica de medicación para alivio del dolor y métodos relacionados con esta.

Berberian, B.J. *et al.*; International Journal of Dermatology 1999; 38: 145-148 describe la adición de doxepina tópica para terapia corticosteroide como un régimen de tratamiento mejorado para la dermatitis atópica.

45 Bianchi M., *et al.*; Inflamm. Res. 1995; 44: 466-469 describe los efectos de clomipramina y fluoxetina en inflamación inducida por carragenina subcutánea en ratas.

Michelson D., *et al.*; Agents Action 1994; 42: 25-28 describe la reducción de la respuesta inflamatoria local para la carragenina mediante imipramina.

50 Existe una necesidad de desarrollar nuevos regímenes para el tratamiento de artritis reumatoide, y otros trastornos inflamatorios.

55 Resumen de la invención

Hemos descubierto que la combinación de amoxapina (2-cloro-11(1-piperazinil)dibenz[b,f][1,4]oxapina) y prednisolona (también conocido como 1-dehidrocortisol; 1-dehidrohidrocortisona; 1,4-pregnadieno-11beta, 17alfa,21-triol-3,20-diona; y 11 beta,17alfa,21-trihidroxi-1,4-pregnadieno-3,20-diona) lleva aproximadamente la supresión sustancial de los niveles $\text{TNF}\alpha$ inducida en las células mononucleares de sangre periférica (PBMC).

La amoxapina es un antidepresor tricíclico (TCA). Con base en la capacidad de amoxapina para actuar en conjunto con prednisolona al inhibir los niveles $\text{TNF}\alpha$, un experto en la técnica reconocerá que otros TCA también se pueden utilizar en la presente invención. También se pueden utilizar análogos estructurales de amoxapina que no son antidepresores tricíclicos. Análogos estructurales de ejemplo incluyen, por ejemplo, clotiapina, perlápina, fluperlapina, y dibenz (b,f)(1,4)oxazepina, 2-cloro-11-(4-metil- 1-piperazinil)-, monoclorhidrato.

ES 2 330 837 T3

La prednisolona es un corticosteroide. Con base en las características estructurales compartidas y el mecanismo de acción evidente entre la familia corticosteroide, un experto en la técnica reconocerá que otros corticosteroides se pueden utilizar en combinación con amoxapina u otros TCA para tratar trastornos inflamatorios.

- 5 De acuerdo con lo anterior, la invención caracteriza el uso de (i) un antidepresor tricíclico; y (ii) una prednisolona para la preparación de un medicamento para tratar un paciente que tiene un trastorno inflamatorio o un paciente en riesgo de desarrollar un trastorno inflamatorio, en donde dicho antidepresor tricíclico se selecciona de amoxapina, 8-hidroxiamoxapina, 7-hidroxiamoxapina, loxapina, succinato loxapina, clorhidrato de loxapina, 8-hidroxiloxapina, amitriptilina, clomipramina, imipramina, trimipramina, desipramina, nortriptilina, y protriptilina, y en donde los fármacos (i) y (ii) se administran mediante administración oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea, por inhalación, vaginal, u oftálmica simultáneamente o dentro de 14 días de separación, en cantidades suficientes para reducir o inhibir la inflamación en dicho paciente.
- 10

En una realización, los dos compuestos son amoxapina y prednisolona.

- 15 Preferiblemente, los dos compuestos de la invención se administran dentro de diez días de separación, más preferiblemente dentro de cinco días de separación, y más preferiblemente dentro de veinticuatro horas de separación, o simultáneamente. El trastorno tratado de acuerdo con la invención puede ser, por ejemplo, artritis reumatoide, soriasis, colitis ulcerativa, Enfermedad de Crohn, muerte de células cerebrales inducidas por apoplejía, espondilitis alquilosante, y fibromialgia, asma, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, esclerosis sistémica, o Síndrome de Sjögren.
- 20

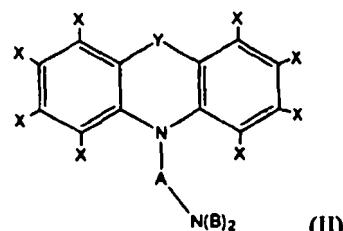
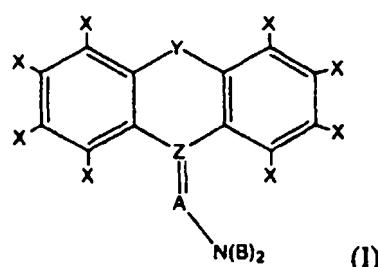
En el uso descrito anteriormente de ambos compuestos se proporcionan preferiblemente juntos en una composición farmacéutica que también incluye un portador farmacéuticamente aceptable.

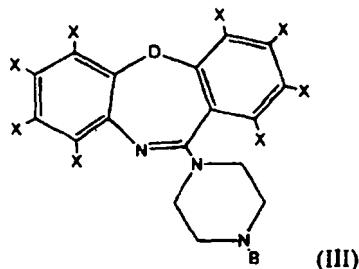
- 25 La invención también caracteriza una composición farmacéutica formulada para administración oral que comprende de un portador farmacéuticamente aceptable y (i) un antidepresor tricíclico y (ii) prednisolona, en donde dicho antidepresor tricíclico se selecciona de amoxapina, 8-hidroxiamoxapina, 7-hidroxiamoxapina, loxapina, succinato loxapina, clorhidrato de loxapina, 8-hidroxiloxapina, amitriptilina, clomipramina, imipramina, trimipramina, desipramina, nortriptilina, y protriptilina, y en donde (i) y (ii) cada uno están presentes en cantidades que, cuando se administran juntos a un paciente que tiene un trastorno inflamatorio, inhiben o reducen la inflamación.
- 30

- 35 También se describe aquí un método para identificar compuestos útiles para tratar un paciente que tiene un trastorno inflamatorio. El método incluye las etapas de: poner en contacto células inmunes *in vitro* con (i) un TCA o un corticosteroide; y (ii) un compuesto candidato, y determinar si la respuesta inmune se modula con relación a (a) células inmunes puestas en contacto con el TCA o corticosteroide pero no se ponen en contacto con el compuesto candidato, y (b) células inmunes puestas en contacto con el compuesto candidato pero no con el TCA o corticosteroide. Un compuesto candidato que, cuando se combina con el TCA o corticosteroide, modula la respuesta inmune a un mayor grado que los controles, es un compuesto que es potencialmente útil para tratar un paciente que tiene un trastorno inflamatorio.
- 40

45 Los compuestos útiles en la invención incluyen aquellos descritos aquí en cualquiera de sus formas farmacéuticamente aceptables, que incluyen isómeros tal como diastereómeros y enantiómeros, sales, solvatos, y polimorfos de los mismos, así como también mezclas racémicas de los compuestos descritos aquí.

Por "antidepresor tricíclico" o "TCA" significa un compuesto que tiene una de las fórmulas (I), (II), o (III):





en donde cada X es, independientemente, H, Cl, F, Br, I, CH₃, CF₃, OH, OCH₃, CH₂CH₃, o OCH₂CH₃; Y es CH₂, O, NH, S(O)₀₋₂, (CH₂)₃, (CH₂)₂, CH₂O, CH₂NH, CHN, o CH₂S; Z es C o S; A es una cadena de hidrocarburo saturada o monosaturada, ramificada o no ramificada que tiene entre 3 y 6 carbonos, inclusive; cada B es, independientemente, H, Cl, F, Br, I, CX₃, CH₂CH₃, OCX₃, o OCX₂CX₃; y D es CH₂, O, NH, S(O)₀₋₂.

15 En realizaciones preferidas, cada X es, independientemente, H, Cl, o F; Y es (CH₂)₂, Z es C; A es (CH₂)₃; y cada B es, independientemente, H, Cl, o F.

20 Los antidepresores tricíclicos de ejemplo incluyen, por ejemplo, amoxapina, 8-hidroxiamoxapina, 7-hidroxiamoxapina, loxapina, succinato loxapina, clorhidrato de loxapina, 8-hidroxiloxapina, amitriptilina, clopramina, imipramina, trimipramina, desipramina, nortriptilina, y protriptilina.

25 Por "corticosteroide" significa cualquier hormona esteroide sintética de ocurrencia natural o sintética que se puede derivar de colesterol y se caracteriza por un sistema de anillo ciclopentanoperhidrofenantreno hidrogenado. Los corticosteroides de ocurrencia natural se producen generalmente por la corteza supradrenal. Los corticosteroides sintéticos se pueden halogenar. Los grupos funcionales requeridos para actividad incluyen un enlace doble Δ4, una cetona C3, y una cetona C20. Los corticosteroides pueden tener actividad glucocorticoide y/o mineralocorticoide.

30 Los corticosteroides de ejemplo incluyen, por ejemplo, dexametasona, betametasona, triamcinolona, triamcinolona acetonida, triamcinolona diacetato, triamcinolona hexacetonida, beclometasona, dipropionato, beclometasona dipropionato monohidrato, flumetasona pivalato, diflorasona diacetato, fluocinolona acetonida, fluorometolona, fluorometolona acetato, clobetasol propionato, desoximetasona, fluoximesterona, fluprednisolona, hidrocortisona, hidrocortisona acetato, hidrocortisona butirato, hidrocortisona de fosfato de sodio, hidrocortisona de succinato de sodio, hidrocortisona cipionato, hidrocortisona probutato, hidrocortisona valerato, cortisona acetato, parametasona acetato, metilprednisolona, metilprednisolona acetato, metilprednisolona succinato de sodio, prednisolona, prednisolona acetato, prednisolona de fosfato de sodio, prednisolona tebutato, clocortolona pivalato, flucinolona, dexametasona 21-acetato, betametasona 17-valerato, isoflupredona, 9-fluorocortisona, 6-hidroxidexametasona, diclorisona, meclorisona, flupredideno, doxibetasol, halopredona, halometasona, clobetasona, diflucortolona, isoflupredona acetato, fluorohidroxiandrostenediona, beclometasona, flumetasona, diflorasona, fluocinolona, clobetasol, cortisona, parametasona, clocortolona, prednisolona 21-hemisuccinato de ácido libre, prednisolona metasulfobenzoato, prednisolona terbutato, y triamcinolona acetonida 21-palmitato.

45 Por "corticosteroide de baja dosis" significa una dosis que es menor que una dosis que se podría dar típicamente a un paciente para el tratamiento de la inflamación. Las dosis bajas de ejemplo de corticosteroides son como sigue: cortisol: 12 mg/día; cortisona: 15 mg/día; prednisona: 3 mg/día; metilprednisolona: 2.5 mg/día; triamcinolona: 2.5 mg/día; betametasona: 250 µg/día; dexametasona: 450 µg/día; hidrocortisona: 9 mg/día.

50 Por una "dosificación equivalente a una dosificación de amoxapina" significa una dosificación de un TCA que, en combinación con una dosificación dada de prednisolona, produce el mismo efecto anti-inflamatorio en un paciente como una dosificación de amoxapina en combinación con la dosificación de prednisolona.

55 Por una "dosificación equivalente a una dosificación de prednisolona" significa una dosificación de un corticosteroide que, en combinación con una dosificación dada de amoxapina, produce el mismo efecto antiinflamatorio en un paciente como una dosificación de prednisolona en combinación con que la dosificación de amoxapina.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes de la siguiente descripción detallada, y de las reivindicaciones.

60 Descripción detallada

Hemos descubierto que la combinación de amoxapina y prednisolona exhiben actividad supresora de TNFα sustancial contra PBMC. Las concentraciones que exhiben la actividad supresora TNFα sustancial no son inaceptablemente tóxicos para las células normales. Así, esta combinación de fármaco es útil para el tratamiento de un trastorno inflamatorio.

Amoxapina

La amoxapina es un antidepresor tricíclico (TCA) del tipo dibenzoxapina. Este es estructuralmente similar a los TCA más antiguos y también comparte similitudes con las fenotiazinas.

5 La acción exacta de los TCA no se entiende completamente, pero se considera que uno de sus efectos importantes es el mejoramiento de las acciones de norepinefrina y serotonina al bloquear la captación de varios neurotransmisores en la membrana neuronal. La amoxapina también comparte alguna similitud con fármacos antisicóticos en que esta bloquea los receptores dopamina y puede originar disquinesia. La amoxapina también bloquea la captación de
10 norepinefrina, similar a la acción de desipramina y maprotilina.

Con base en la capacidad de amoxapina para actuar en conjunto con la prednisolona para inhibir los niveles TNF α , un experto en la técnica reconocerá que otros TCA, así como también análogos estructurales y funcionales de amoxapina, también se pueden utilizar en combinación con prednisolona (u otro corticosteroide-ver adelante). Los
15 análogos amoxapina incluyen, por ejemplo, 8- hidroxiamoxapina, 7-hidroxiamoxapina, loxapina, succinato loxapina, clorhidrato de loxapina, 8-hidroxiloxapina, clotiapina, perlapina, fluperlapina, y dibenz (b,f)(1,4)oxazepina, 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-, monoclorhidrato.

Prednisolona

20 La prednisolona, un corticosteroide adrenérgico sintético, tiene propiedades antiinflamatorias, y se utiliza en una amplia variedad de afecciones inflamatorias. Es deseable reducir la cantidad de prednisolona administrada debido al uso a largo plazo de esteroides puede producir efectos colaterales significativos.

25 La prednisolona es un miembro de la familia corticosteroide de esteroides. Con base en la característica estructural compartida y el mecanismo evidente de acción entre la familia de corticosteroide, un experto en la técnica reconocerá que otros corticosteroideos se pueden utilizar en combinación con amoxapina o un análogo amoxapina para tratar trastornos inflamatorios. Los corticosteroideos incluyen, por ejemplo, dexametasona, betametasona, triamcinolona, triamcinolona acetonida, triamcinolona diacetato, triamcinolona hexacetonida, beclometasona, dipropionato, beclometasona dipropionato monohidrato, flumetasona pivalato, diflorasona diacetato, fluocinolona acetonida, fluorometolona, fluorometolona acetato, clobetasol propionato, desoximetasona, fluoximesterona, fluprednisolona, hidrocortisona, hidrocortisona acetato, hidrocortisona butirato, hidrocortisona de fosfato de sodio, hidrocortisona de succinato de sodio, hidrocortisona cipionato, hidrocortisona probutato, hidrocortisona valerato, cortisona acetato, parametasona acetato, metilprednisolona, metilprednisolona acetato, metilprednisolona de succinato de sodio, prednisolona, prednisolona acetato, prednisolona de fosfato de sodio, prednisolona tebutato, clocortolone pivalato, flucinolona, dexametasona 21-acetato, betametasona 17- valerato, isoflupredona, 9-fluorocortisona, 6-hidroxidexametasona, dicitrisona, meclorisona, flupredideno, doxibetasol, halopredona, halometasona, clobetasona, diflucortolona, isoflupredona acetato, fluorohidroxiandrostenediona, beclometasona, flumetasona, diflorasona, fluocinolona, clobetasol, cortisona, parametasona, clocortolona, prednisolona 21-hemisuccinato de ácido libre, prednisolona metasulfobenzoato, prednisolona terbutato, y triamcinolona acetonida 21-palmitato.

Terapia

45 La terapia de combinación mediante el uso del medicamento de acuerdo con la invención se puede desarrollar sola o en conjunto con otra terapia y se puede proporcionar en casa, el consultorio del doctor, una clínica, un departamento externo del hospital, o un hospital. El tratamiento generalmente inicia en un hospital dado que el doctor puede observar los efectos de la terapia y hacer cualesquier ajustes que se necesiten. La duración de la terapia de combinación depende del tipo de trastorno inflamatorio que se trata, la edad y afección del paciente, el estado y tipo de enfermedad del paciente, y cómo el paciente responde al tratamiento. Adicionalmente, una persona que tiene un mayor riesgo de
50 desarrollar un trastorno inflamatorio (por ejemplo, una persona quien se predispone genéticamente o previamente tiene un trastorno inflamatorio) puede recibir tratamiento profiláctico para inhibir o retrasar una respuesta inflamatoria.

55 La dosificación, frecuencia y el modo de la administración de cada componente de la combinación se puede controlar independientemente. Por ejemplo, un compuesto se puede administrar oralmente tres veces por día, mientras que el segundo compuesto se puede administrar intramuscularmente una vez por día. La terapia de combinación se puede dar en ciclos de encendido y apagado que incluyen periodos de descanso. Los compuestos también se pueden formular juntos de tal manera que una administración libera ambos compuestos.

Formulación de Composiciones Farmacéuticas

60 Los modos adecuados de administración incluyen oral, rectal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, inhalación, vaginal, y oftálmica.

La combinación de la invención también se puede proporcionar como componentes de un empaque farmacéutico.
65 Los dos fármacos se pueden formular juntos o separadamente y en cantidades de dosificación individual.

Los compuestos de la invención también son útiles cuando se formulan como sales. Por ejemplo, amitriptilina, otro antidepresor tricíclico, se ha formulado como una sal de clorhidrato, que indica que la amoxapina se puede formular

de forma similar. Las sales de prednisolona incluyen, por ejemplo, prednisolona 21-hemisuccinato de sal de sodio y prednisolona 21-fosfato de sal disodio.

La administración de cada compuesto de combinación puede ser mediante cualquier medio adecuado que resulta en una concentración del compuesto que, combinado con el otro compuesto, es anti-inflamatorio. Cada compuesto se mezcla con una sustancia portadora adecuada, y generalmente está presente en una cantidad de 1-95% en peso del peso total de la composición. La composición se puede proporcionar en una forma de dosificación que es adecuada para administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea), rectal, nasal, vaginal, inhalante, u ocular. Así, la composición puede estar en la forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, granulados, suspensiones, emulsiones, soluciones, geles que incluyen hidrogeles, pastas, ungüentos, cremas, yesos, pócimas, dispositivos de suministro, supositorios, enemas, inyectables, implantes, pulverizadores, o aerosoles. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional (ver, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (19th ed.) ed. A.R. Gennaro, 1995, Mack Publishing Company, Easton, PA. and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden formular para liberar el compuesto activo sustancialmente inmediatamente luego de administración o en cualquier periodo predeterminado después de administración, utilizando formulaciones de liberación controlada.

La administración de compuestos en formulaciones de liberación controlada es útil cuando el compuesto, solo o en combinación, tiene (i) un índice terapéutico angosto (por ejemplo, la diferencia entre la concentración de plasma que conduce a efectos colaterales perjudiciales o reacciones tóxicas y la concentración de plasma que conduce a un efecto terapéutico es pequeña; generalmente, el índice terapéutico, TI, se define como la relación de dosis letal media (LD_{50}) con la dosis efectiva (ED_{50})); (ii) una ventana de absorción angosta en el tubo gastrointestinal; o (iii) una vida útil biológica corta, de tal manera que se requiere una dosificación frecuente durante un día con el fin de sostener el nivel de plasma en un nivel terapéutico.

Se pueden presentar muchas estrategias para obtener liberación controlada en la que el índice de liberación supera la velocidad del metabolismo del compuesto terapéutico. Por ejemplo, se puede obtener liberación controlada mediante la selección apropiada de los parámetros de formulación e ingredientes, que incluyen, por ejemplo, composiciones y recubrimientos de liberación controlada apropiados. Ejemplos incluyen composiciones o comprimidos unitarios únicos o múltiples, soluciones de aceite, suspensiones, emulsiones, microcápsulas, microesferas, nanopartículas, parches, y liposomas.

Formas de Dosificación Sólida Para Uso Oral

Las formulaciones para uso oral incluyen comprimidos que contienen los ingredientes activos en una mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes o rellenos inertes (por ejemplo, sacarosa y sorbitol), agentes lubricantes, aglutinantes, y antiadhesivos (por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de zinc, ácido esteárico, sílices, aceites vegetales hidrogenados, o talco).

Los dos compuestos se pueden mezclar juntos en un comprimido u otro dispositivo, o se pueden particionar. En un ejemplo, el primer compuesto está contenido en el interior del comprimido, y el segundo compuesto está en la parte exterior, de tal manera que una porción sustancial del segundo compuesto se libera antes de la liberación del primer compuesto.

Las formulaciones para uso oral también se proporcionan como comprimidos masticables, o como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio aceitoso.

Dosificaciones

La dosificación de cada compuesto de las combinaciones reivindicadas depende de varios factores, que incluyen: el método de administración, la enfermedad a ser tratada, la severidad de la enfermedad, si la enfermedad es para ser tratada o evitada, y la edad, peso, y salud de la persona a ser tratada. Adicionalmente, la información farmacogenómica (el efecto del genotipo en el perfil farmacocinético, farmacodinámico o eficacia de un terapéutico) aproximadamente un paciente particular puede afectar la dosificación utilizada.

No se puede requerir la dosificación diaria continua con las combinaciones de la invención. Un régimen terapéutico puede requerir ciclos, durante cuyo tiempo del fármaco no se administra, o terapia se puede proporcionar en una base necesaria durante períodos de inflamación aguda.

Como se describió anteriormente, el compuesto en cuestión se puede administrar oralmente en la forma de comprimidos, cápsulas, elíxires o jarabes, o rectalmente en la forma de supositorios. La administración parenteral de un compuesto se desarrolla adecuadamente, por ejemplo, en la forma de soluciones salina con el compuesto incorporado en liposomas. En casos donde el compuesto en sí mismo no es suficientemente soluble a ser disuelto, se puede aplicar un solubilizante tal como etanol.

ES 2 330 837 T3

Adelante, para propósitos ilustrativos, se describen dosificaciones para amoxapina y prednisolona. Un experto en la técnica fácilmente será capaz de determinar adecuadamente dosificaciones para otros TCA y corticosteroides. Por ejemplo, un TCA se puede dar en una dosificación equivalente a una dosificación de amoxapina proporcionada adelante, y un corticosteroide se puede dar en una dosificación equivalente a una dosificación de prednisolona proporcionada adelante. En una realización, el corticosteroide es un corticosteroide de baja dosis.

Administración oral

Para amoxapina adaptada para administración oral para uso sistémico, la dosificación diaria total es normalmente aproximadamente 1-600 mg (0.01-8.5 mg/kg), preferiblemente aproximadamente 25-400 mg (0.35-5.7 mg/kg), y más preferiblemente aproximadamente 100-300 mg (1.4-4.2 mg/kg) de la dosis diaria total. La administración puede ser una a tres veces diariamente durante un día a un año, y pueden ser aún para la vida del paciente. La administración a largo plazo, crónica se indicará en muchos casos. Pueden ser necesarias las dosificaciones diarias hasta 600 mg.

Para prednisolona adaptada para administración oral para uso sistémico, la dosificación diaria es normalmente aproximadamente 0.05-200 mg (0.7-2800 mcg/kg), preferiblemente aproximadamente 0.1-60 mg (1-850 mcg/kg), y más preferiblemente aproximadamente 0.1-5 mg (4-70 mcg/kg). Debido al efecto mejorado exhibido por amoxapina en la actividad antiinflamatoria de prednisolona, las bajas dosificaciones de prednisolona (por ejemplo, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1, 2, o 3 mg/día), cuando se combina con un TCA, puede ser efectiva en tratar la inflamación. Es deseable la administración una a cuatro veces diariamente. Como la amoxapina, la prednisolona se puede administrar durante un día a un año, y puede ser aún para la vida del paciente. Las dosificaciones hasta 200 mg por día pueden ser necesarias.

Administración Rectal

Para las composiciones adaptadas para uso rectal para prevenir la enfermedad, se prefiere usualmente una cantidad algo mayor de un compuesto. Así una dosificación diaria total de amoxapina es normalmente aproximadamente 1-600 mg (0.01-8.5 mg/kg). La administración rectal de amoxapina es normalmente una a tres veces diariamente. Una dosificación diaria total de prednisolona es normalmente aproximadamente 0.1-100 mg (1-1420 mcg/kg). La administración rectal de prednisolona es normalmente una a cuatro veces diariamente.

Administración Intravenosa

Para la administración intravenosa de amoxapina, una dosificación diaria total es aproximadamente 1-400 mg (0.014-5.7 mg/kg), preferiblemente aproximadamente 10-200 mg (0.14-2.8 mg/kg) y más preferiblemente aproximadamente 25-100 mg (0.35-1.4 mg/kg). La administración intravenosa de amoxapina es normalmente una a cuatro veces diariamente, pero se puede infundir continuamente.

Para la administración intravenosa de prednisolona, una dosificación diaria total es aproximadamente 0.05-200 mg (0.0007-2.8 mg/kg), preferiblemente aproximadamente 0.1-60 mg (0.001-0.85 mg/kg), y más preferiblemente aproximadamente 0.1-5 mg (4-70 mcg/kg). Las bajas dosificaciones de prednisolona, descritas anteriormente, son más preferidas. La administración intravenosa de prednisolona es normalmente una a cuatro veces diariamente, pero, como la amoxapina, se puede infundir continuamente.

Rutas Adicionales de Administración

Para administración intramuscular, subcutánea, inhalación, vaginal, u oftálmica de amoxapina, una dosificación diaria total es aproximadamente 1-400 mg (0.014-5.7 mg/kg), preferiblemente aproximadamente 10-200 mg (0.14-2.8 mg/kg), y más preferiblemente aproximadamente 25-100 mg (0.35-1.4 mg/kg), y una dosificación diaria total de prednisolona es aproximadamente 0.1-100 mg (0.0014-1.42 mg/kg). Mediante estas rutas, la administración de cada de amoxapina y prednisolona es, independientemente, una a cuatro veces diariamente.

Los siguientes ejemplos son para ilustrar la invención. No significa que los ejemplos limiten la invención en ninguna forma.

Ejemplo 1

Preparación de matriz de dilución en serie de combinación mezclada con compuesto en forma de pares

Las soluciones madre de amoxapina (16 mg/ml) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO; catálogo número A129) y prednisolona (1.6 mg/ml) (Sigma-Aldrich, catálogo número P6004) se hacen en dimetilsulfóxido (DMSO). Las placas amoxapina master se hacen al agregar 25 μ l de la solución madre concentrada en las columnas 3, 9, y 15 (filas C a N) de una placa de almacenamiento de 384 pozos de polipropileno que se han prellenado con 75 μ l de DMSO anhídrico. Utilizando un controlador de líquido TomTec Quadra Plus, el 25 μ l de solución madre de amoxapina se diluye serialmente dos a cuatro veces en las columnas adyacentes (columnas 4-7, 10-13, 16-19). La sexta columna (8, 14, y 20) no recibe cualquier compuesto y sirve como un vehículo de control. Las placas de prednisolona maestras se hacen al agregar 25 μ l de la solución madre concentrada de prednisolona en pozos apropiados (fila C, columnas 3-8; fila C, columnas 9-14; fila C, columnas 15-20; fila I, columnas 3-8; fila I, columnas 9-14; fila I, columnas 15-20) de la placa

ES 2 330 837 T3

de almacenamiento de 384 pozos de polipropileno maestra de prednisolona apropiada. Estas placas maestras se han prellenado con 75 μ l de DMSO anhidro. Utilizando el controlador de líquido TomTec Quadra Plus, el 25 μ l se diluye serialmente dos a cuatro veces en filas adyacentes (filas D-G, y J-M). El sexto fila (H y N) no recibe ningún compuesto para servir como un vehículo de control. Las placas maestras se sellan y se almacenan a -20°C hasta que estén listas para uso.

La placa de combinación amoxapina/prednisolona final se genera al transferir 1 μ l de cada una de las placas maestra amoxapina y prednisolona en una placa de dilución que contiene 100 μ l del medio (RPMI; Gibco BRL, #11875-085), 10% de Suero Bovino Fetal (Gibco BRL, #25140-097), 2% Penicilina/estreptomicina (Gibco BRL, #15140-122) 10 utilizando el controlador de líquido TomTec Quadra Plus. Esta placa de dilución luego se mezcla y 10 μ l de alícuota transferida en la placa de ensayo final, que se han precargado con 40 μ l/medio RPMI que contiene el estimulante apropiado para activar la secreción de TNF α (ver adelante).

15 Ejemplo 2

Ensayo para TNF α que suprime la actividad de amoxapina y prednisolona

La matriz de dilución del compuesto se ensaya utilizando un método ELISA TNF α . En resumen, una suspensión de 100 μ l de células mononucleares de sangre periférica diluidas (PBMC) se contienen dentro de cada pozo de una placa de 384 pozos de poliestireno (Nalge- Nunc) se estimula para secretar TNF α mediante tratamiento con una concentración final de 10 ng/ml forbol 12-miristato 13- acetato (Sigma) y 750 ng/ μ l yonomicina (Sigma). Varias concentraciones de cada compuesto de prueba se agregan en el tiempo de estimulación. Después de 16-18 horas de incubación a 37°C en un incubador humidificado, la placa se centrifuga y el sobrenadante se transfiere a una placa de 384 pozos de poliestireno opaco blanco (NalgeNunc, Maxisorb) cubierto con un anticuerpo anti-TNF (PharMingen, #18631D). Después de una incubación de dos horas, la placa se lava (Tecan PowerWasher 384) con solución salina amortiguada con fosfato (PBS) que contiene 0.1% Tween 20 (monolaurato polioxietileno sorbitan) y se incuba durante una hora adicional con otro anticuerpo anti-TNF que es biotina marcada (PharMingen, 18642D) y peroxidasa de rábano (HRP) acoplada con estreptavidina (PharMingen, #13047E). Después la placa se lava con 0.1% Tween 20/PBS, el sustrato HRP (que contiene luminol, peróxido de hidrógeno, y un mejorador tal como para-yodofenol) se agrega a cada pozo e intensidad de luz medida utilizando un luminómetro L JL Analyst. Los pozos de control contienen una concentración final de 1 μ g/ml ciclosporina A (Sigma).

35 Ejemplo 3

Supresión de la secreción TNF α de sangre tratada con forbol 12-miristato 13-acetato y yonomicina mediante una combinación de amoxapina y prednisolona

40 Juntas, amoxapina y prednisolona son capaces de suprimir forbol 12-miristato 13-acetato y yonomicina que induce la secreción TNF α en la sangre. Como se muestra en las Tablas 1 y 2, la amoxapina es capaz de mejorar la respuesta de dosis de prednisolona por casi dos veces. En una concentración de 1.11 μ M, prednisolona sola es capaz de inhibir la secreción de TNF α mediante 28%. La adición de 0.2 μ M de amoxapina incrementa la inhibición de TNF α de 1.11 μ M de prednisolona a 51%. Este gran incremento en la actividad de 82% se crea por un incremento relativamente pequeño de solo 18% en especies de fármaco totales.

TABLA 1

| 50 | Prednisolona [μ M] | Amoxapina [μ M] | | | | | |
|----|-------------------------|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | 12.750 | 3.188 | 0.797 | 0.199 | 0.050 | 0.000 |
| 55 | 1.110 | 85.89 | 66.47 | 47.73 | 50.93 | 32.79 | 27.59 |
| | 0.277 | 82.82 | 58.88 | 48.79 | 34.40 | 29.17 | 26.81 |
| | 0.069 | 78.58 | 60.66 | 41.32 | 34.99 | 21.41 | 22.31 |
| | 0.017 | 84.89 | 62.66 | 34.66 | 32.48 | 21.39 | 19.06 |
| 60 | 0.004 | 84.13 | 53.41 | 33.86 | 16.02 | 5.82 | 2.69 |
| | 0.000 | 73.02 | 50.44 | 24.29 | 16.66 | 7.30 | 0.00 |

ES 2 330 837 T3

TABLA 2

| Amoxapina [μ M] | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Prednisolona [μ M] | | | | | | | | | | | |
| | 12.747 | 6.373 | 3.187 | 1.593 | 0.797 | 0.398 | 0.199 | 0.100 | 0.050 | 0.000 | |
| 5 | 1.110 | 88.35 | 74.63 | 66.76 | 65.78 | 57.72 | 52.50 | 45.50 | 43.72 | 40.04 | 34.62 |
| 10 | 0.555 | 90.09 | 76.42 | 69.66 | 60.08 | 53.51 | 46.73 | 41.70 | 43.87 | 31.76 | 30.50 |
| 15 | 0.277 | 88.67 | 75.34 | 66.45 | 59.64 | 54.23 | 46.97 | 45.38 | 35.20 | 34.42 | 36.89 |
| 20 | 0.139 | 91.50 | 78.45 | 70.37 | 60.75 | 54.73 | 47.05 | 41.51 | 37.79 | 28.48 | 25.74 |
| 25 | 0.069 | 38.59 | 66.03 | 77.74 | 67.81 | 57.14 | 49.96 | 37.24 | 33.39 | 31.75 | 24.56 |
| 30 | 0.035 | 92.76 | 80.28 | 70.42 | 59.40 | 52.58 | 47.40 | 37.94 | 34.59 | 21.47 | 24.06 |
| 35 | 0.017 | 91.02 | 75.16 | 72.08 | 56.40 | 45.14 | 47.84 | 36.50 | 24.33 | 21.92 | 24.74 |
| 40 | 0.009 | 88.58 | 72.16 | 71.81 | 56.03 | 49.80 | 39.87 | 26.88 | 27.23 | 17.78 | 14.34 |
| 45 | 0.004 | 84.32 | 66.14 | 57.21 | 48.53 | 32.06 | 27.76 | 23.73 | 15.94 | 12.99 | 9.62 |
| 50 | 0.000 | 80.89 | 64.40 | 47.96 | 37.13 | 21.88 | 16.38 | 14.19 | 3.60 | -3.31 | -0.97 |

La amoxapina que mejora la actividad de prednisolona también se observa en una detección secundaria siguiente. La inhibición de $TNF\alpha$ de prednisolona en una concentración de 9 nM se incrementa 2.9 veces a 40% en la presencia de 400 nM de amoxapina. La actividad de inhibición $TNF\alpha$ de prednisolona y amoxapina sola en estas concentraciones es solo 14 y 16% respectivamente. Más aún, el nivel de la inhibición $TNF\alpha$ se logra por 9 nM de prednisolona en combinación con 398 nM de amoxapina (40%) no es menor de 1110 nM de prednisolona sola (35%). Este incremento en la inhibición de $TNF\alpha$ constituye un cambio en la potencia de tanto como 100 veces para la combinación, comparado con la prednisolona sola.

La capacidad de amoxapina y prednisolona para inhibir la secreción $TNF\alpha$ de LPS estimulada por la sangre se muestra en la Tabla 3.

TABLA 3

| Amoxapina [μ M] | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Prednisolona [μ M] | | | | | | | | | | | |
| | 12.747 | 6.373 | 3.187 | 1.593 | 0.797 | 0.398 | 0.199 | 0.100 | 0.050 | 0.000 | |
| 35 | 1.110 | 78.97 | 71.52 | 67.84 | 63.86 | 66.04 | 68.04 | 61.29 | 64.30 | 58.19 | 60.06 |
| 40 | 0.555 | 83.61 | 68.05 | 62.72 | 65.82 | 59.48 | 56.17 | 58.36 | 55.47 | 55.94 | 47.15 |
| 45 | 0.277 | 70.40 | 64.01 | 62.08 | 57.91 | 55.42 | 54.84 | 56.94 | 51.39 | 50.05 | 48.75 |
| 50 | 0.139 | 72.56 | 69.77 | 58.38 | 55.47 | 50.42 | 49.25 | 49.54 | 48.74 | 44.46 | 48.46 |
| 55 | 0.069 | 70.27 | 73.99 | 61.88 | 48.82 | 43.58 | 47.22 | 42.13 | 42.62 | 44.19 | 38.79 |
| 60 | 0.035 | 86.37 | 64.17 | 43.28 | 36.16 | 37.26 | 37.95 | 38.08 | 40.83 | 32.87 | 33.11 |
| 65 | 0.017 | 78.81 | 48.94 | 42.94 | 40.81 | 37.94 | 35.96 | 32.00 | 35.25 | 29.35 | 37.12 |
| 70 | 0.009 | 87.09 | 43.76 | 41.07 | 34.23 | 25.54 | 24.86 | 31.12 | 23.57 | 27.36 | 30.24 |
| 75 | 0.004 | 80.14 | 37.99 | 34.03 | 25.52 | 24.84 | 27.78 | 25.57 | 30.40 | 18.90 | 12.06 |
| 80 | 0.000 | 49.64 | 21.26 | 24.21 | 16.79 | 13.11 | 8.10 | 2.39 | 5.52 | 3.00 | -1.31 |

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de (i) un antidepresor tricíclico; y (ii) una prednisolona para la preparación de un medicamento para tratar un paciente que tiene un trastorno inflamatorio o un paciente en riesgo de desarrollar un trastorno inflamatorio, en donde dicho antidepresor tricíclico se selecciona de amoxapina, 8-hidroxiamoxapina, 7-hidroxiamoxapina, loxapina, succinato loxapina, clorhidrato de loxapina, 8-hidroxiloxapina, amitriptilina, clomipramina, imipramina, trimipramina, desipramina, nortriptilina, y protriptilina, y en donde los fármacos (i) y (ii) se administran mediante administración oral, rectal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, por inhalación, vaginal, u oftálmica simultáneamente o dentro de 14 días de separación, en cantidades suficientes para reducir o inhibir la inflamación en dicho paciente.
- 10 2. El uso de la reivindicación 1, en donde dicho antidepresor tricíclico es amoxapina.
- 15 3. El uso de la reivindicación 1, en donde dicho antidepresor tricíclico se administra en una cantidad de dosificación equivalente a 1-600 miligramos de amoxapina.
- 20 4. El uso de la reivindicación 3, en donde dicho antidepresor tricíclico se administra en una cantidad de dosificación equivalente a 100-300 miligramos de amoxapina.
- 25 5. El uso de la reivindicación 1, en donde dicha prednisolona se administra a 0.05-200 miligramos de prednisolona.
- 30 6. El uso de la reivindicación 5, en donde dicha prednisolona se administra a 0.05-5 miligramos de prednisolona.
- 35 7. El uso de la reivindicación 6, en donde dicha prednisolona se administra a 0.1-3 miligramos de prednisolona.
- 40 8. El uso de la reivindicación 1, en donde dicho antidepresor tricíclico y dicha prednisolona se administran dentro de diez días de separación, más preferiblemente dentro de cinco días de separación, y más preferiblemente dentro de veinticuatro horas de separación.
- 45 9. El uso de la reivindicación 8, en donde dicho antidepresor tricíclico y dicha prednisolona se administran simultáneamente.
- 50 10. El uso de la reivindicación 1, en donde dicho trastorno inflamatorio es un trastorno inmunoinflamatorio.
- 55 11. El uso de la reivindicación 10, en donde dicho trastorno inmunoinflamatorio es artritis reumatoide, soriasis, colitis ulcerativa, Enfermedad de Crohn, o muerte de células cerebrales inducida por apoplejía.
- 60 12. El uso de la reivindicación 11, en donde dicho trastorno inmunoinflamatorio es artritis reumatoide.
- 65 13. El uso de la reivindicación 1, en donde dicho trastorno inflamatorio es una enfermedad autoinmune.
- 70 14. El uso de la reivindicación 13, en donde dicha enfermedad autoinmune es asma, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, esclerosis sistémica, o Síndrome de Sjögren.
- 75 15. Uso de una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y los fármacos (i) amoxapina y (ii) prednisolona, en dosificaciones que ambas reducen o inhiben la inflamación en dicha persona para la preparación de un medicamento para tratar un paciente que tiene un trastorno inflamatorio o un paciente en riesgo de desarrollar un trastorno inflamatorio.
- 80 16. El uso de la reivindicación 15, en donde el fármaco (i) está presente en dicha composición en una cantidad de 1-600 miligramos.
- 85 17. El uso de la reivindicación 15, en donde el fármaco (i) está presente en dicha composición en una cantidad de 100-300 miligramos.
- 90 18. El uso de la reivindicación 15, en donde el fármaco (ii) está presente en dicha composición en una cantidad de 0.05-200 miligramos.
- 95 19. El uso de la reivindicación 18, en donde el fármaco (ii) está presente en dicha composición en una cantidad de 0.05-5 miligramos.
- 100 20. El uso de la reivindicación 19, en donde el fármaco (ii) está presente en dicha composición en una cantidad de 0.1-3 miligramos.
- 105 21. El uso de la reivindicación 15, en donde dicha composición se administra a dicho paciente mediante administración oral, rectal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, por inhalación, vaginal, u oftálmica.

ES 2 330 837 T3

22. Una composición farmacéutica formulada para administración oral que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y (i) un antidepresor tricíclico y (ii) prednisolona, en donde dicho antidepresor tricíclico se selecciona de amoxapina, 8-hidroxiamoxapina, 7-hidroxiamoxapina, loxapina, succinato loxapina, clorhidrato de loxapina, 8-hidroxiloxapina, amitriptilina, clomipramina, imipramina, trimipramina, desipramina, nortriptilina, y protriptilina, y en donde (i) y (ii) cada uno están presentes en cantidades que, cuando se administran juntas a un paciente que tiene un trastorno inflamatorio, inhiben o reducen la inflamación.
23. La composición de la reivindicación 22, en donde el fármaco (i) está presente en dicha composición en una cantidad equivalente a 1-600 miligramos de amoxapina.
- 10 24. La composición de la reivindicación 23, en donde el fármaco (i) está presente en dicha composición en una cantidad equivalente a 100-300 miligramos de amoxapina.
- 15 25. La composición de la reivindicación 22, en donde el fármaco (ii) está presente en dicha composición en una cantidad de 0.05-200 miligramos.
26. La composición de la reivindicación 25, en donde el fármaco (ii) está presente en dicha composición en una cantidad de 0.05-5 miligramos.
- 20 27. La composición de la reivindicación 26, en donde el fármaco (ii) está presente en dicha composición en una cantidad de 0.1-3 miligramos.
28. Un empaque farmacéutico que comprende los fármacos (i) amoxapina y (ii) prednisolona.
- 25 29. El empaque farmacéutico de la reivindicación 28, en donde los fármacos (i) y (ii) se formulan separadamente y en cantidades de dosificación individual.
- 30 30. El empaque farmacéutico de la reivindicación 29, en donde los fármacos (i) y (ii) se formulan juntos y en cantidades de dosificación individual.

35

40

45

50

55

60

65