

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-137502-00000-0000

Fecha: 2007-12-28 17:23:23 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTE IYB Lve: 578 FASLNACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 42

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1		SOLICITUD DE:	
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I		☐ Capítulo II	
2	Nombre: EURO-CELTIQUE S.A. Dirección: 122, Boulevard de la Petrusse Nacionalidad o domicilio: Luxemburgo		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3	Nombre: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12 Teléfono: 285 74 60 Fax: 285 92 67 E-mail: info@castillograu.com		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual _____ Número 79.397.879 de TP 68.995 del Bogotá C.S.J.
4	Nombre: Richard M. WOODWARD Dirección: 2035 Welsh Valley Road Nacionalidad o Domicilio: Phoenixville, PA., E.U.A.		
5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2006/005574</u> Fecha: <u>09/06/2006</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2006/131392 A1</u> Fecha: <u>14/12/2006</u>		
6	Título (54) COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE UN ESTEROIDE NEUROACTIVO Y MÉTODOS PARA EL USO DEL MISMO		
7	Clasificación Internacional (51) A61K 31/58		
8	Prioridad Si ☒ No ☐	(33) País de origen <u>E.U.A.</u>	(32) Fecha <u>09.06.2005</u>
		(31) Número de Solicitud <u>60/688,905</u>	
9	Comprobante de pago: <u>105,223</u> Fecha: _____		
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-137502-00000-0000

Fecha: 2007-12-28 17:23:23 Dep. 2020 NULORACIONE
Lra 11 PATENTILYH Lve 578 FASL NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios 42

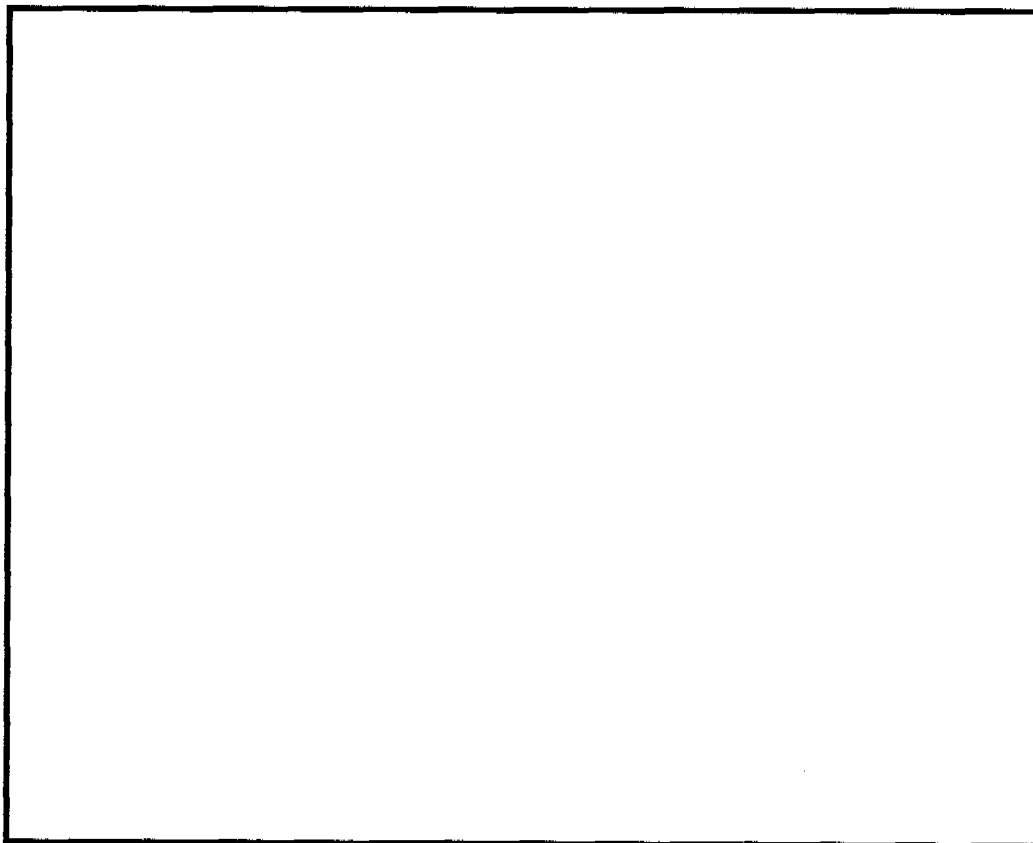
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☒ Capítulo I ☐ Capítulo II			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: EURO-CELTIQUE S.A. Dirección: 122, Boulevard de la Petrusse Nacionalidad o domicilio: Luxemburgo	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12 Teléfono: 285 74 60 Fax: 285 92 67 E-mail info@castillograu.com	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual _____ Número 79.397.879 de TP 68.995 del Bogotá C.S.J.	
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: Richard M. WOODWARD Dirección 2035 Welsh Valley Road Nacionalidad o Domicilio: Phoenixville, PA., E.U.A.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2006/005574</u> Fecha : <u>09/06/2006</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2006/131392 A1</u> Fecha: <u>14/12/2006</u>			
6 Título (54) COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE UN ESTEROIDE NEUROACTIVO Y MÉTODOS PARA EL USO DEL MISMO			
7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/58			
8 Prioridad Si ☒ No ☐	(33) País de origen <u>E.U.A.</u>	(32) Fecha <u>09.06.2005</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/688,905</u>
9 Comprobante de pago N°: <u>107,223</u> Fecha: _____			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Documento de Cesión del inventor al solicitante o a su acusante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito de material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de patente,

NOMBRE: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONFIRMA: C.C. 79'397.879

de Bogotá

T.P. 66.995

del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

23

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 105,223
FECHA : DICIEMBRE 28 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-137502- -00000-0000
Dep. 2020 NUECREACION
Ley 378 FASE NACIONAL I
Folios: 42

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	60633853	28/12/2007	8,450,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN 482,000.00
TOTAL :			\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

44

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE UN ESTEROIDE NEUROACTIVO Y MÉTODOS PARA EL USO DEL MISMO.

Antecedentes de la invención

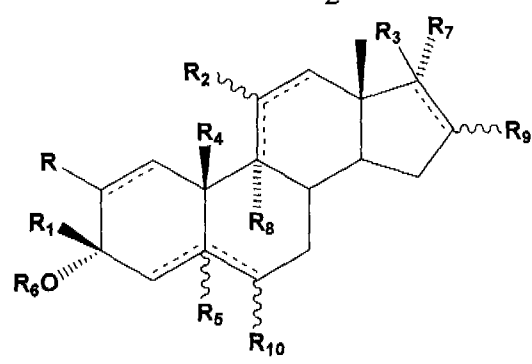
Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de la química medicinal y a las composiciones farmacéuticas útiles para tratar desórdenes del estado de ánimo y similares. Más específicamente, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas de 3 β -hidroxi-3 α -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que proporciona niveles plasmáticos terapéuticos sostenidos de 3 β -hidroxi-3 α -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona. La presente invención se refiere además a métodos para tratar estos desórdenes mediante la administración de composiciones farmacéuticas.

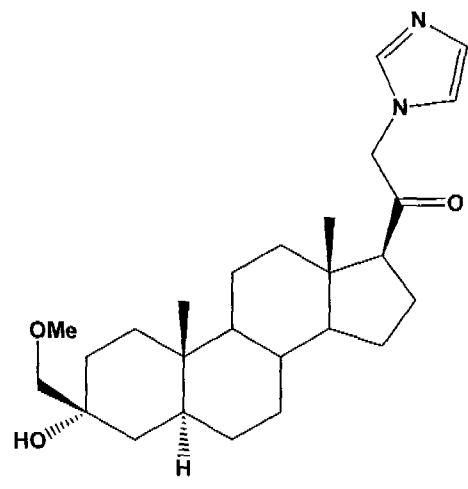
Arte previo relacionado

El 3 β -hidroxi-3 α -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona es un esteroide neuroactivo sintético. Su objetivo molecular principal es el receptor ácido γ -aminobutírico tipo A (GABA_A), donde él actúa como un modulador alostérico positivo de la función del canal. Como otras clases de moduladores GABA_A, como las benzodiazepinas y otros ligandos para el sitio benzodiazepínico, los esteroides neuroactivos tienen un número de indicaciones potenciales, como para el tratamiento de desórdenes del sueño (véase, por ejemplo, Edgar, D.M., et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 282:420-29 (1997), Friess, E., et al., *Am. J. Physiol.* 272 (Endocrin. Metab. 35):E885-91(1997)), ansiedad (véase, por ejemplo, Purdy, R.H., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 88:4553-57 (1991), Vanover, K.E., et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 295:337-45 (2000), Ströhle, A., et al., *Arch. Gen. Psychiatry* 60:161-68 (2003)), depresión (véase, por ejemplo, Dong, E., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98:2849-54 (2001), Rupprecht, R. and Holsboer, F., *Trends Neurosci.* 22:410-16 (1999), Uzunova, V., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95:3239-44 (1998)), epilepsia (véase, por ejemplo, Carter, R.B., et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 280:1284-95 (1997), Laxer, K., et al., *Epilepsia* 41:1187-94 (2000), Kerrigan, J.F., et al., *Epilepsy Res.* 42:133-39 (2000)), y síndrome premenstrual (PMS) y desorden disfórico premenstrual (PMDD) (véase, por ejemplo, Rapkin, A.J., et al., *Obs. Gyn.* 90:709-14 (1997), Monteleone, P., et al., *Eu. J. Endocrinol.* 142:269-73 (2000), Smith, M.J., et al., *Biol. Psychiatry* 54:757-62 (2003)).

Las Patentes Estadounidenses Nos. 5.939.545 y 6.277.838 abordan compuestos de la fórmula:



como útiles en el tratamiento o prevención del estrés o ansiedad, desórdenes del estado de ánimo que incluyen depresión, síndrome premenstrual o depresión postnatal. Véase, por ejemplo, '838, col. 60, línea 60 hasta col. 61, línea 65. Dicho compuesto es 3 β -hidroxi-3 α -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona:



Véase Vanover, K.E., et al., *Psychopharmacology* 155:285-91 (2001).

Resumen de la invención

Un primer aspecto de la presente invención está dirigido a una composición farmacéutica que comprende 3 β -hidroxi-3 α -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que proporcionan niveles plasmáticos terapéuticos en estado estacionario de 3 β -hidroxi-3 α -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona. Los niveles plasmáticos especificados para tratar los desórdenes del estado de ánimo y similares en humanos varía desde alrededor de 5 ng/mL hasta alrededor de 500 ng/mL, particularmente, desde alrededor de 50 ng/mL hasta alrededor de 250 ng/mL. Se espera que ocurran efectos secundarios en el SNC y otros cuando se llegue a niveles plasmáticos mayores que alrededor de 500 ng/mL.

Otro aspecto de la presente invención está dirigido a un método para tratar una condición o desorden cuyo tratamiento se beneficia de niveles plasmáticos terapéuticos sostenidos de 3 β -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 β -pregnan-20-ona. En una modalidad, la condición es un desorden del estado ánimo.

Breve descripción de los dibujos.

Fig. 1 es una representación gráfica de los niveles de concentración plasmática con el paso del tiempo.

Fig. 2 es una representación gráfica de los niveles de concentración plasmática semi-logarítmicos en el paso del tiempo.

Fig. 3 es una representación gráfica de un trazado normalizado a la dosis de una concentración plasmática con el paso del tiempo.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica útil para tratar una o más condiciones o desórdenes en un humano, cuya composición proporciona un nivel plasmático terapéutico sostenido de 3 β -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 β -pregnan-20-ona. En una modalidad, la formulación farmacéutica es una forma de dosificación sólida, de administración oral. Una condición o desorden que puede ser tratado con una composición farmacéutica de la presente invención puede seleccionarse de: ansiedad, depresión, adicción al alcohol, dependencia del alcohol, tensión premenstrual, síndrome premenstrual y desorden disfórico premenstrual entre otros. La ansiedad incluye, por ejemplo, desorden de ansiedad generalizada, ataques de pánico, desorden obsesivo-compulsivo, desorden de estrés postraumático, desorden de ansiedad social y similares.

Estudios clínicos sugieren que el 3 β -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 β -pregnan-20-ona tiene las siguientes propiedades farmacocinéticas en los humanos luego de la administración de dosis oral: (1) rápida absorción con $T_{m\acute{a}x}$ que varía desde alrededor de 1 hasta alrededor de 3 horas; (2) niveles variables de $C_{m\acute{a}x}$ entre pacientes; (3) valores de $C_{m\acute{a}x}$ mayores que el proporcional a la dosis; y (4) valores $T_{1/2}$ que promediaron aproximadamente 12 horas a través de cinco grupos diferentes de administración de dosis. Véase Tabla I, a continuación. En el contexto de la presente invención, los parámetros farmacocinéticos tales como AUC, $C_{m\acute{a}x}$ y $t_{m\acute{a}x}$ se refieren a valores promedio. Los valores informados en paréntesis corresponden a desviaciones estándar.

17

Tabla I

Dosis Oral (Ayuno)	N	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC (0-24) (ng/mL*h)	T _{1/2} (h)	AUC (0- última) (ng/mL*h)
1 mg	4	3,1 (1,7)	1,3 (0,3)	16,9 (2,8)	13,8 (0,5)	22,4 (3,2)
3 mg	4	2,8 (1,0)	5,7 (1,7)	54,6 (23,5)	8,8 (2,7)	65,6 (34,7)
10 mg	8	1,7 (0,6)	26,5 (10,2)	213 (87,0)	13,1 (3,2)	254 (115)
30mg	4	2,1 (1,3)	120 (27,8)	952 (142)	13,1 (1,0)	1117 (185)
60 mg	4	1,8 (0,9)	330 (109)	2330 (767)	12,5 (0,69)	2608 (943)

Dadas estas propiedades farmacocinéticas, se cree que las composiciones capaces de proporcionar niveles plasmáticos de 3β-hidroxi-3β-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5α-pregnan-20-ona en un rango terapéutico definido serán beneficiosas al tratar desórdenes que requieren niveles plasmáticos terapéuticos sostenidos del fármaco, como los desórdenes del estado de ánimo y similares. Estos niveles plasmáticos sostenidos pueden lograrse al usar tecnologías apropiadas, por ejemplo, formulaciones de liberación controlada. Se cree que dichas formulaciones otorgarán ventajas sobre las formulaciones de liberación inmediata, como una eficacia sostenida, efectos secundarios reducidos y una mayor facilidad en relación a la administración de la dosis.

Las gradientes de concentración o curvas plasmáticas sanguíneas pueden describirse mediante parámetros como C_{max}, t_{max} y AUC. Estos parámetros son importantes al describir las propiedades farmacocinéticas de una formulación de un fármaco específico.

Los parámetros que describen la curva plasmática sanguínea pueden obtenerse, por ejemplo, en estudios clínicos, mediante la administración del agente activo como 3β-hidroxi-3β-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5α-pregnan-20-ona a un número de pacientes apropiados para la prueba. Los valores plasmáticos sanguíneos de las pruebas individuales de las personas son posteriormente promediados, por ejemplo, se obtiene un valor C_{max} y t_{max} promedio. En el contexto de la presente invención, los parámetros farmacocinéticos como AUC, C_{max} y t_{max} se refieren a valores promedios.

Si los parámetros farmacocinéticos como t_{max}, C_{max} AUC promedio se miden para pacientes humanos sanos, estos se obtienen normalmente al medir el desarrollo de los valores

plasmáticos sanguíneos en el transcurso del tiempo en una población de prueba apropiada de pacientes humanos sanos.

Las muestras sanguíneas de los pacientes pueden extraerse en cualquier intervalo de tiempo, preferentemente en cualquiera de o una combinación de los siguientes momentos: previo a la dosis; 0,25; 0,5; 1,0; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 24; 30; 36; 48; 60; 72; 84 hrs. posterior a la administración de la dosis y al Término del Estudio, el cual puede ser, por ejemplo, 96 h después de la administración de la dosis.

El término paciente humano "sano" en este contexto se refiere a un hombre o a una mujer común, generalmente de origen caucásico, negro, asiático u otro origen especificado con valores promedio en relación a la altura, peso y parámetros fisiológicos como presión arterial, etc. Los pacientes humanos sanos para propósitos de la presente invención se seleccionan de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión que están basados en y en conformidad con las recomendaciones de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Estudios Clínicos (ICH). Para propósitos de la presente invención, los pacientes sanos pueden ser identificados de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión según se describe en los Ejemplos.

Así, los criterios de inclusión comprenden una edad entre >21 y <45 años; un peso corporal que varía desde 40 a 100 kg para los hombres y un índice de masa corporal (BMI) <30 kg/m²; un buen estado de salud general, evidenciado por una falta de hallazgos anormales significativos en los antecedentes médicos, examen físico, signos vitales, evaluaciones de laboratorio, electrocardiograma de 12 derivaciones (ECG), y un ECG ambulatorio usando un monitor Holter por un periodo de 24 horas. Adicionalmente, el paciente duerme de preferencia 6,5-8,5 horas durante la noche en los 30 días previos a la randomización, preferentemente dentro de un marco temporal dado.

- Los parámetros típicos de exclusión comprenden cualquier antecedente de anormalidad del sueño clínicamente significativo durante los últimos 6 meses; cualquier irregularidad del sueño significativo en los 30 días previos a la randomización incluyendo el trabajo de noche o por turnos; viajar a través de ≥ 3 zonas horarias en los 30 días previos a la randomización; saturación de oxígeno (SpO₂) $\leq 94\%$ medido por oximetría de pulso; siestas rutinarias durante el día (≥ 15 minutos) en los 30 días previos a la randomización; cualquier antecedente de hipersensibilidad a los psicotrópicos o fármacos hipnóticos; cualquier antecedente de desórdenes psiquiátricos como psicosis, desorden obsesivo-compulsivo, depresión mayor o desórdenes de ansiedad/pánico; antecedentes o cualquier condición actual que pueda interferir con la absorción, distribución, metabolismo o excreción del fármaco; uso de cualquier inductor del sueño o hipnótico, incluyendo melatonina, dentro de los 30 días previos a la randomización; antecedentes de abuso de drogas o alcohol;

- antecedentes de convulsiones o traumatismos encéfalo craneano cerrado en los últimos años; antecedentes de tabaquismo o uso de productos que contienen nicotina dentro de los últimos tres meses; consumo de bebidas alcohólicas dentro de cuarenta y ocho horas previo a la randomización; consumo habitual de ≥ 5 tazas de té, café o bebidas gaseosas en los 30 días previos a la randomización; consumo de alimentos o bebidas que contienen cafeína durante los 3 días anteriores a la administración de la dosis; cualquier enfermedad clínicamente significativa durante los 30 días previos a la randomización; cualquier medicamento incluyendo prescripciones sin receta médica, cualquier vitamina y/o suplementos minerales que excedan en 300% los Valores Diarios; jugo de uva, hierba de San Juan durante los siete (7) días previos a la randomización; rehusar abstenerse de ingerir alimentos diez (10) previo a la administración de la dosis y por cuatro (4) luego de la administración del fármaco de estudio y rehusar abstenerse del consumo de alcohol, cafeína o alimentos o bebidas que contienen xantina a lo largo de todo el periodo del estudio; participación en un estudio clínico en los 30 días previos a la randomización; donación de sangre o productos sanguíneos en los 30 días previos a la randomización; resultados positivos de análisis de droga en la orina, cotinina en la orina, alcohol en la sangre, HB_sAg, HB_sAb (a menos que el paciente haya sido vacunado), anti-HCV, o anti-HIV; latencia del sueño >30 minutos, o eficiencia del sueño $\leq 85\%$ o $>95\%$, según se indica en el registro del sueño desde el Día -7 hasta el Día -1, o mediante la actigrafía en la noche del Día -1 (primera noche después de registrarse).

Si los parámetros farmacocinéticos tales como t_{max} , C_{max} y AUC se obtienen en pacientes, el grupo de pacientes comprenderá un número apropiado de pacientes. Un número razonable de pacientes será, por ejemplo: 4, 8, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 72 o incluso más pacientes. Los pacientes se seleccionarán de acuerdo a los síntomas de la condición a tratar. Los pacientes pueden agruparse en cohortes de tamaños apropiados, por ejemplo, para exámenes de escalada de dosis. Para propósitos de la presente invención, los pacientes pueden ser seleccionados de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión proporcionados en los Ejemplos.

Se entenderá que los valores de los parámetros farmacocinéticos según se indica anteriormente y a continuación se han deducido en base a los datos obtenidos en el Ejemplo 7, los que en su totalidad se refieren a estudios de dosis única en pacientes humanos sanos. Sin embargo, se asume que los resultados comparables se obtendrán con la administración en estado estacionario en pacientes humanos sanos o dosis única y administración en estado estacionario en pacientes humanos.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención muestra un valor T_{max} en el rango desde alrededor de 1,5 hasta alrededor de 5 horas, preferentemente en el rango desde alrededor de 1,3 hasta alrededor de 3,5 h y con mayor preferencia en el rango desde

alrededor de 1,6 hasta alrededor de 3,2 h. Estudios clínicos sugieren que las composiciones de acuerdo con la presente invención se absorben fácilmente, preferentemente, independiente de la cantidad de agente activo, es decir, 3 β -hidroxi-3 α -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona presente en la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención.

El valor C_{max} de la composición farmacéutica de la presente invención está en el rango desde alrededor de 1,0 ng/mL hasta alrededor de 1,8 ng/mL, preferentemente en el rango desde alrededor de 1,2 ng/mL hasta alrededor de 1,6 ng/mL para una forma de dosificación que comprende 1 mg de 3 β -hidroxi-3 α -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona.

El valor C_{max} de la composición farmacéutica de la presente invención está en el rango desde alrededor de 4,0 ng/mL hasta alrededor de 8,0 ng/mL, preferentemente en el rango desde alrededor de 4,0 ng/mL hasta alrededor de 6,5 ng/mL, con mayor preferencia desde alrededor de 5,0 ng/mL hasta alrededor de 6,0 ng/mL para una forma de dosificación que comprende 3 mg de 3 β -hidroxi-3 α -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona.

El valor C_{max} de la composición farmacéutica de la presente invención está en el rango desde alrededor de 16,9 ng/mL hasta alrededor de 46,3 ng/mL, preferentemente, en el rango desde alrededor de 21,0 ng/mL hasta alrededor de 32,0 ng/mL, con mayor preferencia desde alrededor de 25,0 ng/mL hasta alrededor de 28,0 ng/mL para una forma de dosificación de 10 mg de 3 β -hidroxi-3 α -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona.

El valor C_{max} de la composición farmacéutica de la presente invención está en el rango desde alrededor de 95,6 ng/mL hasta alrededor de 154,0 ng/mL, preferentemente, en el rango desde alrededor de 108,0 ng/mL hasta alrededor de 134,0 ng/mL, con mayor preferencia, en el rango desde alrededor de 115,0 ng/mL hasta alrededor de 125,0 ng/mL para una forma de dosificación que comprende 30 mg de 3 β -hidroxi-3 α -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona.

El valor C_{max} de la composición farmacéutica de la presente invención está en el rango desde alrededor de 218,0 ng/mL hasta alrededor de 479,0 ng/mL, preferentemente, en el rango desde alrededor de 275,0 ng/mL hasta alrededor de 385,0 ng/mL, con mayor preferencia desde alrededor de 300 ng/mL hasta alrededor de 350 ng/mL para una forma de dosificación que comprende 60 mg de 3 β -hidroxi-3 α -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona.

Además, mediante la administración de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención, se pueden obtener valores mayores que el C_{max} proporcional a la dosis.

Un mayor valor que el $C_{\max}$ proporcional a la dosis en el contexto de la presente invención significa que el valor $C_{\max}$ normalizado de agente activo no es constante. En otras palabras, el $C_{\max}$ normalizado para una cantidad 1, por ejemplo 10 mg de agente activo es mayor que el $C_{\max}$ normalizado para una cantidad 2, por ejemplo, 1 mg de agente activo. El comportamiento del $C_{\max}$ mayor que el proporcional a la dosis del agente activo de 3-hidroxi-3-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5-pregnan-20-ona también se muestra en la Fig. 3. La Fig. 3 muestra un diagrama de concentración plasmática normalizada a la dosis versus tiempo. Los valores $C_{\max}$ normalizados para la forma de dosificación de 3 mg, 10 mg, 30 mg y 60 mg de acuerdo con la presente invención que comprenden 3-hidroxi-3-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5-pregnan-20-ona son mayores que el $C_{\max}$ obtenido para la forma de dosificación de 1 mg de acuerdo con la presente invención. Los valores $C_{\max}$ normalizados obtenidos para las formas de dosificación que comprenden más de

1 mg de agente activo pueden tener valores $C_{\max}$ normalizados los que son al menos alrededor de 2, al menos alrededor de 2,5; al menos alrededor de 3, al menos alrededor de 4, al menos alrededor de 5 veces mayores que el valor $C_{\max}$ obtenido de la forma de dosificación de 1 mg de acuerdo con la presente invención. Se puede asumir que las formas de dosificación que comprenden más de 60 mg de 3-hidroxi-3-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5-pregnan-20-ona muestran valores $C_{\max}$ proporcionales a la dosis mayores que al menos alrededor de 5. Sin apegarse a ninguna teoría, se puede asumir que los valores $C_{\max}$ normalizados mayores que al menos alrededor de 7, al menos alrededor de 10, al menos alrededor de 15 o al menos alrededor de 20 o al menos alrededor de 25 pueden alcanzarse con formas de dosificación de la presente invención comparados con el valor $C_{\max}$ de la forma de dosificación de 1 mg de acuerdo con la presente invención.

Los valores mayores que el $C_{\max}$ proporcional a la dosis de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden permitir un aumento significativo de $C_{\max}$ mientras que la cantidad de agente activo sólo varía levemente o se mantiene casi al mismo nivel.

Los niveles plasmáticos terapéuticos de 3-hidroxi-3-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5-pregnan-20-ona pueden variar desde alrededor de 5 ng/mL hasta alrededor de 500 ng/mL. Otros rangos terapéuticos de 3-hidroxi-3-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5-pregnan-20-ona incluyen desde alrededor de 50 ng/mL hasta alrededor de 500 ng/mL, desde alrededor de 50 ng/mL hasta alrededor de 400 ng/mL, desde alrededor de 50 ng/mL hasta alrededor de 325 ng/mL, desde alrededor de 50 ng/mL hasta alrededor de 250 ng/mL, desde alrededor de 50 ng/mL hasta alrededor de 100 ng/mL, y desde alrededor de 100 ng/mL hasta alrededor de 250 ng/mL.

Estos niveles plasmáticos en estado estacionario pueden lograrse usando tecnologías apropiadas, por ejemplo, formulaciones de liberación controlada que tienen un perfil de liberación apropiado. El perfil de liberación apropiado puede alcanzarse, por ejemplo, usando sistemas de liberación únicos o multiparticulados. Ejemplos de sistemas de liberación únicos incluyen pero no se limitan a, comprimidos matriciales de cera, comprimidos matriciales hidrofílicos y comprimidos con recubrimientos de liberación controlada. Ejemplos de sistemas de multiparticulado incluyen, pero no se limitan a, sistemas matriciales como Multiparticulados Extruidos por Fusión o sistemas en base a recubrimientos de liberación controlada como perlas recubiertas.

Estas composiciones farmacéuticas de liberación controlada de acuerdo con la presente invención pueden incluir un material de liberación controlada que se incorpora en la matriz junto con el agente activo, o se aplica como un recubrimiento de liberación controlada sobre un sustrato que comprende el agente activo. El término "sustrato" puede incluir perlas, pellets, esferoides, comprimidos, núcleos del comprimido, etc. El material de liberación controlada puede ser hidrofóbico o hidrofílico según se requiera. Las formas de dosificación de acuerdo con la presente invención, preferentemente, formas de dosificación oral, pueden proporcionarse, por ejemplo, como gránulos, esferoides, pellets, etc. Por otro lado, la forma de dosificación de la presente invención puede prepararse como un núcleo de comprimido recubierto con un recubrimiento de liberación controlada o como un comprimido que comprende una matriz del agente activo, material de liberación controlada y opcionalmente, otros ingredientes farmacéuticamente aceptables como aglutinantes, diluyentes, colorantes, lubricantes, etc.

Ejemplos para una formulación de liberación controlada pueden incluir la formulación divulgada en WO01/32148, US 4,861,598, US 4,990,341, US 4,884,909, cuyas referencias se citan en la presente así como otras divulgadas en el arte.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente invención proporcionan niveles plasmáticos terapéuticos en estado estacionario de 3 β -hidroxi-3 α -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona por una duración desde alrededor de 12 h hasta alrededor de 24 h luego de la administración. En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente invención proporcionan niveles plasmáticos terapéuticos en estado estacionario de 3 β -hidroxi-3 α -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona por una duración desde alrededor de 6 h hasta alrededor de 12 h luego de la administración.

El 3 β -Hidroxi-3 α -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona puede existir como isómeros ópticos (enantiómeros) y la invención incluye tanto mezclas racémicas como mezclas enriquecidas enantioméricamente de dichos isómeros ópticos, así como, los enantiómeros individuales que pueden separarse de acuerdo con métodos bien conocidos para aquellos con conocimientos generales en el arte.

13
X

3β-Hidroxi-3β-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5β-pregnan-20-ona puede existir como hábitos cristalinos isomórficos según se describe en la Solicitud de Patente Estadounidense No.60/604,447, la cual se incorpora en la presente, en su totalidad, por referencia.

Además, dentro del ámbito de la presente invención están incluidas las composiciones que proporcionan niveles plasmáticos terapéuticos en estado estacionarios de 3β-hidroxi-3β-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5β-pregnan-20-ona que comprende formas solvatadas de 3β-hidroxi-3β-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5β-pregnan-20-ona, especialmente formas hidratadas. La hidratación puede ocurrir durante la elaboración de 3β-hidroxi-3β-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5β-pregnan-20-ona o composiciones que comprenden 3β-hidroxi-3β-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5β-pregnan-20-ona, o la hidratación puede ocurrir en el tiempo debido a la naturaleza higroscópica de 3β-hidroxi-3β-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5β-pregnan-20-ona.

Además, dentro del ámbito de la presente invención están incluidas las composiciones que proporcionan niveles plasmáticos terapéuticos en estado estacionario de 3β-hidroxi-3β-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5β-pregnan-20-ona que comprenden sales farmacéuticamente aceptables de 3β-hidroxi-3β-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5β-pregnan-20-ona. Las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables se forman al mezclar una solución de 3β-hidroxi-3β-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5β-pregnan-20-ona con una solución de un ácido no tóxico farmacéuticamente aceptable como ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido meleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido dicloroacético y similares. Las sales básicas farmacéuticamente aceptables se forman al mezclar una solución de 3β-hidroxi-3β-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5β-pregnan-20-ona con una solución de una base no tóxica farmacéuticamente aceptable como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de colina, carbonato de sodio y similares.

La presente invención se refiere además a un método para tratar una condición o desorden cuyo tratamiento se beneficia de niveles plasmáticos terapéuticos sostenidos de 3β-hidroxi-3β-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5β-pregnan-20-ona. El método de tratamiento comprende administrar a un paciente con necesidad de dicho tratamiento una composición farmacéutica que proporcione niveles plasmáticos terapéuticos en estado estacionario de 3β-hidroxi-3β-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5β-pregnan-20-ona de acuerdo con la presente invención. Dichas condiciones y desórdenes incluyen desórdenes del estado de ánimo como ansiedad, depresión, adicción y/o dependencia del alcohol, tensión premenstrual, síndrome premenstrual, desorden disfórico premenstrual y similares. La ansiedad incluye, por ejemplo, desorden de ansiedad generalizado, ataques de pánico, desorden obsesivo-compulsivo, desorden de estrés postraumático, desorden de ansiedad social y similares.

14
X

Definiciones

El término "tratar" o "tratamiento" de una condición o desorden según se emplea en la presente se refiere a (i) inhibir la condición o desorden, es decir, detener el desarrollo de la condición o desorden o sus síntomas clínicos, y/o (ii) aliviar la condición o desorden, es decir, causar una regresión temporal o permanente de la condición o desorden o sus síntomas clínicos..

El término "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están adheridos cuatro grupos diferentes, o un átomo de azufre al que están adheridos tres grupos diferentes, donde el átomo de azufre y sus grupos adheridos forman un sulfóxido, éster sulfínico, sal de sulfonio o sulfito.

El término "enantiómero" o "enantiomérico" se refiere a una molécula que no se puede superponer con su imagen especular y por lo tanto, ópticamente activa donde el enantiómero gira el plano de luz polarizada en una dirección y su imagen especular gira el plano de luz polarizada en la dirección opuesta.

El término "racémico" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y que es ópticamente inactiva.

El término "resolución" se refiere a la separación o concentración o agotamiento de uno de las dos formas enantioméricas de una molécula. La frase "enriquecida enantioméricamente" se refiere a una mezcla en la que un enantiómero está presente en una concentración mayor que su molécula de imagen especular..

El valor C_{max} indica la concentración plasmática máxima de agentes activos, es decir, 3 β -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 β -pregnan-20-ona.

El valor t_{max} indica el momento en el cual se alcanza el valor C_{max} . En otras palabras, el t_{max} es el momento de la máxima concentración plasmática observada.

El valor AUC (Área Bajo la Curva) corresponde al área de la curva de concentración. El valor AUC es proporcional a la cantidad de agentes activos, es decir, 3 β -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 β -pregnan-20-ona absorbido en la circulación sanguínea en total y es, por lo tanto, una medida para la biodisponibilidad.

El valor AUC(0-24) es el valor para el área bajo la curva plasmática concentración-tiempo desde el momento de la administración hasta 24 h después de la administración.

El valor AUC (0 hasta la última) es el valor para el área bajo la curva plasmática concentración-tiempo desde el momento de la administración hasta la última concentración mensurable.

El término " C_{max} normalizada" se refiere a la razón del valor C_{max} de una dosificación específica del agente activo y la cantidad de agente activo.

El término "biodisponibilidad" se define para propósitos de la presente invención como el grado en el que agentes activos como 3 β -hidroxi-3 α -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 β -pregnan-20-ona son absorbidos desde las formas de dosificación.

El término "promedio" en el contexto de la presente invención se refiere al promedio de los datos de al menos dos pacientes.

El término "liberación sostenida" se define para propósitos de la presente invención como la liberación de 3 β -hidroxi-3 α -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 β -pregnan-20-ona a una tasa en que los niveles sanguíneos se mantienen dentro del rango terapéutico pero bajo los niveles tóxicos durante un periodo de tiempo de alrededor de 6 horas o alrededor de 12 horas o alrededor de 24 horas o incluso mayor. El término "liberación sostenida" diferencia las preparaciones de acuerdo con la invención de las preparaciones de "liberación inmediata". Los términos "liberación sostenida" y "liberación prolongada" se usan indistintamente.

El término $t_{1/2}$ se define para propósitos de la presente invención como la cantidad de tiempo necesario para que la mitad de la dosis absorbible de 3 β -hidroxi-3 α -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 β -pregnan-20-ona sea transferida al plasma.

Este valor puede calcularse como un valor "verdadero" (el que podría tomar en cuenta el efecto de los procesos de eliminación), en vez de una vida-media de absorción "aparente".

El término "estado estacionario" significa que se ha alcanzado el nivel plasmático para un fármaco dado y el cual es mantenido con dosis posteriores del fármaco a un nivel igual o superior al mínimo nivel terapéuticamente efectivo y que está bajo el nivel tóxico mínimo en el plasma para 3 β -hidroxi-3 α -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 β -pregnan-20-ona.

El nivel terapéutico mínimo efectivo será determinado parcialmente mediante la extensión de los efectos deseados alcanzados en una paciente dado. Aquellos con conocimientos en el

arte médico comprenderán que esta medición es altamente subjetiva y pueden ocurrir grandes variaciones individuales entre los pacientes. Está claro que después de la administración de cada dosis, la concentración pasa por un máximo y luego de nuevo cae a un mínimo..

El estado estacionario puede describirse como sigue: Al momento $t = 0$, el momento de la primera administración de la dosis, la concentración C también es 0. La concentración pasa luego por un primer máximo y luego cae a un primer mínimo. Antes que la concentración caiga a 0, se administra otra dosis, de manera que el segundo aumento en la concentración no empieza en 0. Basándose en esta primera concentración mínima, la curva pasa por un segundo máximo después que se ha administrado la segunda dosis, el cual está sobre el primer máximo y cae a un segundo mínimo, que está sobre el primer mínimo. Así, la curva plasmática escala debido a las dosis repetidas y a la acumulación asociada paso a paso del agente activo, hasta que se equilibra a un punto donde la absorción y la eliminación están en equilibrio. Este estado, en el cual la absorción y la eliminación están en equilibrio y las concentraciones oscilan constantemente entre un mínimo definido y un máximo definido se llama estado estacionario.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse mediante cualquier medio que alcance su propósito deseado. Por ejemplo, la administración puede ser por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, bucal u ocular, rectal, parenteral, intrasistémicamente, intravaginalmente, por vía tópica (como polvos, ungüentos, gotas o parches transdérmicos), o como un spray nasal u oral. De manera alternativa o concurrente, la administración puede ser a través de la vía oral. Actualmente, se prefiere la administración de las composiciones farmacéuticas de la presente invención por vía oral.

La frecuencia de administración debería ser apropiada para la duración de la acción prevista para la composición administrada. Por ejemplo, para una composición que proporciona niveles plasmáticos terapéuticos de 3 β -hidroxi-3 α -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona para una duración desde alrededor de 12 h hasta alrededor de 24 h luego de la administración, la composición puede administrarse una vez al día. De manera similar, para una composición que proporciona niveles plasmáticos terapéuticos de 3 β -hidroxi-3 α -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona para una duración desde alrededor de 6 h hasta alrededor de 12 h luego de la administración, la composición puede ser administrada dos veces al día.

Los siguientes ejemplos ilustran, pero no se limitan a, las composiciones y métodos de la presente invención. Otras modificaciones y adaptaciones apropiadas de la variedad de condiciones y parámetros que se encuentran normalmente en la terapia clínica y que son

17
44

- 14 -

obvios para aquellos con conocimiento en el arte están dentro del espíritu y ámbito de la invención.

Ejemplos

3-Hidroxi-3-metoximetil-5 β -pregnan-20-ona puede prepararse a partir de (3R)-espiro[oxirano-2 β , 5 β -pregnan]-20-ona y metóxido de sodio según se describe por Hogenkamp, *et al.*, "Synthesis and in Vitro Activity of 3 β -Substituted-3 β -hidroxipregnan-20-onas: Allosteric Modulators of the GABA_A Receptor," *J. Med. Chem.* 40:61-72 (1997).

con en
En base a pruebas de dosis únicas de 3 β -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 β -pregnan-20-ona, donde la administración de la dosis se realizó con suspensiones de liberación inmediata, se espera que una dosis de aproximadamente 30 mg (en base al compuesto libre) administrado una vez al día sea apropiada para una composición que proporcione niveles plasmáticos terapéuticos de 3 β -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 β -pregnan-20-ona para una duración desde alrededor de 12 h hasta alrededor de 24 h luego de la administración. Esta cantidad se usa en los siguientes ejemplos, pero se entenderá que la dosis necesaria podría variar desde alrededor de 20 mg/día hasta alrededor de 40 mg/día. Si el 3 β -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 β -pregnan-20-ona está en forma de una sal, se pueden hacer los ajustes apropiados en la cantidad. Dichas modificaciones son muy conocidas para aquellos con habilidad y conocimiento del arte.

La dosificación puede ajustarse para lograr una duración de acción deseada. Por ejemplo, se espera que una dosis de aproximadamente 15 mg (en base al compuesto libre) administrada dos veces al día sea apropiada para una composición que proporcione niveles plasmáticos terapéuticos de 3 β -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 β -pregnan-20-ona para una duración desde alrededor de 6 h hasta alrededor de 12 h luego de la administración.

Ejemplo 1

Preparación de 3-hidroxi-3-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5-pregnan-20-ona

El compuesto de interés y su sal de clorhidrato puede prepararse como se describe a continuación.

a) *21-Bromo-3-hidroxi-3-metoximetil-5-pregnan-20-ona*. A una solución de 3-hidroxi-3-metoximetil-5-pregnan-20-ona (30,0 g, 82,9 mmol) en alrededor de 900 mL de metanol agitando a t.a., se agregan 3 gotas de una solución de HBr acuoso al 48%. Luego se agrega bromo (13,9 g, 87,1 mmol) por goteo como una solución en alrededor de 200 mL de metanol por un periodo de alrededor de 2 h durante el cual la reacción es protegida de la luz. Se puede usar TLC (acetona 1% /CH₂Cl₂) para indicar la ausencia del material de partida y la formación de un producto menos polar (después de alrededor de 30 min. adicionales). La reacción es concentrada a aproximadamente 300 mL. Se agrega CH₂Cl₂ (alrededor de 400 mL) y la reacción es vaciada en un embudo de separación que contiene alrededor de 200 mL de agua. Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (alrededor de 100 mL, 3x). Las fases orgánicas se combinan, se lavan con alrededor de 200 mL de una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, se secan sobre Na₂SO₄, y se concentran bajo presión reducida para proporcionar el bromo como una espuma amarilla pálida. El producto puede ser usado en el próximo paso sin purificación adicional.

b) *3-Hidroxi-3-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5-pregnan-20-ona*. A una suspensión de bromuro preparada según lo indicado anteriormente (36,7 g, 82,9 mmol) en alrededor de 800 mL de CH₃CN se agrega imidazol (28,2 g, 415 mmol), y la reacción se calienta a reflujo bajo Ar. Se puede usar TLC (95:4,5:0,5 CH₂Cl₂:MeOH:triethylamina) para indicar que se ha completado la reacción (después de alrededor de 1 hora bajo reflujo). La reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra *in vacuo*. El aceite resultante se disuelve en alrededor de 600 mL de CH₂Cl₂, se lava con una solución de NaHCO₃ diluida (alrededor de 200 mL, 4x), se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra *in vacuo*. La purificación a través de cromatografía flash en silica gel eluyendo con 95:4,5:0,5 CH₂Cl₂:MeOH:triethylamina proporciona alrededor de 18 g del compuesto de interés como un sólido blanco, m.p. 185-187°C (aprox.). Anal. calcd. para C₂₆H₄₀N₂O₃: C, 72,86; H, 9,41; N, 6,54. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (aprox.) 7,40 (s, 1H); 7,08 (s, 1H); 6,84 (s, 1H); 4,72 (d, 1H, J=17,7 Hz); 4,64 (d, 1H, J=18 Hz); 3,39 (s, 3H); 3,18 (s, 2H); 2,57 (t, 1H, J=8,7 Hz); 0,76 (s, 3H); 0,66 (s, 3H).

c) *3-Hidroxi-3-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5-pregnan-20-ona, sal de clorhidrato*. El gas clorhídrico se burbujea a través de una solución de 3-hidroxi-3-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5-pregnan-20-ona (1,00 g, 2,33 mmol disueltos en alrededor de 35 mL de CH₂Cl₂) por alrededor de 7 min. Se forma un precipitado blanco. El solvente se remueve *in vacuo* para proporcionar alrededor de 1,10 g de la sal de clorhidrato como un sólido blanco,

19
X

- 16 -
m.p. 230-233°C (aprox.). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (aprox.) 9,66 (s, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,05 (s, 1H); 5,45 (d, 1H, J=18 Hz); 5,26 (d, 1H, J=18 Hz); 3,39 (s, 3H); 3,19 (s, 2H); 2,72 (t, 1H, J=8,7 Hz); 0,76 (s, 3H); 0,70 (s, 3H).

Ejemplo 2

Comprimido matricial hidrofílico que comprende 3-hidroxi-3-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5-pregnan-20-ona

3-Hidroxi-3-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5-pregnan-20-ona	30 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	30 mg
Lactosa secada por pulverización	88,9 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,15 mg
Estearato de magnesio	1 mg
Total	150 mg

Mezcle el dióxido de silicio coloidal y una fracción de la lactosa. Filtre la mezcla. Agregue 3-hidroxi-3-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5-pregnan-20-ona, hidroxipropilmetilcelulosa y el resto de la lactosa a la mezcla y mezcle. Agregue el estearato de magnesio y mezcle. Comprima la mezcla final a un peso especificado de 150 mg.

Ejemplo 3

Multiparticulados Encapsulados Extruidos por Fusión (MEMs) que comprenden 3-hidroxi-3-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5-pregnan-20-ona-3-Hidroxi-3-metoximetil-1-(1'-imidazolil)-

5-pregnan-20-ona	30 mg
Eudragit RLPO	50 mg
Eudragit RSPO	132 mg
Alcohol estearílico	28 mg
Behenato de glicerilo	10 mg
Total	250 mg

Tamaño #1 cubierta capsular de Gelatina Dura.

Mezcle 3-hidroxi-3-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5-pregnan-20-ona, Eudragit RSPO, Eudragit RLPO, alcohol estearílico y behenato de glicerilo. Extruya usando un extrusor por fusión con calor en hebras de aproximadamente 1 mm de diámetro y corte las hebras en un largo de aproximadamente 1 mm para crear los MEMs. Encapsule los MEMs en cápsulas de gelatina dura a un peso de llenado especificado de 250 mg.

20
20

Ejemplo 4

Comprimido matricial hidrofóbico que comprende 3β-hidroxi-3β-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5β-pregnan-20-ona	
3β-Hidroxi-3β-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5β-pregnan-20-ona	
5β-pregnan-20-ona	30 mg
Lactosa secada por pulverización	70 mg
Hidroxietilcelulosa	10 mg
Alcohol Cetostearílico	25 mg
Talco	3 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Total	140 mg

Realice la granulación húmeda con 3β-hidroxi-3β-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5β-pregnan-20-ona, lactosa y alcohol cetoestearílico usando la hidroxietilcelulosa como un aglutinante. Mezcle la granulación seca y filtrada con el talco. Agregue el estearato de magnesio y mezcle. Agregue el estearato de magnesio y mezcle. Comprima a un peso especificado de 140 mg.

Ejemplo 5

Comprimido por Granulación Extruida por Fusión (MEG) que comprende 3β-hidroxi-3β-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5β-pregnan-20-ona-3β-Hidroxi-3β-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5β-pregnan-20-ona	
3β-Hidroxi-3β-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5β-pregnan-20-ona	30 mg
Alcohol Estearílico	20 mg
Behenato de Glicerilo	10 mg
Fosfato de Calcio Dibásico	29 mg
Celulosa Microcristalina	30 mg
Estearato de magnesio	1 mg
Total	120 mg

Mezcle 3β-hidroxi-3β-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5β-pregnan-20-ona, alcohol estearílico, behenato de glicerilo y aproximadamente la mitad del fosfato de calcio dibásico. Extruya la mezcla en hebras de varios mm de diámetro, a una temperatura suficiente para fundir el alcohol estearílico y el behenato de glicerilo. Corte las hebras en largos de varios mm. Muela las secciones resultantes del extruido usando un molino de alta velocidad. Mezcle el extruido molido con el resto de fosfato de calcio dibásico y la celulosa microcristalina. Agruegue el estearato de magnesio y mezcle. Comprima a un peso objetivo de 120 mg.

al
X

Ejemplo 6

Perlas de liberación controlada que comprenden 3-hidroxi-3-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5-pregnan-20-ona

Fórmula	Ingredientes	Cant./Unidad (mg)	Cant./Lote(g)
Paso 1. Capas de droga	3-Hidroxi- 3-metoximetil- 21-(1'-imidazolil)- 5-pregnan-20- ona	30,0	112,5
	Perlas Nu Pariel	150,0	562,5
	Opadry Transparente	1,5	5,6
	Agua	qs	563 mL
Paso 2. Recubrimiento entérico	Eudragit L30D-55 (sólidos)	20	75
	Citrato de Trietilo	4	15
	Talco	4,5	16,9
	Agua	qs	240mL
Total		210 mg	787,5 g

Paso 1. Disuelva 3-hidroxi-3-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5-pregnan-20-ona en 563 mL de agua en un matraz usando un mezclador. Luego, disuelva el Opadry Transparente en esta solución. En un lecho fluidizado de 1 kg, pulverice la solución anterior sobre las perlas NuPariel alrededor de 10 mL/minuto a una temperatura de entrada de alrededor de 40°C.

Paso 2. Disperse el Trietilcitrato y el talco en el agua, luego agregue la dispersión Eudragit L30D usando un mezclador. Cuando estén dispersos, pulverice esta dispersión en las perlas cargadas con la droga del Paso 1 en un lecho fluidizado de 1 kg alrededor de 10 ml/minuto a la temperatura de entrada de alrededor de 40°C.

22
22

- 19 -
Ejemplo 7

Para determinar el efecto total y los parámetros farmacocinéticos de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, se ha realizado un estudio controlado por placebo, doble ciego, randomizado, de dosis única en escalada en pacientes hombres sanos. La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención ha sido administrada como una suspensión oral.

La secuencia en escalada de dosis inicial prevista es: 1, 3, 10, 30, 100, 300, 600 y 1000 mg. Además, se ha probado una dosis de 60 mg del agente activo.

Población para la prueba, Criterios de Inclusión y Exclusión

Un número total de hasta 72 pacientes en grupos de 6 pacientes fueron enrolados en el estudio clínico fase en Estados Unidos.

Los participantes del estudio se seleccionaron de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión enumerados a continuación. En general, los pacientes apropiados para el presente estudio son pacientes hombres sanos, con una edad en el rango de 21 a 45 años quienes revelaron antecedentes normales del sueño.

En particular, los pacientes se seleccionaron de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión:

Pacientes hombre de 21 a 45 años de edad..

- Con peso corporal que varía desde 40 hasta 100 kg y un Índice de Masa Corporal (BMI) $<30 \text{ kg/m}^2$.
- Quienes sean sanos según lo determinado por los antecedentes médicos normales, exámenes físicos, signos vitales, exámenes de laboratorio, electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones y ECG ambulatorio usando un monitor Holter por un periodo de 24 horas.
- Quienes duerman 6,5-8,5 horas durante la noche en los 30 días previos a la randomización. La rutina de sueño durante la noche es entre 9:30 PM y 12:00 AM por un mínimo de una semana previo al ingreso al estudio.

- Quienes firmen un consentimiento informado previo al comienzo de los procedimientos específicos del protocolo.

Los pacientes que fueron excluidos del presente estudio fueron aquellos:

- Con cualquier antecedente de anormalidad del sueño clínicamente significativo durante los últimos 6 meses.
- Con cualquier irregularidad del sueño significativo en los 30 días previos a la randomización incluyendo el trabajo de noche o por turnos.
- Quienes viajen a través de ≥ 3 zonas horarias en los 30 días previos a la randomización.
-
- Con saturación de oxígeno (SpO_2) $< 94\%$ según lo medido por oximetría de pulso.
- Quienes duerman siestas rutinarias durante el día (≥ 15 minutos) en los 30 días previos a la randomización.
- Con cualquier antecedente de hipersensibilidad a los psicotrópicos, o fármacos hipnóticos.
- Con cualquier antecedente de desórdenes psiquiátricos como psicosis, desorden obsesivo-compulsivo, depresión mayor o desórdenes de ansiedad/pánico.
- Con antecedentes o cualquier condición actual que podría interferir con la absorción, distribución, metabolismo o excreción de droga.
- Quienes usen cualquier inductor del sueño o hipnótico, incluyendo la melatonina, dentro de los 30 días previos a la randomización.
- Con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.
- Con antecedentes de convulsiones o traumatismo encéfalo craneano cerrado en el último año.
- Con antecedentes de tabaquismo o uso de productos que contienen nicotina dentro de los últimos tres meses.

- 21 -

- Quienes consuman bebidas alcohólicas dentro de cuarenta y ocho (48) horas previo a la randomización.
- Quienes consuman habitualmente ≥ 5 tasas de té, café o bebidas gaseosas diariamente en los 30 días previos a la randomización.
- Quienes consuman alimentos o bebidas que contienen cafeína durante los 3 días antes de la administración de la dosis.
- Con cualquier enfermedad clínicamente significativa durante los 30 días previo a la randomización.
- Quienes usen cualquier medicamento, incluyendo prescripciones sin receta médica y vitaminas y/o suplementos minerales que excedan en 300% los Valores Diarios, jugo de uva y Hierba de San Juan durante los siete (7) días previos a la randomización..
- Quienes rehúsen abstenerse de ingerir alimentos diez (10) horas antes de la administración de la dosis y cuatro (4) horas luego de la administración del fármaco de estudio y rehúsen abstenerse de alimentos o bebidas que contengan alcohol, cafeína o xantina por el periodo total del estudio.
- Quienes hayan participado en un estudio clínico en los 30 días previos a la randomización.
- Quienes hayan donado sangre o productos sanguíneos en los 30 días previos a la randomización.
- Quienes tengan resultados positivos de exámenes de drogas en la sangre, cotinina en la orina, alcohol en la sangre, HBsAg, HBsAb (a menos que el paciente haya sido vacunado), anti-HCV o anti-HIV.
- Con una latencia de sueño de >30 minutos o eficiencia del sueño de $<85\%$ o $>95\%$, según se indica por el registro del sueño desde el Día -7 hasta el Día -1, o mediante la actigrafía en la noche del Día - 1 (primera noche después de registrarse).

Se permiten desviaciones menores desde los criterios de inclusión y exclusión solamente mediante el permiso especial del monitor médico del Patrocinante previo al ingreso del paciente al estudio.

Diseño del Estudio:

El estudio está diseñado como un estudio controlado por placebo, doble ciego, de dosis única en escalada en pacientes masculinos adultos sanos.

El estudio se llevará a cabo en cohortes de 6 pacientes, 4 de los cuales serán randomizados para recibir el fármaco activo y 2 de los cuales recibirán placebo. Pueden ser estudiados hasta 12 grupos.

La secuencia en escalada de la dosis inicial prevista es: 1, 3, 10, 30, 100, 300, 600 y 1000 mg. Esta secuencia puede ser cambiada, si así se indica, en base a los siguientes principios:

1) Un grupo adicional de pacientes a un nivel de dosis previa puede estudiarse para aumentar la observación clínica; 2) Reducir la razón de escalada para un cohorte posterior, incluyendo el estudio de una dosis menor que la dosis máxima precedente; y 3) Se puede administrar un nivel de dosis con alimentos (por ejemplo, una comida rica en grasas) para determinar la influencia de los alimentos en la biodisponibilidad. Cuando se administra con alimentos, la dosis no será mayor que 1/10 de la dosis administrada previamente y bien tolerada en condiciones de ayuno. Los criterios para el aumento en escala de la dosis son seguridad, tolerabilidad y datos farmacocinéticos disponibles luego de la administración del fármaco de estudio a cada cohorte.

El aumento en escala de la dosis continuará hasta que se encuentre la toxicidad que limita la dosis o hasta que se alcance la dosis máxima.

Básicamente el estudio está diseñado en las siguientes fases:

- Selección
- Periodo de Nivel Basal
- Periodo de Tratamiento

El periodo de selección puede durar hasta 28 días previos a la randomización. Durante este periodo, se evaluará a los pacientes para determinar la elegibilidad para el estudio y mantener un registro de sueño por 6 noches consecutiva previo a la admisión a la unidad del estudio.

Las siguientes evaluaciones se llevarán a cabo en el Periodo de Selección después que el paciente firme el consentimiento informado en o previo al Día -7.

- Antecedentes Médicos
- Exámen Físico
- Signos vitales
- Saturación de oxígeno medido por oximetría de pulso en el dedo
- Evaluaciones de laboratorio
- ECG convencional de 12 derivaciones
- ECG de 24 hr con un monitor Holter o un Grabador Digital H-12

Criterios de inclusión y exclusión

Durante el periodo de 24 hr cuando los pacientes están usando el Holter o el Grabador Digital H-12, se les restringe las actividades o ejercicios físicos vigorosos.

Las evaluaciones de laboratorio mencionadas anteriormente incluyen: Hematología, química sérica, pruebas de función hepática, serología para HB_sAg, HB_sAb, anti-HCV y anti-HIV, urianálisis, alcohol en la sangre, y examen de cotinina/droga en la orina.

Se realizará una evaluación preliminar para la elegibilidad del paciente en base a los criterios de inclusión y los exámenes especificados anteriormente.

El Periodo de Nivel Basal se extiende desde el registro en la noche del Día -2 hasta inmediatamente antes de la primera medición previo a la dosis en el Día 1. Durante este periodo, los pacientes permanecerán en las instalaciones para el estudio y serán evaluados de nuevo para determinar su elegibilidad a través de los antecedentes médicos actualizados, examen físico, signos vitales, oximetría de pulso, pruebas de laboratorio, evaluación de drogas, ECG de 24 hrs, EEG de 24 hr, actigrafía durante la noche, y CCT (Prueba Cognitiva Computarizada) y SSS (Stanford Sleepiness Scale) training. Su registro de sueño desde el Día -1 se completará y se revisará en la mañana del Día 1. Los pacientes que cumplan con los criterios de ingreso serán randomizados al término del Periodo de Nivel Basal.

El periodo de Nivel Basal comenzará con la admisión a la unidad del estudio en la noche del Día -2 y terminará inmediatamente antes de la primera medición previo a la dosis en el Día 1.

Los pacientes serán admitidos a la unidad del estudio en el Día -2 y serán recluidos en la instalación hasta el Día 3 (4 noches y 5 días). Las comidas y meriendas serán

27
28

- 24 -

proporcionadas por el centro de estudio. No se permite a los pacientes traer alimentos o bebidas a las instalaciones del estudio. Durante toda la estadía, no se permitirá uvas, jugo de uva o comidas o bebidas que contengan alcohol, cafeína o xantina (incluyendo chocolate). No se permitirá fumar o medicamentos diferentes al fármaco del estudio, incluyendo medicamentos sin prescripción médica y

medicamentos herbarios como la Hierba de San Juan. Si se usa cualquier medicamento durante el periodo de nivel basal, incluso para tratar un evento adverso, el paciente discontinuará el estudio.

Los signos vitales y SpO₂ a nivel basal se medirán en posición supina en aproximadamente -24, -23,75; -23,5; -23, -22,5; -22, -21, -20, -19, -18, -16, -14 y -12 hrs previo a la dosis después que los pacientes hayan descansado en una posición supina por 3 minutos.

Adicionalmente, se realizarán ECGs convencionales de 12 derivaciones y EEG con SpO₂.

Se realizarán pruebas de alcohol en la sangre, drogas/cotina en la orina y pruebas de laboratorio (hematología, química sérica, pruebas de función hepática y urianálisis, etc.). El registro de sueño del paciente por los últimos 6 días se revisará para determinar la elegibilidad.

El periodo de tratamiento tendrá una duración de hasta 5 días. En la mañana del día de la administración de la dosis, los pacientes serán randomizados para recibir una dosis oral ya sea del fármaco activo del estudio o placebo. Se monitoreará de cerca a los pacientes por seguridad y se les realizarán pruebas usando diversas mediciones farmacocinéticas durante esta fase, por ejemplo, se recolectarán muestra de orina y sangre para determinar la concentración del agente activo y sus metabolitos.

La fase Doble Ciego comienza con la recolección de la primera medición previo a la dosis en el Día 1 y continúa hasta el Término del Estudio en el Día 5.

Se realizarán mediciones de signos vitales previo a la dosis, oximetría de pulso y ECG en el orden señalado anteriormente dentro de los 30 minutos previos a la administración de la dosis. Además, se recolectarán muestras de sangre y pruebas de laboratorio previo a la dosis (hematología, química sérica, pruebas de función hepática y urianálisis) después que se hayan medido los signos vitales, SpO₂ y ECG.

Posteriormente, se realizarán las pruebas SSS (Escala de Somnolencia de Stanford) y CCT (Pruebas Cognitivas Computarizadas) previo a la administración de la dosis después de la extracción de la muestra sanguínea previo a la dosis. Primero se realizará la prueba SSS, luego la prueba CCT se realizará en la siguiente secuencia: Tiempo de Reacción Simple, Tiempo de Reacción de Elección y Prueba de Vigilancia de Dígitos.

20
28

Después de la administración, se medirán los signos vitales y SpO₂ a 0,25; 0,5; 1,0; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 24; 30; 36; 48; 60; 72; 84 hrs después de la administración de la dosis y al Término del Estudio, que es 96 h después de la administración de las dosis.

Las muestras farmacocinéticas se analizarán después de cada cohorte para examinar el grado de exposición al fármaco. Las muestras de sangre se extraerán para la determinación del agente activo, sus metabolitos y sustancias relacionadas en los siguientes momentos: 0,25; 0,5; 1,0; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 24; 30; 36; 48; 60; 72, 84 hr después de la administración de la dosis y al Término del Estudio. Se pueden realizar hasta 5 muestreos de sangre adicionales posteriores a la administración de la dosis y/o el tiempo de las extracciones para parámetros farmacocinéticos puede cambiar, si así se indica, después del análisis de muestras de sangre de cohorte(s) previos. Las muestras se extraerán después que se hayan obtenido los signos vitales, oximetría de pulso y ECG.

Las muestras farmacocinéticas se han tomado desde la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención que comprenden 1 mg, 3 mg, 10 mg, 30 mg y 60 mg de 3- β -hidroxi-3-metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5-pregnan-20-ona. En la Tabla II se proporciona la concentración plasmática promedio de los pacientes analizados.

Tabla II

Tiempo (h)	Composición de 1 mg	Composición de 3 mg	Composición de 10 mg	Composición de 30 mg	Composición de 60 mg
0	0	0	0	0	0
0,25	0	0	0	0,26625	0,6355
0,5	0,02525	0,17275	2,447625	9,185	65,435
1	0,463	3,04025	20,22625	82,2	250,125
1,5	0,69675	3,8775	26,2125	111	267
2	0,97825	5,2975	25,375	106,1	251,5
3	1,1315	5,2625	21,9875	94,4	243,75
4	1,2125	4,7125	17,8	84,35	210,75
5	1,125	4,325	15,19875	70,375	176,25
6	1,12	3,58	13,5175	63,575	153

29
28

8	0,93075	2,925	10,2675	48,55	115,675
10	0,807	2,195	7,875	39	85,8
12	0,667	1,687	6,205	29,55	68,25
24	0,3755	0,90475	2,405	7,585	20,225
30	0,2835	0,53375	1,248625	9,445	12,625
36	0,2155	0,34175	1,21175	4,1225	7,25
48	0,119	0,155	0,685	2,145	3,2875
60	0	0,0545	0,3655	1,04125	1,4215
72	0	0,03225	0,198875	0,62375	0,7625
84	0	0	0,105	0,32025	0,417
96	0	0	0,022625	0,08175	0,21375

Adicionalmente, se realizarán pruebas de laboratorio I (hematología, química sérica, pruebas de función hepática y urianálisis) 24 y 48 horas después de la administración de la dosis y al Término del Estudio.

La evaluación farmacodinámica usando pruebas SSS y CCT se realizarán (en el mismo orden que el previo a la administración de la dosis) a 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10 y 12 hr posterior a la administración de la dosis, después de los signos vitales, evaluación de oximetría de pulso y extracción de muestra farmacocinética. Se realizará una prueba SSS previo a la prueba CCT.

Durante el estudio, las comidas se proporcionarán en horarios predeterminados y, si es necesario, el Investigador puede decidir que un paciente se salte cierta(s) comida(s) dependiendo del grado de sedación en el momento de dicha comida.

Los pacientes pueden dejar la instalación después que se completen los procedimientos de 48 horas y regresar a la instalación para procedimientos posteriores (mediciones de los signos vitales y extracciones de sangre) en momentos específicos. Se les puede solicitar a los pacientes que permanezcan en el sitio del

30
70

estudio de acuerdo con el criterio del Investigador debido a cualquier evento adverso u otra razón relacionada con la seguridad.

Las evaluaciones del Término del Estudio se realizarán 96 hrs posterior a la administración de la dosis a al momento de la discontinuación anticipada del estudio. Lo anterior incluirá signos vitales (presiones arteriales, pulso, frecuencia respiratoria y temperatura), oximetría de pulso, examen físico, ECG, pruebas de laboratorio (hematología, química sérica, pruebas de función hepática y urianálisis) y muestreo de sangre para estudio farmacocinético.

Habiendo descrito esta invención en su totalidad, aquellos con conocimientos en el arte entenderán que lo mismo puede llevarse a cabo dentro de una amplia y equivalente gama de condiciones, formulaciones y otros parámetros sin afectar el ámbito de la invención o cualquier modalidad de la misma. Todas las patentes y publicaciones citadas en la presente se incorporan en su totalidad por referencia.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende 3 β -hidroxi-3 α -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, CARACTERIZADA porque la composición proporciona niveles plasmáticos en estado estacionario de 3 β -hidroxi-3 α -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona en un rango desde alrededor de 5 ng/mL hasta alrededor de 500 ng/mL.

2. La composición farmacéutica según la Reivindicación 1, CARACTERIZADA porque la composición proporciona niveles plasmáticos en estado estacionario de 3 β -hidroxi-3 α -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona en un rango desde alrededor de 50 ng/mL hasta alrededor de 500 ng/mL, desde alrededor de 50 ng/mL hasta alrededor de 400 ng/mL, desde alrededor de 50 ng/mL hasta alrededor de 325 ng/mL, desde alrededor de 50 ng/mL hasta alrededor de 100 ng/mL o desde alrededor de 100 ng/mL hasta alrededor de 250 ng/mL.

3. La composición farmacéutica según la Reivindicación 1, CARACTERIZADA porque la composición proporciona niveles plasmáticos en estado estacionario de 3 β -hidroxi-3 α -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona en un rango desde alrededor de 50 ng/mL hasta alrededor de 250 ng/mL.

4. La composición farmacéutica según la Reivindicación 3, CARACTERIZADA porque la composición farmacéutica comprende desde alrededor de 20 mg hasta alrededor de 40 mg, preferentemente, alrededor de 30 mg de 3 β -hidroxi-3 α -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona.

5. La composición farmacéutica según la Reivindicación 1, CARACTERIZADA porque la composición farmacéutica es apropiada para la administración oral.

6. La composición farmacéutica según la Reivindicación 1, CARACTERIZADA porque la composición proporciona niveles plasmáticos en estado estacionario de 3 β -hidroxi-3 α -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona por una duración desde alrededor de 12 h hasta alrededor de 24 h luego de la administración.

7. La composición farmacéutica según la Reivindicación 3, CARACTERIZADA porque la composición farmacéutica tiene la forma de un comprimido matricial hidrofílico, multiparticulados extruidos por fusión encapsulados, un comprimido matricial hidrofóbico, granulación extruida por fusión y perlas controladas.

32
32

- 29 -

8. Un método para tratar un paciente con necesidad de tratamiento para el desorden de ansiedad generalizada, ataques de pánico, desorden obsesivo-compulsivo, desorden de estrés postraumático, desorden de ansiedad social, depresión, adicción y/o dependencia del alcohol, tensión premenstrual, síndrome premenstrual o desorden disfórico premenstrual, que comprende administrar a dicho paciente la composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 1-7.

9. El uso de una composición farmacéutica según cualquiera de las Reivindicaciones 1-7 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de desorden de ansiedad generalizada, ataques de pánico, desorden obsesivo-compulsivo, desorden de estrés postraumático, desorden de ansiedad social, depresión, adicción y/o dependencia del alcohol, tensión premenstrual, síndrome premenstrual o desorden disfórico premenstrual.

10. El uso de una composición farmacéutica en la producción de un medicamento, según se describe e ilustra sustancialmente en la presente.

11. Una composición farmacéutica, según se describe e ilustra sustancialmente en la presente.

12. Un método para tratar un paciente necesitado, según se describe e ilustra sustancialmente en la presente.

33
33

RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas del esteroide neuroactivo 3 β -hidroxi-3 α -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, con propiedades necesarias para usarse en el tratamiento de los desórdenes del estado de ánimo y similares. Las composiciones farmacéuticas proporcionan niveles plasmáticos terapéuticos sostenidos de 3 β -hidroxi-3 α -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona. La presente invención se refiere además a métodos para tratar estos desórdenes al administrar las composiciones farmacéuticas.

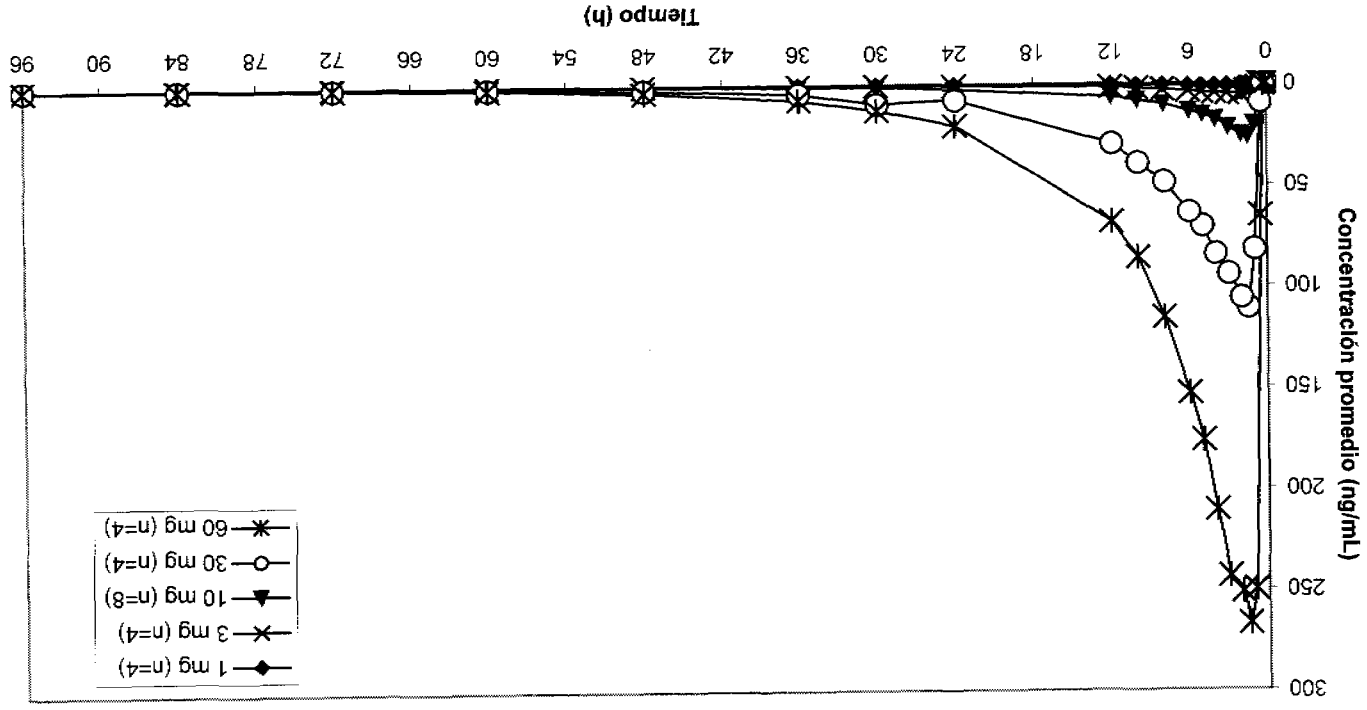


Figura 1

31

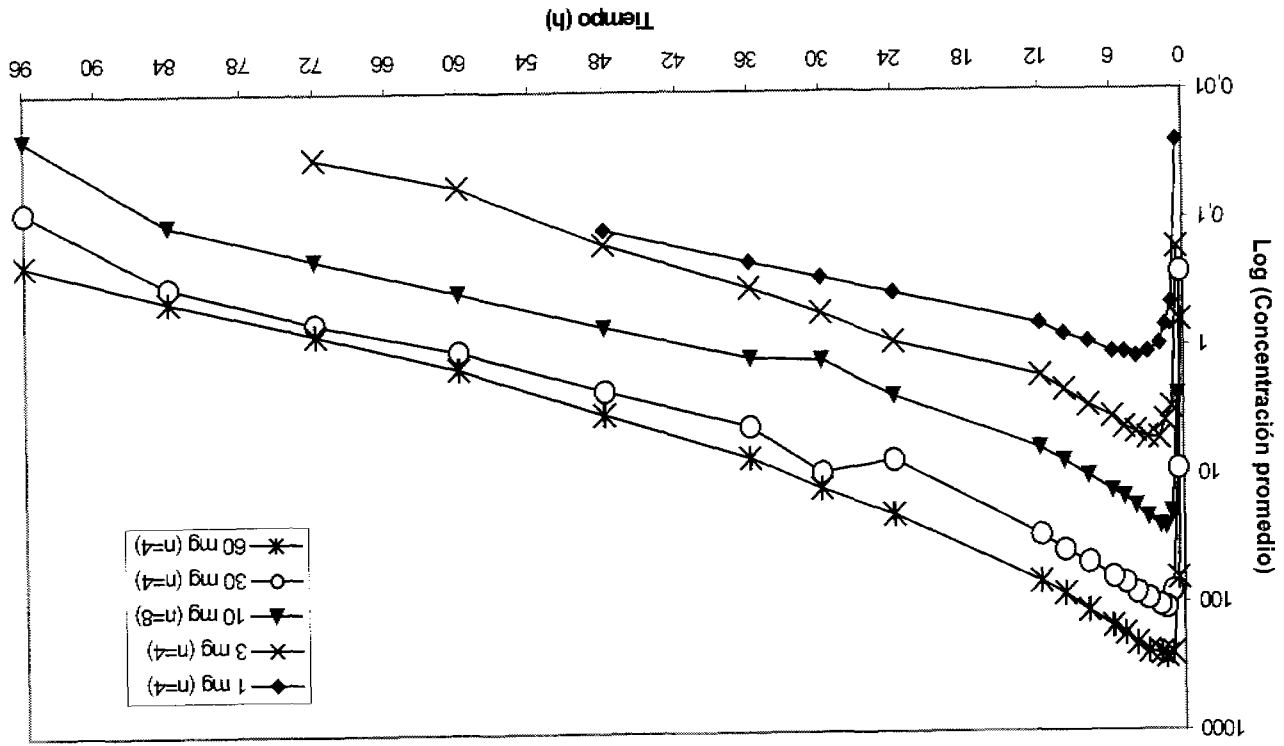


Figura 2

53

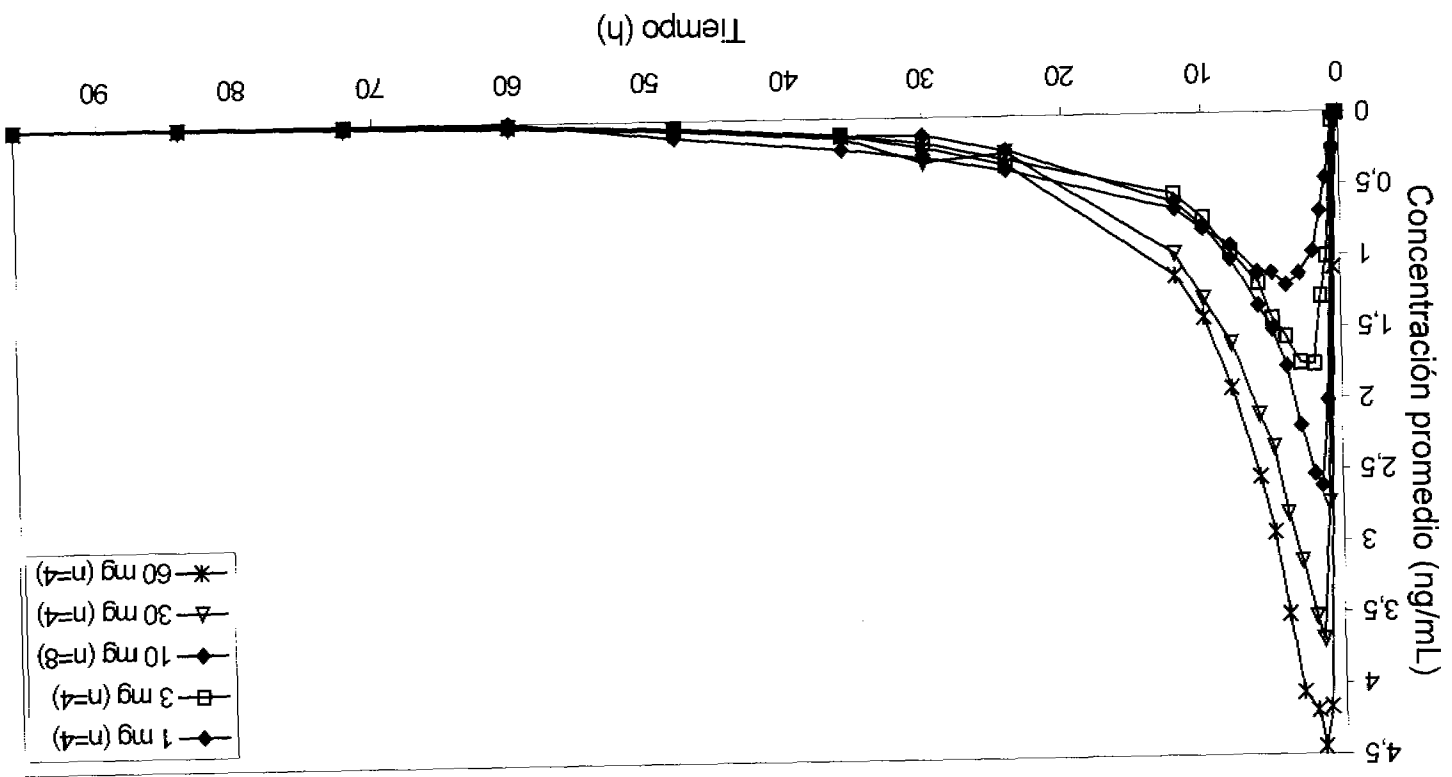


Figura 3

92

37
31

Reivindicaciones Modificadas

1. Composición farmacéutica que comprende 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, CARACTERIZADA porque la composición proporciona niveles plasmáticos en estado estacionario de 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona en una rango desde alrededor de 5 ng/mL hasta alrededor de 500 ng/mL. ✕
2. La composición farmacéutica según la Reivindicación 1, CARACTERIZADA porque la composición proporciona niveles plasmáticos en estado estacionario de 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona en un rango desde alrededor de 50 ng/mL hasta alrededor de 500 ng/mL, desde alrededor de 50 ng/mL hasta alrededor de 400 ng/mL, desde alrededor de 50 ng/mL hasta alrededor de 325 ng/mL, desde alrededor de 50 ng/mL hasta alrededor de 100 ng/mL o desde alrededor de 100 ng/mL hasta alrededor de 250 ng/mL.
3. La composición farmacéutica según la Reivindicación 1, CARACTERIZADA porque proporciona niveles plasmáticos en estado estacionario de 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona en un rango desde alrededor de 50 ng/mL hasta alrededor de 250 ng/mL.
4. La composición farmacéutica según la Reivindicación 3, CARACTERIZADA porque la composición farmacéutica comprende desde alrededor de 20 mg hasta alrededor de 40 mg, preferentemente alrededor de 30 mg de 3 α -hidroxi-3 β -metoximetil-21-(1'imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona.

5. La composición farmacéutica según la Reivindicación 1, CARACTERIZADA porque la composición farmacéutica es apropiada para la administración oral.
6. La composición farmacéutica según la Reivindicación 1, CARACTERIZADA porque la composición proporciona los niveles plasmáticos en estado estacionario de 3α -hidroxi- 3β -metoximetil-21-(1'imidazolil)- 5α -pregnan-20-ona por una duración desde alrededor de 12 h hasta alrededor de 24 h luego de la administración.
7. La composición farmacéutica según la Reivindicación 3, CARACTERIZADA porque la composición farmacéutica tiene la forma de un comprimido matricial hidrofílico, multiparticulados extruidos por fusión encapsulados, un comprimido matricial hidrofóbico, granulación extruida por fusión o perlas controladas. ✕
8. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-7, en la preparación de un medicamento para el tratamiento del desorden de ansiedad generalizada, ataques de pánico, desorden obsesivo-compulsivo, desorden de estrés postraumático, desorden de ansiedad social, depresión, adicción o dependencia del alcohol, tensión premenstrual, síndrome premenstrual o desorden disfórico premenstrual.
9. Una composición farmacéutica, en la producción de un medicamento según se describe e ilustra sustancialmente en la presente.
10. Una composición farmacéutica, según se describe e ilustra sustancialmente en la presente.

EXTRACTO PARA LA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

.(21) No. SOLICITUD .(51) INT.CL: A61K 31/58

.(22) FECHA DE PRESENTACION .(71) SOLICITANTE:
EURO-CELTIQUE S.A.

.(30) PRIORIDAD

.(31) No. DE SOLICITUD 60/688,905 .(72) INVENTOR(ES):
Richard M. WOODWARD

.(32) FECHA DE PRESENTACION Junio 09, 2005

.(33) PAIS E.U.A. .(74) APODERADO:
LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON

.(54) TITULO: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE UN ESTEROIDE NEUROACTIVO
Y MÉTODOS PARA EL USO DEL MISMO

.(57) RESUMEN

1. Composición farmacéutica que comprende 3α -hidroxi- 3β -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, CARACTERIZADA porque la composición proporciona niveles plasmáticos en estado estacionario de 3α -hidroxi- 3α -metoximetil-21-(1'-imidazolil)-5 α -pregnan-20-ona en una rango desde alrededor de 5 ng/mL hasta alrededor de 500 ng/mL.

8. Un método para tratar un paciente con necesidad de tratamiento para el desorden de ansiedad generalizada, ataques de pánico, desorden obsesivo-compulsivo, desorden de estrés postraumático, desorden de ansiedad social, depresión, adicción o dependencia del alcohol, tensión premenstrual, síndrome premenstrual o desorden disfórico premenstrual, que comprende administrar a dicho paciente la composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 1-7.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

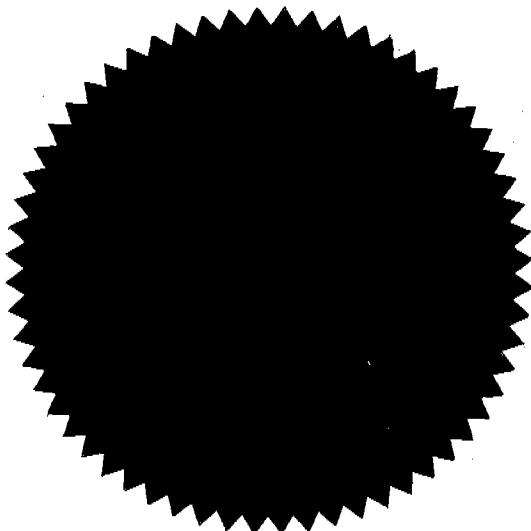
1. Country: United Kingdom in respect of Bermuda

This Public Document

2. Has been signed by Jonathan L. Evans
3. Acting in the capacity of Notary Public
4. Bears the seal/stamp JONATHAN L. EVANS, NOTARY PUBLIC, BERMUDA

Certified

5. At Bermuda
6. On December 6, 2004
7. By the Governor and Commander-in-Chief of the Bermudas or Somers Islands or any member of his staff, signing on his behalf and using his official seal.
8. Number: 4359
9. Seal
10. Signature:



Roseanne L. Smith
For Governor and
Commander-in-Chief

Como Notario Veintiseis del Quince
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia.

17 DIC 2007

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

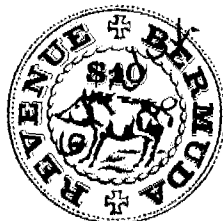
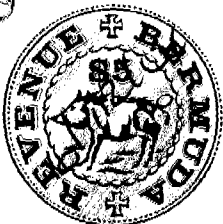
41
X

NOTARIAL CERTIFICATE

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

I, JONATHAN LAND EVANS
of the City of Hamilton in the Islands of Bermuda, a Notary Public duly
commissioned and qualified in and for the Islands of Bermuda, DO HEREBY
CERTIFY AND DECLARE that the signature "D. Docherty" appearing on the
Power of Attorney attached hereto is the signature and handwriting of the said
Douglas Docherty to me known to be a Director of Euro-Celtique S.A. a Company
formed under the laws of Luxembourg having its address at 122 Boulevard de la
Petrusse, L-2330 Luxembourg.

IN TESTIMONY WHEREOF
I, the said Notary Public, have
hereto set my hand and
Official Notarial Seal this
6th day of December, 2004.



[Handwritten signature]

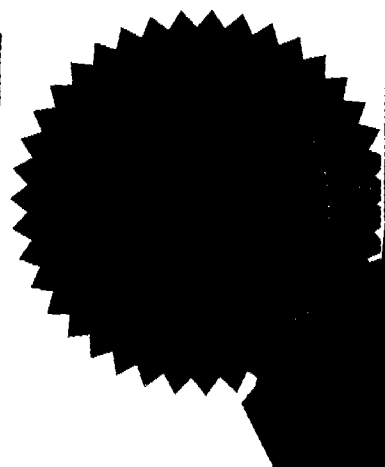
NOTARY PUBLIC

JONATHAN LAND EVANS
NOTARY PUBLIC
22 VICTORIA STREET
HAMILTON
BERMUDA

Como Notario Veinticuatro del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
es verdadera con original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia.

17 DIC 2007

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTICUATRO



Castillo Grau & Associates

LAW OFFICES
P.O. BOX 251473
BOGOTA, COLOMBIA

FOR PATENTS AND TRADE MARKS IN
COLOMBIA

PODER GENERAL

GENERAL POWER OF ATTORNEY

1 Applicant's name

2 Applicant's Address

3 Leave blank

4 Date

Applicant's signature

The applicant's signature must be attested by a Notary Public through the NOTARIAL CERTIFICATE: in the "(Individual)", when the signer is a natural person; and in the "(Corporations)", when is a legal one. The Notary's signature must then be legalized by a Colombian Consular Officer.

La firma del solicitante debe ser atestada por un Notario Público por medio de la DECLARACION NOTARIAL: en la "(Individual)", cuando el firmante es una persona natural; y en la de "(Sociedades)", cuando es una persona jurídica. La firma del Notario deberá ser legalizada por el Consulado Colombiano.

(1)
.....
domiciliado en (2)

nombra al Dr. (3) Germán Castillo Grau y o
Adriana Castillo Gibsone y o Luis Felipe Castillo
Gibsone

..... Con oficinas en la
Carrera 13 N° 37-43 Piso 12 en Bogotá, Colombia
como sus representantes con poder especial
amplio y suficiente, para recabar de las ofi-
nas y autoridades Colombianas, administrati-
vas, judiciales o de policía, en primera o se-
gunda instancia, la obtención de Patentes de
Invención, Registro de Marcas, de Modelos y
de Dibujos Industriales, de Nombres Comer-
ciales y Ensenas, lo mismo que trasposos, ex-
tensiones, renovaciones, cambios de nombre,
registro de licencias de explotación y registro
de licencias de uso referentes a tales actuacio-
nes, a cuyo efecto les faculta para dar ante
dichas autoridades todos los pasos necesari-
os al objeto indicado, elevar solicitudes, for-
mular descripciones, enmiendas, protestas,
declaraciones, apelaciones y reclamos, solici-
tar la aplicación de medidas cautelares, acep-
tar en nuestro nombre y representación la Ce-
sión de derechos de invención y de patente
de invención que se nos haga por cualquier
persona, abonar todos los impuestos, cuotas
y pagos determinados por la ley, recibir todos
los documentos y valores dando el descargo
respectivo, llenar cualesquiera otros requisi-
tos, desistir y tomar en fin todas las medidas
que creyeren conducentes al resguardo de
nuestros intereses y en caso de presentarse
oposiciones para que intervengan como de-
mandantes o como demandados, con todas
las demás facultades legales necesarias. Este
poder comprende además las facultades de
recibir, desistir, transigir, comprometer, susti-
tuir, revocar sustituciones, recibir notificación-
es y nombrar apoderados judiciales o extra-
judiciales.

Dado y firmado en (4)

(5) X
.....

Corporate Seal to be affixed Douglas Docherty
Director

(1) EURO-CELTIQUE S.A.
.....
domiciled in (2)
122 Boulevard de la Petrusse
L-2300, Luxembourg

hereby appoint Dr. (3) Germán Castillo Grau
and or Adriana Castillo Gibsone and/or Luis Felipe
Castillo Gibsone

..... With
offices at Carrera 13 N° 37-43 Piso 12 in Bogotá
Colombia as our representatives with special,
ample and sufficient power to obtain from the
offices and Colombian authorities, adminis-
trative, judicial and police, in first or in second
instance, Privileged Patents of Invention, Re-
gistration of Trade Marks, of Models and In-
dustrial Drawings, of Commercial Names and
ensigns, as well as assignments, extensions,
renewals, changes of name, registration of
licences of exploitation and of licences of use
referring to said actions, who are empowered
to take before said authorities all of the neces-
sary steps for the purposes indicated, to file
applications, to formulate descriptions, cor-
rections, protests, declarations, appeals and
claims, apply for precautionary measures, to
accept on our behalf and representation the
assignment of rights of invention and titles of
invention that may be done to us by any per-
son, to pay all taxes, quotas and payments
prescribed by law, to receive all the docu-
ments and proceeds giving the respective ac-
quittance or receipt; to fulfill any other requi-
sites to desist and take in fact any other measu-
res that may be deemed conducive to the sa-
feguard of our interests, and in case opposi-
tions are presented to intervene as complai-
nant and defendant, with all necessary legal
faculties. This power of attorney includes the
faculties to receive, desist, compromise, tran-
sact substitute it in all or in part, to revoke
substitutions, to receive notifications and to
appoint extra-judicial or judicial attorneys.

Given and signed in (4) November 22, 2004

HAMILTON BERMUDEZ

Como Notario Veintiseis del Circuito de
Bogotá, hago constar que este copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia.

17 DIC 2007

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

La declaración Notarial a la vuelta.
Notarial acknowledgement on other side.

43
43
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-137502-00000-0000

Fecha: 2007-12-28 17:23:23 Dep: 2020 NULC/CLACIONE
Tra: 11 PATENTELIYI LVS: 378 FASE NACIONAL
Act: 411 PRESENTACION p. 135: 42



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Claudio M. Nueva Cortes
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13, No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

44
44

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CASTILLO GIBSON LUIS FELIPE
Apoderado(a) y/o Representante de
EURO CELTIQUE S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	7 137502
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/005574
	Fecha inicio fase nacional	09/01/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2327

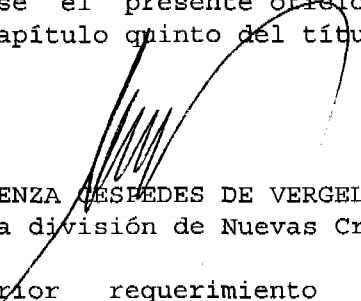
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. No se aceptan las modificaciones presentadas, porque no corresponden a modificaciones efectuadas en la fase internacional (Art 19 y 34 del PCT) estas podrán presentarse una vez haya entrado en fase nacional, cancelando la tasa correspondiente.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 15 FEB. 2008
adpa11