



DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMBINACIONES QUE COMPRENDEN BREXPIPAZOL O UNA SAL DEL MISMO
Y UN SEGUNDO FARMACO PARA USO EN EL TRATAMIENTO DE UN
TRASTORNO DEL SNC

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO TOKYO, JAPON

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-261085- -00000-0000 Fecha: 2013-11-05 16:36:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 164
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/JP2012/059825	Fecha 2012/04/04
Publicación Internacional No.		WO 2012/137971 A1	Fecha 2012/10/11
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
COMBINACIONES QUE COMPRENDEN BREXPIRAZOL O UNA SAL DEL MISMO Y UN SEGUNDO FÁRMACO PARA USO EN EL TRATAMIENTO DE UN TRASTORNO DEL SNC			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 031/000, A61K 031/496, A61P 025/000			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		2-9, Kanda-Tsukasamachi, Chiyoda-ku, Tokyo, 1018535, Japón	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		Tokyo	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Japón	Japón
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. HIROSE		Tsuyoshi	Japonés
2. MAEDA;		Kenji	Japonés
3. KIKUCHI		Tetsuro	Japonés
4. TODA		Masafumi	Japonés
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Japón		Osaka	c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045, Japón
2. Japón		Osaka	c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045, Japón
3. Japón		Osaka	c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045, Japón
3. Japón		Osaka	c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045, Japón
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			

9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS De Páez		NOMBRES Luz Clemencia	IDENTIFICACIÓN C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA		CORREO ELECTRÓNICO <u>cavelier@cavelier.com</u>
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
U.S.A.		US	61/471,911
U.S.A.		US	61/580,540
(32) FECHA (AAAA/MM/DD)			
2011/04/05			
2011/12/27			
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 13-110493 No. 13-111322	Fecha: 2013/10/30 Fecha: 2013/11/01
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL		
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)			
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma <u>Luz Clemencia De Páez</u> <u>TP#23555-055</u>	
C.C 35.456.344 de Usaquén		Tarjeta Profesional 23.555	

17	ANEXOS
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>121</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>33</u> 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital. ☒ Modificaciones del Artículo 19.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. 10. ☒ Documento que legalmente prueba la cesión de los cuatro (4) inventores al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$500.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 23 reivindicaciones adicionales a 10 por \$690.000.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(10) International Publication Number
WO 2012/137971 A1

(43) International Publication Date
11 October 2012 (11.10.2012)

- (51) International Patent Classification:
A61K 31/00 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/JP2012/059825

(22) International Filing Date:
4 April 2012 (04.04.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/471,911 5 April 2011 (05.04.2011) US
61/580,540 27 December 2011 (27.12.2011) US

(71) Applicant (for all designated States except US): OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. [JP/JP]; 2-9, Kanda-Tsukasamachi, Chiyoda-ku, Tokyo, 1018535 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HIROSE, Tsuyoshi [JP/JP]; c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP). MAEDA, Kenji [JP/JP]; c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP). KIKUCHI, Tetsuro [JP/JP]; c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP). TODA, Masafumi [JP/JP]; c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP).
- (74) Agent: TAKASHIMA, Hajime; Meiji Yasuda Seimei Osaka Midotsuji Bldg., 1-1, Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410044 (JP).

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

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

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- with amended claims (Art. 19(1))



WO 2012/137971 A1

(54) Title: COMBINATIONS COMPRISING BREXPIRAZOLE OR A SALT THEREOF AND A SECOND DRUG FOR USE IN THE TREATMENT OF A CNS DISORDER

(57) Abstract: The present invention provides a medicament having a wider treatment spectrum, causing a fewer side effects and superior in tolerability and safety, as compared to known typical antipsychotic agents and atypical antipsychotic agents. The present invention related to a medicament containing (I) a compound which is 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-one or a salt thereof, and (II) at least one drug selected from the group consisting of a mood stabilizer, a serotonin reuptake inhibitor, a norepinephrine reuptake inhibitor, a serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, a noradrenergic and specific serotonergic antidepressant, an antianxiety drug, a tricyclic antidepressant, a tetracyclic antidepressant, an antipsychotic drug and an anti-ADHD drug, in combination.

132135

DESCRIPCIÓN

COMBINACIONES QUE COMPRENDEN BREXPIPAZOL O UNA SAL DEL MISMO Y UN SEGUNDO FÁRMACO PARA USO EN EL TRATAMIENTO DE UN TRASTORNO DEL SNC

Campo técnico

[0001]

La presente invención se refiere a un medicamento que comprende 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una de sus sales y por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un estabilizador del estado de ánimo, un inhibidor de recaptación de serotonina, un inhibidor de recaptación de norepinefrina, un inhibidor de recaptación de serotonina y norepinefrina, un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico, un fármaco antiansiedad, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un fármaco antipsicótico y un fármaco anti-ADHD, en combinación.

Técnica Antecedente

[0002]

Se sabe que la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (en adelante denominado como compuesto (I)) o una de sus sales tiene una actividad agonista parcial del receptor de dopamina D_2 (actividad agonista parcial del receptor D_2), una actividad antagonista del receptor de serotonina 5-HT_{2A} (actividad antagonista del receptor 5-HT_{2A}) y una actividad antagonista del receptor adrenérgico α_1 (actividad antagonista del receptor α_1) y, además, concurrentemente tiene una acción inhibidora de absorción de serotonina (o acción inhibidora de la recaptación de serotonina) (documento de patente 1 y documento de patente 2).

Listado de documentos

Documento de patente

[0003]

[documento de patente 1] WO2006/112464

[documento de patente 2] JP2008-115172

Resumen de la Invención

[0004]

La presente invención tiene por objeto proporcionar un medicamento con un mayor espectro de tratamiento, provocando provocando menores efectos colaterales y que es superior en tolerabilidad y seguridad, en comparación con agentes antipsicóticos típicos conocidos y agentes antipsicóticos atípicos.

[0005]

Los presentes inventores realizaron diversos estudios en un intento por resolver el problema antes mencionado y hallaron que el problema antes mencionado se puede resolver usando por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un estabilizador del estado de ánimo, un inhibidor de recaptación de serotonina, un inhibidor de recaptación de norepinefrina, un inhibidor de recaptación de serotonina y norepinefrina, un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico, un fármaco antiansiedad, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un fármaco antipsicótico y un fármaco anti-ADHD, que se usan clínicamente en la actualidad y el compuesto (I) o una de sus sales en combinación. La presente invención se completó en base a este hallazgo.

[0006]

La presente invención proporciona con preferencia medicamentos mostrados en los siguientes ítems 1 a 20, una composición farmacéutica mostrada en el ítem 21, un método para producir una composición farmacéutica mostrada en el ítem 22, kits mostrados en el ítem 23 y el ítem 24, métodos para prevenir o tratar una enfermedad mostrados en el ítem 25 y el ítem 26, usos mostrados en el ítem 27 y el ítem 28 y medicamentos mostrados en el ítem 29 y el ítem 30.

[0007]

Ítem 1.

Un medicamento que comprende

(I) compuesto (I) o una de sus sales y

(II) por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un estabilizador del estado de ánimo, un inhibidor de recaptación de serotonina, un inhibidor de recaptación de

norepinefrina, un inhibidor de recaptación de serotonina y norepinefrina, un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico, un fármaco antiansiedad, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un fármaco antipsicótico y un fármaco anti-ADHD, en combinación.

[0008]

Ítem 2.

El medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, que es una composición que comprende

(I) compuesto (I) o una de sus sales y

(II) por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un estabilizador del estado de ánimo, un inhibidor de recaptación de serotonina, un inhibidor de recaptación de norepinefrina, un inhibidor de recaptación de serotonina y norepinefrina, un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico, un fármaco antiansiedad, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un fármaco antipsicótico y un fármaco anti-ADHD.

[0009]

Ítem 3.

El medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende

(I) una composición que comprende el compuesto (I) o una de sus sales y

(II) una composición que comprende por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un estabilizador del estado de ánimo, un inhibidor de recaptación de serotonina, un inhibidor de recaptación de norepinefrina, un inhibidor de recaptación de serotonina y norepinefrina, un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico, un fármaco antiansiedad, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un fármaco antipsicótico y un fármaco anti-ADHD, en donde la composición de (I) se usa en combinación con la composición de (II).

[0010]

Ítem 4.

El medicamento de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a

3, en donde dicho fármaco de (II) es un estabilizador del estado de ánimo.

Ítem 5.

El medicamento del ítem 4, en donde dicho estabilizador del estado de ánimo es por lo menos un fármaco seleccionado de litio, valproato de sodio, divalproex sódico, carbamazepina, oxcarbazepina, zonisamida, lamotrigina, topiramato, gabapentina, levetiracetam, clonazepam, fenitoína, pregabalina, hormona tiroidea, tiagabina, ácido graso omega-3 y sus sales.

[0011]

Ítem 6.

El medicamento de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 3, en donde dicho fármaco de (II) es un inhibidor de recaptación de serotonina.

Ítem 7.

El medicamento del ítem 6, en donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en fluoxetina, citalopram, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, escitalopram y sus sales.

[0012]

Ítem 8.

El medicamento de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 3, en donde dicho fármaco de (II) es un inhibidor de recaptación de norepinefrina.

Ítem 9.

El medicamento del ítem 8, en donde dicho inhibidor de la recaptación de norepinefrina es por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en reboxetina, atomoxetina, bupropiona y sus sales.

[0013]

Ítem 10.

El medicamento de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 3, en donde dicho fármaco de (II) es un inhibidor de recaptación de serotonina y norepinefrina.

Ítem 11.

El medicamento del ítem 10, en donde dicho inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina es por lo menos un

fármaco seleccionado del grupo que consiste en venlafaxina, duloxetine, milnaciprano, desvenlafaxina y sus sales.

[0014]

Ítem 12.

El medicamento de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 3, en donde dicho fármaco de (II) es un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico.

Ítem 13.

El medicamento del ítem 12, en donde dicho antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico es por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en mirtazapina y una de sus sales.

[0015]

Ítem 14.

El medicamento de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 3, en donde dicho fármaco de (II) es un fármaco antiansiedad.

Ítem 15.

El medicamento del ítem 14, en donde dicho fármaco antiansiedad es por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un fármaco antiansiedad de benzodiazepina y un fármaco antiansiedad agonista del receptor de serotonina 5-HT_{1A}.

Ítem 16.

El medicamento del ítem 15, en donde dicho fármaco antiansiedad de benzodiazepina es por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en diazepam, lorazepam, clorodiazepóxido, clonazepam, clonazepam, alprazolam, etizolam, oxazolam y sus sales y dicho fármaco antiansiedad agonista del receptor de serotonina 5-HT_{1A} es por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en tandospirona, buspirona y sus sales.

[0016]

Ítem 17.

El medicamento de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 3, en donde dicho fármaco de (II) es un fármaco anti-ADHD.

Ítem 18.

El medicamento del ítem 17, en donde dicho fármaco anti-ADHD es por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que

consiste en metilfenidato, dexmetilfenidato, atomoxetina, dextroamfetamina, sales mixtas de anfetamina, modafinilo, guanfacina, clonidina y sus sales.

[0017]

Ítem 19.

El medicamento de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 18 para usar en la prevención o el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central.

Ítem 20.

El medicamento del Ítem 19, en donde la enfermedad del sistema nervioso central es una enfermedad del sistema nervioso central seleccionada del grupo que consiste en esquizofrenia, esquizofrenia resistente al tratamiento, insensible o crónica, trastorno emocional, trastorno psicótico, trastorno humoral, trastorno bipolar (por ejemplo, trastorno bipolar de tipo I y trastorno bipolar de tipo II), manía, depresión, depresión endógena, depresión mayor, depresión melancólica y resistente al tratamiento, trastorno distímico, trastorno ciclotímico, trastorno de la ansiedad (por ejemplo, ataque de pánico, trastorno de pánico, agorafobia, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de la ansiedad generalizado, trastorno de estrés agudo), trastorno somatoforme (por ejemplo, histeria, trastorno de somatización, trastorno de conversión, trastorno doloroso, hipocondriasis), trastorno facticio, trastorno dissociativo, trastorno sexual (por ejemplo, disfunción sexual, trastorno del deseo sexual, trastorno de la excitación sexual, disfunción eréctil), trastorno alimenticio (por ejemplo, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa), trastorno del sueño, trastorno de ajuste, trastorno relacionado con la sustancia (por ejemplo, abuso de alcohol, intoxicación con alcohol y adicción a las drogas, intoxicación con estimulantes, narcotismo), anhedonia (por ejemplo, anhedonia iatrogénica, anhedonia de una causa psíquica o mental, anhedonia asociada con depresión, anhedonia asociada con esquizofrenia), delirio, alteración cognitiva, alteración cognitiva asociada con enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas, alteración

cognitiva provocada por enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedades neurodegenerativas asociadas, alteración cognitiva en esquizofrenia, alteración cognitiva provocada por esquizofrenia resistente al tratamiento, insensible o crónica, vómitos, enfermedad del movimiento, obesidad, migraña, dolor, retraso mental, trastorno autístico (autismo), trastorno de Tourette, trastorno de tics, trastorno de hiperactividad de déficit de atención, trastorno de conducta y síndrome de Down.

[0018]

Ítem 21.

Una composición farmacéutica que comprende el medicamento de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 18 y por lo menos un portador farmacológicamente aceptable.

Ítem 22.

Un método para producir una composición farmacéutica, que comprende la mezcla del medicamento de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 18 con un portador farmacológicamente aceptable.

[0019]

Ítem 23.

Un kit que comprende

(I) un medicamento que contiene el compuesto (I) o una de sus sales y

(II) un medicamento que contiene por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un estabilizador del estado de ánimo, un inhibidor de recaptación de serotonina, un inhibidor de recaptación de norepinefrina, un inhibidor de recaptación de serotonina y norepinefrina, un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico, un fármaco antiansiedad, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un fármaco antipsicótico y un fármaco anti-ADHD.

Ítem 24.

El kit del ítem 23, que es un kit para usar en la prevención o el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central.

[0020]

Ítem 25.

Un método para prevenir o tratar una enfermedad en un

mamífero, que comprende

la administración de una cantidad efectiva del compuesto (I) o una de sus sales al mamífero y

la administración de una cantidad efectiva de (II) por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un estabilizador del estado de ánimo, un inhibidor de recaptación de serotonina, un inhibidor de recaptación de norepinefrina, un inhibidor de recaptación de serotonina y norepinefrina, un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico, un fármaco antiansiedad, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un fármaco antipsicótico y un fármaco anti-ADHD, al mamífero.

Ítem 26.

El método del ítem 25, en donde dicha enfermedad es una enfermedad del sistema nervioso central.

[0021]

Ítem 27.

Uso del compuesto (I) o una de sus sales y (II) por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un estabilizador del estado de ánimo, un inhibidor de recaptación de serotonina, un inhibidor de recaptación de norepinefrina, un inhibidor de recaptación de serotonina y norepinefrina, un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico, un fármaco antiansiedad, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un fármaco antipsicótico y un fármaco anti-ADHD, para la producción de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central por un tratamiento combinado usando dicho fármaco de (II) junto con el compuesto (I) o una de sus sales, en donde el compuesto (I) o una de sus sales y dicho fármaco de (II) se formulan como una parte de un fármaco simple o se formulan como fármacos individuales que se van a administrar simultáneamente o en diferentes momentos.

Ítem 28.

Uso de (II) por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un estabilizador del estado de ánimo, un inhibidor de recaptación de serotonina, un inhibidor de recaptación de norepinefrina, un inhibidor de recaptación de

serotonina y norepinefrina, un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico, un fármaco antiansiedad, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un fármaco antipsicótico y un fármaco anti-ADHD, junto con el compuesto (I) o una de sus sales, para el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central.

[0022]

Ítem 29.

Un medicamento para usar en la prevención o el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central que comprende el compuesto (I) o una de sus sales y por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en litio, valproato de sodio, divalproex sódico, carbamazepina, oxcarbazepina, zonisamida, lamotrigina, topiramato, gabapentina, levetiracetam, clonazepam, fenitoína, pregabalina, hormona tiroidea, tiagabina, ácido graso omega-3, fluoxetina, citalopram, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, escitalopram, reboxetina, atomoxetina, bupropiona, venlafaxina, duloxetina, milnaciprano, desvenlafaxina, mirtazapina, diazepam, lorazepam, clorodiazepóxido, clobazam, clonazepam, alprazolam, etizolam, oxazolam, tandospirona, buspirona, metilfenidato, dexmetilfenidato, dextroamfetamina, sales mixtas de amfetamina, modafinilo, guanfacina, clonidina y sus sales, en combinación.

[0023]

Ítem 30.

El medicamento del ítem 29, en donde la enfermedad del sistema nervioso central es una enfermedad del sistema nervioso central seleccionada del grupo que consiste en esquizofrenia, esquizofrenia resistente al tratamiento, insensible o crónica, trastorno emocional, trastorno psicótico, trastorno humoral, trastorno bipolar (por ejemplo, trastorno bipolar de tipo I y trastorno bipolar de tipo II), manía, depresión, depresión endógena, depresión mayor, depresión melancólica y resistente al tratamiento, trastorno distímico, trastorno ciclotímico, trastorno de la ansiedad (por ejemplo, ataque de pánico, trastorno de pánico, agorafobia, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno

de la ansiedad generalizado, trastorno de estrés agudo), trastorno somatoforme (por ejemplo, histeria, trastorno de somatización, trastorno de conversión, trastorno doloroso, hipocondriasis), trastorno facticio, trastorno disociativo, trastorno sexual (por ejemplo, disfunción sexual, trastorno del deseo sexual, trastorno de la excitación sexual, disfunción eréctil), trastorno alimenticio (por ejemplo, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa), trastorno del sueño, trastorno de ajuste, trastorno relacionado con la sustancia (por ejemplo, abuso de alcohol, intoxicación con alcohol y adicción a las drogas, intoxicación con estimulantes, narcotismo), anhedonia (por ejemplo, anhedonia iatrogénica, anhedonia de una causa psíquica o mental, anhedonia asociada con depresión, anhedonia asociada con esquizofrenia), delirio, alteración cognitiva, alteración cognitiva asociada con enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas, alteración cognitiva provocada por enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedades neurodegenerativas asociadas, alteración cognitiva en esquizofrenia, alteración cognitiva provocada por esquizofrenia resistente al tratamiento, insensible o crónica, vómitos, enfermedad del movimiento, obesidad, migraña, dolor, retraso mental, trastorno autístico (autismo), trastorno de Tourette, trastorno de tics, trastorno de hiperactividad de déficit de atención, trastorno de conducta y síndrome de Down.

Descripción de las formas de realización

[0024]

Los ejemplos de sales preferibles de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona de utilidad en la presente invención incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como sulfato, nitrato, clorhidrato, fosfato, bromhidrato, y similares, sales de ácidos orgánicos tales como acetato, sulfonatos tales como p-toluensulfonato, metansulfonato, etansulfonato, y similares, oxalato, maleato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, succinato, benzoato, y similares.

[0025]

El compuesto (I) o una de sus sales de utilidad en la

presente invención también comprende los mismos compuestos rotulados isotópicamente, en donde uno o varios átomos están reemplazados por uno o varios átomos que tienen una masa atómica o número másico particular. Los ejemplos del isótopo que se pueden incorporar en el compuesto (I) o una de sus sales incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor y cloro tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{18}F , ^{36}Cl , y similares. Cierta compuesto (I) isotópicamente rotulado o una de sus sales, que contiene el isótopo antes mencionado y/u otro isótopo de otro átomo, por ejemplo, el compuesto (I) o una de sus sales que incorporan un isótopo radiactivo tales como ^3H , ^{14}C , y similares, es de utilidad para el ensayo de distribución de tejido farmacológico y/o ensayo de distribución de tejido de sustrato. El isótopo tritiado (es decir, ^3H) o carbono-14 (es decir, ^{14}C) se prefieren en particular en virtud de la facilidad de la preparación y la detectabilidad. Por otra parte, se espera que la sustitución con un isótopo más pesado tales como deuterio (es decir, ^2H), y similares proporcione una mayor estabilidad metabólica y una ventaja terapéutica particular atribuible a la mayor vida media in vivo o una menor cantidad de administración necesaria. Un compuesto isotópicamente rotulado del compuesto (I) o una de sus sales se puede preparar en general de acuerdo con el método descrito en el documento WO2006/112464, sustituyendo un reactivo no isotópicamente rotulado con un reactivo isotópicamente rotulado fácilmente asequible.

[0026]

El compuesto (I) o una de sus sales, uno de sus métodos de producción, una dosis para usar, y similares se revelan en el documento WO2006/112464 y su descripción constituye una parte de la presente memoria descriptiva por referencia.

[0027]

Los ejemplos del fármaco antes mencionado de (II) que se puede usar en combinación con el compuesto (I) o una de sus sales en la presente invención (en adelante, denominado como el fármaco (II)) incluyen un fármaco seleccionado de los siguientes. Dicho fármaco (II) se puede usar solo o se pueden usar en combinación dos o más tipos. Se prefiere un uso combinado del compuesto (I) o

una de sus sales y un fármaco seleccionado de los siguientes.

[0028]

(1) estabilizador del estado de ánimo

Como un estabilizador del estado de ánimo, se pueden usar ampliamente compuestos que funcionan como un estabilizador del estado de ánimo y son conocidos por los expertos en la técnica.

Como lista no limitativa de los estabilizadores del estado de ánimo de utilidad en la presente invención, se pueden mencionar litio, valproato de sodio, divalproex sódico, carbamazepina, oxcarbazepina, zonisamida, lamotrigina, topiramato, gabapentina, levetiracetam, clonazepam, fenitoína, pregabalina, hormona tiroidea, tiagabina, ácido graso omega-3 y sus sales. Con preferencia, se pueden mencionar lamotrigina, zonisamida, topiramato, litio, valproato de sodio, carbamazepina y sus sales.

[0029]

(2) inhibidor de la recaptación de serotonina

Como un inhibidor de recaptación de serotonina, se pueden usar ampliamente compuestos conocidos siempre que funcionen como un inhibidor de recaptación de serotonina.

Entre los inhibidores de la recaptación de serotonina, se prefieren aquellos que muestran un valor de IC_{50} (concentración de fármaco necesaria para inhibir la recaptación de serotonina en un 50%) de aproximadamente 1000 nM o menos, por medio del método de Wong et al. (Neuropsychopharmacology, 8, pp. 337-344 (1993)), que es un ensayo farmacológico estándar convencional.

Los ejemplos de tal inhibidor de la recaptación de serotonina incluyen fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, trazodone, nefazodone y sus sales, y similares. Sus ejemplos preferidos incluyen fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, escitalopram y sus sales.

[0030]

(3) inhibidor de la recaptación de norepinefrina

Como inhibidor de recaptación de norepinefrina, se pueden usar ampliamente compuestos conocidos siempre que funcionen como un inhibidor de recaptación de norepinefrina. Los ejemplos de tal inhibidor de la recaptación de norepinefrina incluyen reboxetina,

atomoxetina, bupropiona y sus sales. Se prefieren reboxetina, atomoxetina y sus sales.

[0031]

(4) inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina

Como inhibidor de recaptación de serotonina y norepinefrina, se pueden usar ampliamente compuestos conocidos siempre que funcionen como un inhibidor de recaptación de serotonina y norepinefrina. Los ejemplos de tal inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina incluyen venlafaxina, duloxetina, milnaciprano, desvenlafaxina y sus sales, y similares.

[0032]

(5) antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico

Los ejemplos del antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico incluyen mirtazapina y una de sus sales, y similares.

[0033]

(6) fármaco antiansiedad

Como lista no limitativa del fármaco antiansiedad de utilidad en la presente invención, se pueden mencionar fármacos antiansiedad de benzodiazepina tales como diazepam, lorazepam, clorodiazepóxido, cloxazolam, clotiazepam, alprazolam, etizolam, oxazolam y sus sales, y similares, fármacos antiansiedad agonistas del receptor de serotonina 5-HT_{1A} incluyendo tandospirona, buspirona y sus sales, y similares.

(7) antidepresivo tricíclico

Como lista no limitativa del antidepresivo tricíclico de utilidad en la presente invención, se pueden mencionar amitriptilina, imipramina, doxepina, clomipramina, nortriptilina, amoxapina, trimipramina, lofepramina, dosulepina, protriptilina, desipramina y sus sales, y similares.

(8) antidepresivo tetracíclico

Como lista no limitativa del antidepresivo tetracíclico de utilidad en la presente invención, se pueden mencionar maprotilina, mianserina, setiptilina, mirtazapina y sus sales, y similares.

(9) fármaco antipsicótico

Como lista no limitativa del fármaco antipsicótico de utilidad en la presente invención, aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona, amisulpride, clozapina, clorpromazina, decanoato de haloperidol, paliperidona, mosapramina, zotepina, blonanserina, asenapina, iloperidona, cariprazina y sus sales, y similares.

[0034]

(10) fármaco anti-ADHD

Como una lista no limitativa de un fármaco anti-ADHD de utilidad en la presente invención, se pueden mencionar metilfenidato, dexmetilfenidato, atomoxetina, dextroamfetamina, sales mixtas de anfetamina, modafinilo, guanfacina, clonidina y sus sales, y similares.

[0035]

Un fármaco seleccionado del grupo que consiste en (1) estabilizador del estado de ánimo, (2) inhibidor de la recaptación de serotonina, (3) inhibidor de la recaptación de norepinefrina, (4) inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina, (5) antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico, (6) fármaco antiansiedad (7) antidepresivo tricíclico, (8) antidepresivo tetracíclico, (9) fármaco antipsicótico y (10) fármaco anti-ADHD antes mencionados pueden adoptar cualquier forma de una base libre o sal (sal por adición de ácidos, etc.). Además, estos fármacos pueden ser racematos o enantiómeros R o S. Estos fármacos se pueden usar como fármaco simple o dos o más tipos se pueden usar en combinación de ser necesario. Se prefiere el uso de un fármaco simple.

[0036]

Estos fármacos pueden formar fácilmente una sal por adición de ácidos con un ácido farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de tal ácido incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, y similares; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, y similares. Estas sales por adición de ácidos también se pueden usar como compuesto

de ingrediente activo en la presente invención, de la misma manera que un fármaco en una forma libre.

[0037]

Entre estos fármacos, un compuesto que tiene un grupo ácido puede formar fácilmente una sal cuando reacciona con un compuesto básico farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de tal compuesto básico incluyen hidróxidos de metal tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, y similares; carbonatos o bicarbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno-carbonato de sodio, hidrógeno-carbonato de potasio, y similares; alcoholatos de metal tales como metilato de sodio, etilato de potasio, y similares, y otros.

[0038]

El fármaco así obtenido en una forma salina se puede separar del sistema de reacción de acuerdo con un método de separación general y luego se puede purificar. Los ejemplos de los medios de separación y purificación incluyen destilación, extracción del solvente, dilución, recristalización, cromatografía en columna, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía en gel, cromatografía por afinidad, cromatografía preparativa de capa fina, y similares.

[0039]

Combinación preferible de compuesto (I) o una de sus sales y fármaco (II) de utilidad en combinación

Cuando el compuesto (I) o una de sus sales se combina con por lo menos un estabilizador del estado de ánimo, se prefieren las siguientes combinaciones: combinación del compuesto (I) o una de sus sales y carbamazepina; combinación del compuesto (I) o una de sus sales y oxcarbazepina; combinación del compuesto (I) o una de sus sales y zonisamida; combinación del compuesto (I) o una de sus sales y lamotrigina; combinación del compuesto (I) o una de sus sales y topiramato; combinación del compuesto (I) o una de sus sales y gabapentina; combinación del compuesto (I) o una de sus sales y levetiracetam; combinación del compuesto (I) o una de sus sales y clonazepam; combinación del compuesto (I) o una de sus sales y litio; combinación del compuesto (I) o una de sus

sales y valproato de sodio; y combinación del compuesto (I) o una de sus sales y pregabalina.

[0040]

Cuando el compuesto (I) o una de sus sales se combina con por lo menos un inhibidor de la recaptación de serotonina, se prefieren las siguientes combinaciones: combinación del compuesto (I) o una de sus sales y citalopram; combinación del compuesto (I) o una de sus sales y fluvoxamina; combinación del compuesto (I) o una de sus sales y fluoxetina; combinación del compuesto (I) o una de sus sales y paroxetina; combinación del compuesto (I) o una de sus sales y sertralina; y combinación del compuesto (I) o una de sus sales y escitalopram.

[0041]

Cuando el compuesto (I) o una de sus sales se combina con por lo menos un inhibidor de la recaptación de norepinefrina, se prefieren las siguientes combinaciones: combinación del compuesto (I) o una de sus sales y reboxetina; y combinación del compuesto (I) o una de sus sales y atomoxetina.

[0042]

Cuando el compuesto (I) o una de sus sales se combina con por lo menos un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina, se prefieren las siguientes combinaciones: combinación del compuesto (I) o una de sus sales y venlafaxina; combinación del compuesto (I) o una de sus sales y duloxetina; combinación del compuesto (I) o una de sus sales y desvenlafaxina; y combinación del compuesto (I) o una de sus sales y milnaciprano.

[0043]

Cuando el compuesto (I) o una de sus sales se combina con por lo menos un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico, se prefiere la siguiente combinación: combinación del compuesto (I) o una de sus sales y mirtazapina.

[0044]

Cuando el compuesto (I) o una de sus sales se combina con por lo menos un fármaco antiansiedad, se prefieren las siguientes combinaciones: combinación del compuesto (I) o una de sus sales y fármaco antiansiedad de benzodiazepina (diazepam, lorazepam,

clorodiazepóxido, cloxazolam, clotiazepam, alprazolam, etizolam, oxazolam, etc.); y combinación del compuesto (I) o una de sus sales y fármaco antiansiedad agonista del receptor de serotonina 5-HT_{1A} (tandospirona, buspirona, etc.).

[0045]

Una composición farmacéutica que contiene la combinación preferible antes mencionada proporciona un efecto superior. En consecuencia, tal composición causa menores efectos colaterales y tiene un perfil de seguridad superior.

El compuesto (I) o una de sus sales y el fármaco (II) se pueden administrar por vía oral o parenteral.

[0046]

En la presente memoria descriptiva, cuando se usa un medicamento que comprende el compuesto (I) o una de sus sales y el fármaco (II) en combinación, el período de administración del compuesto (I) o una de sus sales y el fármaco (II) no está limitado y el compuesto (I) o una de sus sales y el fármaco (II) se pueden formular simultáneamente en una preparación individual o el compuesto (I) o una de sus sales o una de sus composiciones farmacéuticas y el fármaco (II) o una de sus composiciones farmacéuticas se pueden administrar a un sujeto de administración simultáneamente o de manera escalonada. Cuando se administran el compuesto (I) o una de sus sales y el fármaco (II), se pueden administrar de forma simultánea. De modo alternativo, el fármaco (II) se puede administrar primero y luego se puede administrar el compuesto (I) o una de sus sales o el compuesto (I) o una de sus sales se puede administrar primero y luego se puede administrar el fármaco (II). Para administrar de forma escalonada, la diferencia temporal varía según el ingrediente activo que se va a administrar, la forma de dosificación y el método de administración. Por ejemplo, cuando el fármaco (II) se ha de administrar primero, se puede mencionar un método que incluye la administración del compuesto (I) o una de sus sales en un lapso de 1 min - 3 días, con preferencia 10 min - 1 día, con mayor preferencia, 15 min - 1 hr, después de la administración del fármaco (II). La dosis de fármaco (II) puede ser similar a la dosis clínicamente usada y se puede determinar apropiadamente de

acuerdo con el sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad, la combinación, y similares. La forma de administración del medicamento de la presente invención no está limitada en particular y el compuesto (I) o una de sus sales y el fármaco (II) sólo necesitan combinarse para administración. Los ejemplos de tal forma de administración incluyen (1) la administración de una preparación simple obtenida por formulación simultánea del compuesto (I) o una de sus sales y el fármaco (II), (2) administración simultánea de dos tipos de preparaciones obtenidas por formulación separada del compuesto (I) o una de sus sales y el fármaco (II) por la misma vía de administración, (3) administración de dos tipos de preparaciones obtenidas por formulación separada del compuesto (I) o una de sus sales y el fármaco (II) por la misma vía de administración de manera escalonada (por ejemplo, administración en el orden de compuesto (I) o una de sus sales; uno o varios tipos de fármaco (II) o administración en el orden inverso), (4) administración simultánea de dos tipos de preparaciones por formulación separada del compuesto (I) o una de sus sales y el fármaco (II) por diferentes vías de administración, (5) administración de uno o varios tipos de preparaciones obtenidas por formulación separada del compuesto (I) o una de sus sales y el fármaco (II) por vías diferentes de administración de manera escalonada (por ejemplo, administración en el orden del compuesto (I) o una de sus sales; uno o varios tipos de fármaco (II) o en el orden inverso), y similares.

[0047]

Los medicamentos de la presente invención que comprenden el compuesto (I) o una de sus sales, el fármaco (II) y/o el compuesto (I) o una de sus sales y el fármaco (II) en combinación, que son componentes constitutivos de la presente invención, muestran baja toxicidad y, por ejemplo, el compuesto (I) o una de sus sales y/o el fármaco (II) se pueden mezclar con un portador farmacológicamente aceptable de acuerdo con un método conocido para dar una composición farmacéutica, tales como comprimidos (incluyendo comprimido recubierto con azúcar, comprimido recubierto con película), polvos, gránulos, cápsulas

(incluyendo cápsula blanda), líquidos, inyecciones, supositorios, preparaciones de liberación sostenida, y similares, que se pueden administrar seguramente por vía oral o parenteral (por ejemplo, local, recto, vena, y similares). Una inyección se puede administrar por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraorgánica o directamente en la lesión. Como un portador farmacológicamente aceptable que se puede usar para producir la composición farmacéutica de la presente invención, se usa apropiadamente excipiente, desintegrante, aglutinante, fluidizante, lubricante, agente de recubrimiento, colorante, agente de suspensión, agente endulzante o tensioactivo y se forma una preparación farmacéutica general de acuerdo con un método conocido. Los ejemplos de la forma de la preparación farmacéutica incluyen polvo, comprimido, píldora, cápsula, y similares.

[0048]

Los ejemplos del excipiente incluyen lactosa, lactosa anhidra, sacarosa purificada, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, xilitol, eritritol, dextrina, celulosa cristalina, celulosa microcristalina, almidón de maíz, almidón de papa, hidrógeno-fosfato de calcio anhidro, y similares.

[0049]

Los ejemplos del desintegrante incluyen carboximetilalmidón sódico, carmelosa, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, almidón parcialmente pregelatinizado, y similares.

[0050]

Los ejemplos del aglutinante incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, almidón pregelatinizado, jarabe, jarabe de almidón, y similares.

[0051]

Los ejemplos del fluidizante incluyen ácido silícico anhidro liviano, silicato de aluminio sintético, dióxido de silicio hidratado, estearato de calcio, aluminometasilicato de magnesio, talco, y similares.

[0052]

Los ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, silicato de magnesio, óxido de magnesio,

talco, aceite hidrogenado, éster de sacarosa de ácido graso, estearilfumarato de sodio, y similares.

[0053]

Los ejemplos del agente de recubrimiento incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, polisorbato, macrogol, talco, y similares.

[0054]

Los ejemplos del colorante incluyen sesquióxido de hierro amarillo, óxido de hierro marrón, sesquióxido de hierro, óxido de hierro negro, óxido de titanio, Food Blue No. 1, Food Red No. 2, Food Red No. 3, Food Yellow No. 4, y similares.

[0055]

Los ejemplos del agente de suspensión incluyen polisorbato, polietilenglicol, goma arábica, glicerol, gelatina, y similares.

[0056]

Los ejemplos del agente endulzante incluyen aspartame, sacarina, sacarina sódica, jarabe de almidón, fructosa, y similares.

[0057]

Los ejemplos del tensioactivo incluyen laurilsulfato de sodio, polisorbato, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno, y similares.

[0058]

Una cápsula se prepara llenando una cápsula dura como cápsula de gelatina, cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa, cápsula de alcohol polivinílico, y similares o una cápsula blanda a base de gelatina, de acuerdo con un método conocido. Se pueden usar diversas sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas convencionales como materiales de partida para la preparación y sus ejemplos incluyen excipiente, lubricante, aglutinante y desintegrante para preparaciones sólidas y solvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente isotónico, agente tampón y agente suavizante para preparaciones líquidas, y similares. Por otra parte, de ser necesario, se pueden usar apropiadamente aditivos tales como conservante general, antioxidante, colorante, agente endulzante, adsorbente, agente humectante, y similares en una cantidad apropiada.

[0059]

Dosis

La dosis de fármaco (II) para usar en la presente invención se determina en consideración de las propiedades de cada fármaco constituyente para usar en combinación, propiedades del fármaco después de la combinación y la condición de los pacientes. Tal como se mostró con anterioridad, el compuesto (I) o una de sus sales y el fármaco (II) se pueden administrar por separado sin combinarlos en una composición. Como rendimiento de la dosis general, se puede aplicar, por ejemplo, la siguiente guía.

[0060]

En la siguiente descripción de la dosis, por ejemplo, "aproximadamente 0,05 - aproximadamente 50 mg/2 veces/1 día" implica la administración de aproximadamente 0,05 - aproximadamente 50 mg por administración dos veces por día.

compuesto (I) o una de sus sales: en general, aproximadamente 0,1 - aproximadamente 100 mg/1 vez/1 día (o aproximadamente 0,05 - aproximadamente 50 mg/2 veces/1 día), con preferencia aproximadamente 1 - aproximadamente 3 mg/1 vez/1 día (o aproximadamente 0,5 - aproximadamente 1,5 mg/2 veces/1 día).

[0061]

El compuesto (I) o una de sus sales se puede combinar con por lo menos un (fármaco (II)) seleccionado de los siguientes: estabilizador del estado de ánimo, inhibidor de la recaptación de serotonina, inhibidor de la recaptación de norepinefrina, inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina, antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico, fármaco antiansiedad, antidepresivo tricíclico, antidepresivo tetracíclico, fármaco antipsicótico y fármaco anti-ADHD, dentro del rango de dosis designado o se pueden administrar de forma separada:

[0062]

(1) estabilizador del estado de ánimo

litio: en general, aproximadamente 200 - aproximadamente 2400 mg/1 día o aproximadamente 200 - aproximadamente 1200 mg/2 - 3 veces/1 día.

valproato de sodio: en general, aproximadamente 400 -

aproximadamente 2000 mg/1 día.

divalproex sódico: en general, aproximadamente 250 - aproximadamente 3600 mg/1 día.

carbamazepina: en general, aproximadamente 100 - aproximadamente 1600 mg/1 día.

oxcarbazepina: en general, aproximadamente 600 - aproximadamente 2400 mg/1 día.

zonisamida: en general, aproximadamente 100 - aproximadamente 600 mg/1 día.

lamotrigina: en general, aproximadamente 25 - aproximadamente 500 mg/1 día, con preferencia aproximadamente 100 - aproximadamente 400 mg/1 día.

topiramato: en general, aproximadamente 50 - aproximadamente 600 mg/1 día.

gabapentina: en general, aproximadamente 600 - aproximadamente 2400 mg/1 vez/1 día.

levetiracetam: en general, aproximadamente 250 - aproximadamente 3000 mg/1 día.

clonazepam: en general, aproximadamente 0,1 - aproximadamente 6 mg/1 día.

fenitoína: en general, aproximadamente 20 - aproximadamente 300 mg/1 día.

pregabalina: en general, aproximadamente 10 - aproximadamente 1000 mg/1 - 3 veces/1 día, con preferencia aproximadamente 50 - aproximadamente 600 mg/2 - 3 veces/1 día.

tiagabina: en general, aproximadamente 4 - aproximadamente 56 mg/1 día.

[0063]

(2) inhibidor de la recaptación de serotonina

fluoxetina: en general, aproximadamente 1 - aproximadamente 80 mg/1 vez/1 día, con preferencia aproximadamente 10 - aproximadamente 40 mg/1 vez/1 día.

citalopram: en general, aproximadamente 5 - aproximadamente 50 mg/1 vez/1 día, con preferencia aproximadamente 10 - aproximadamente 30 mg/1 vez/1 día.

fluvoxamina: en general, aproximadamente 20 - aproximadamente 500 mg/1 vez/1 día, con preferencia aproximadamente 50 -

aproximadamente 300 mg/1 - 2 veces/1 día.

paroxetina: en general, aproximadamente 10 - aproximadamente 100 mg/1 vez/1 día, con preferencia aproximadamente 20 - aproximadamente 50 mg/1 vez/1 día.

sertralina: en general, aproximadamente 20 - aproximadamente 500 mg/1 vez/1 día, con preferencia aproximadamente 50 - aproximadamente 200 mg/1 vez/1 día.

escitalopram: en general, aproximadamente 5 - aproximadamente 30 mg/1 vez/1 día, con preferencia aproximadamente 10 - aproximadamente 20 mg/1 vez/1 día.

[0064]

(3) inhibidor de la recaptación de norepinefrina

reboxetina: en general, aproximadamente 1 - aproximadamente 30 mg/1 - 4 veces/1 día, con preferencia aproximadamente 5 - aproximadamente 30 mg/2 veces/1 día.

atomoxetina: en general, aproximadamente 5 - aproximadamente 120 mg/1 - 2 veces/1 día, con preferencia aproximadamente 0,5 - aproximadamente 1,2 mg/kg/1 vez/1 día (o aproximadamente 0,25 - aproximadamente 0,6 mg/kg/2 veces/1 día).

bupropiona: en general, aproximadamente 10 - aproximadamente 600 mg/1 - 3 veces/1 día, con preferencia aproximadamente 150 - aproximadamente 450 mg/1 vez/1 día (o aproximadamente 75 - aproximadamente 225 mg/2 veces/1 día).

[0065]

(4) inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina

venlafaxina: en general, aproximadamente 10 - aproximadamente 300 mg/1 - 3 veces/1 día, con preferencia aproximadamente 37,5 - aproximadamente 225 mg/1 vez/1 día (o aproximadamente 37,5 - aproximadamente 75 mg/2 - 3 veces/1 día).

desvenlafaxina: en general, aproximadamente 10 - aproximadamente 150 mg/1 vez/1 día, con preferencia aproximadamente 50 - aproximadamente 100 mg/1 vez/1 día.

duloxetina: en general, aproximadamente 1 - aproximadamente 100 mg/1 vez/1 día, con preferencia aproximadamente 20 - aproximadamente 60 mg/1 vez/1 día.

milnaciprano: en general, aproximadamente 10 - aproximadamente 100 mg/1 - 2 veces/1 día, con preferencia aproximadamente 25 -

aproximadamente 50 mg/2 veces/1 día.

[0066]

(5) antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico

mirtazapina: en general, aproximadamente 5 - aproximadamente 100 mg/1 vez/1 día, con preferencia aproximadamente 15 - aproximadamente 45 mg/1 vez/1 día.

[0067]

(6) fármaco antiansiedad

diazepam: en general, aproximadamente 1 - aproximadamente 15 mg/1 - 4 veces/1 día, con preferencia aproximadamente 2 - aproximadamente 5 mg/2 - 4 veces/1 día (en principio, dentro de 15 mg/1 día).

lorazepam: en general, aproximadamente 0,1 - aproximadamente 30 mg/1 - 3 veces/1 día, con preferencia aproximadamente 0,33 - aproximadamente 1 mg/2 - 3 veces/1 día.

clorodiazepóxido: en general, aproximadamente 2,5 - aproximadamente 100 mg/1 - 3 veces/1 día, con preferencia aproximadamente 2,5 - aproximadamente 20 mg/2 - 4 veces/1 día.

clonazepam: en general, aproximadamente 0,1 - aproximadamente 30 mg/1 - 3 veces/1 día, con preferencia aproximadamente 1 - aproximadamente 4 mg/3 veces/1 día.

clotiazepam: en general, aproximadamente 1 - aproximadamente 100 mg/1 - 3 veces/1 día, con preferencia aproximadamente 5 - aproximadamente 10 mg/3 veces/1 día.

alprazolam: en general, aproximadamente 0,1 - aproximadamente 10 mg/1 - 3 veces/1 día, con preferencia aproximadamente 0,4 - aproximadamente 0,8 mg/3 veces/1 día.

etizolam: en general, aproximadamente 0,1 - aproximadamente 10 mg/1 - 3 veces/1 día, con preferencia aproximadamente 1 mg/3 veces/1 día.

oxazolam: en general, aproximadamente 1 - aproximadamente 60 mg/1 - 3 veces/1 día, con preferencia aproximadamente 3,3 - aproximadamente 6,7 mg/3 veces/1 día.

tandospirona: en general, aproximadamente 3 - aproximadamente 120 mg/1 - 3 veces/1 día, con preferencia aproximadamente 10 - aproximadamente 20 mg/3 veces/1 día.

buspirona: en general, aproximadamente 1,5 - aproximadamente 100

mg/1 - 2 veces/1 día, con preferencia aproximadamente 7,5 - aproximadamente 30 mg/2 veces/1 día.

(7) antidepresivo tricíclico

amitriptilina: La dosis inicial es de 30-75 mg/día, gradualmente incrementada a 150 mg/día, oralmente en dosis divididas. En casos raros, la dosis se puede incrementar hasta 300 mg.

imipramina: La dosis inicial es de 25-75 mg/día, gradualmente incrementada a 200 mg/día, oralmente en dosis divididas. En casos raros, la dosis se puede incrementar hasta 300 mg.

doxepina: La dosis inicial es de 25-50 mg, oralmente en 2 a 3 dosis divididas por día. En casos raros, la dosis se puede incrementar gradualmente a 300 mg/día.

clomipramina: 50-100 mg/día en 1 a 3 dosis divididas. La dosis diaria máxima es de hasta 220 mg.

nortriptilina: 10-25 mg/día, oralmente en 3 dosis dividida o 10-25 mg/día, oralmente en 2 dosis divididas. La dosis máxima es de hasta 150 mg/día, oralmente en 2 a 3 dosis divididas.

amoxapina: La dosis inicial es de 25-75 mg/día, gradualmente incrementada a 200 mg/día, oralmente en dosis divididas. En casos raros, la dosis se puede incrementar hasta 300 mg.

trimipramina: La dosis inicial es de 50-100 mg/día, gradualmente incrementada a 200 mg/día, oralmente en dosis divididas. En casos raros, la dosis se puede incrementar hasta 300 mg.

lofepramina: 10-25 mg, oralmente en 2 a 3 dosis divididas por día. La dosis se puede incrementar gradualmente a 150 mg/día.

dosulepina: 75-150 mg, oralmente en 2 a 3 dosis divididas por día.

protriptilina: 15-40 mg, oralmente en 3 a 4 dosis divididas por día. En casos raros, la dosis se puede incrementar gradualmente a 60 mg/día.

desipramina: La dosis inicial es de 50-75 mg/día, gradualmente incrementada a 150 mg/día, oralmente en dosis divididas. En casos raros, la dosis se puede incrementar gradualmente a 200 mg/día.

(8) antidepresivo tetracíclico

maprotilina: 30-75 mg, oralmente en 2 a 3 dosis divididas por día.

mianserina: La dosis inicial es de 30 mg/día, gradualmente

incrementada a 60 mg/día, oralmente en dosis divididas.

setiptilina: La dosis inicial es de 3 mg/día, gradualmente incrementada a 6 mg/día, oralmente en dosis divididas.

mirtazapina: en general, aproximadamente 5 - aproximadamente 100 mg/1 vez/1 día, con preferencia aproximadamente 15 - aproximadamente 45 mg/1 vez/1 día.

(9) fármaco antipsicótico

aripiprazol: La dosis inicial es de 6-12 mg/día y la dosis de mantenimiento es de 6-24 mg/día, oralmente en dosis individuales o 2 dosis divididas. La dosis diaria no debe superar 30 mg.

olanzapina: para esquizofrenia, la dosis inicial es de 5-10 mg/día y la dosis de mantenimiento es de 10 mg/día, oralmente administrada una vez por día. La dosis diaria no debe superar 20 mg.

quetiapina: La dosis inicial es de 25-75 mg/día, oralmente en 2 a 3 dosis divididas. En general, la dosis diaria es de 150-600 mg. La dosis diaria no debe superar 750 mg.

risperidona: La dosis inicial es de 1 mg, oralmente en 2 dosis dividida por día y la dosis de mantenimiento es de 2-6 mg, oralmente en 2 dosis dividida por día. La dosis diaria no debe superar 12 mg.

ziprasidona: 40-60 mg/día, oralmente en 2 dosis divididas. La dosis diaria no debe superar 80 mg.

amisulpride: 50-800 mg/día, oralmente en dosis divididas.

clozapina: La dosis inicial es de 25 mg 1 día 1 y 50 mg el día 2, oralmente administrada una vez por día. El día 3 y después, la dosis se puede incrementar en 25 mg por día según los síntomas, hasta 200 mg durante 3 semanas en principio. Si la dosis diaria excede los 50 mg, se deberá administrar oralmente en 2 a 3 dosis divididas. La dosis de mantenimiento es de 200-400 mg/día, oralmente en 2 a 3 dosis divididas. El intervalo entre cada incremento de dosis deberá ser de por lo menos 4 días y el incremento de la dosis no deberá exceder los 100 mg/día. La dosis diaria máxima es de hasta 600 mg.

clorpromazina: 10-450 mg/día, oralmente en dosis divididas.

decanoato de haloperidol: una dosis individual de 50-150 mg, intramuscularmente a intervalos de 4 semanas. Una dosis inicial

estándar es 10-15 veces la dosis diaria de haloperidol oral y no debe exceder los 100 mg.

paliperidona: 6 mg, oralmente administrada una vez por día. La dosis se puede incrementar o reducir apropiadamente dentro de un rango que no excede los 12 mg/día. Sin embargo, el intervalo entre cada incremento de dosis debería ser de por lo menos 5 días y la dosis diaria deberá incrementarse en 3 mg.

mosapramina: 30-150 mg/día, oralmente en 3 dosis divididas. La dosis se puede incrementar hasta 300 mg/día.

zotepina: 75-150 mg/día, oralmente en dosis divididas. La dosis se puede incrementar hasta 450 mg/día.

blonanserina: La dosis inicial es de 4 mg por administración, oralmente dos veces por día, aumentada gradualmente. La dosis de mantenimiento es de 8-16 mg/día, oralmente en 2 dosis divididas. La dosis máxima no deberá exceder los 24 mg/día.

asenapina: 5-10 mg, sublingualmente en 2 dosis divididas por día.

iloperidona: La dosis inicial es de 1 mg/día, oralmente en 2 dosis divididas. El día 2, 2 mg/día, oralmente en 2 dosis divididas. Después de ello, la dosis se puede incrementar gradualmente en 2 mg por día hasta 12 mg.

[0068]

(10) fármaco anti-ADHD

metilfenidato: en general, aproximadamente 10 - aproximadamente 100 mg/1 - 2 veces/1 día, con preferencia aproximadamente 10 - aproximadamente 72 mg/1 vez/1 día.

dexmetilfenidato: en general, aproximadamente 1 - aproximadamente 50 mg/1 vez/1 día, con preferencia aproximadamente 5 - aproximadamente 40 mg/1 vez/1 día.

atomoxetina: en general, aproximadamente 5 - aproximadamente 120 mg/1 - 2 veces/1 día, con preferencia aproximadamente 0,5 - aproximadamente 1,2 mg/kg/1 vez/1 día (o aproximadamente 0,25 - aproximadamente 0,6 mg/kg/2 veces/1 día).

dextroanfetamina: en general, aproximadamente 1 - aproximadamente 100 mg/1 vez/1 día, con preferencia aproximadamente 5 - aproximadamente 60 mg/1 vez/1 día (o aproximadamente 2,5 - aproximadamente 30 mg/2 veces/1 día).

sales mixtas de anfetamina: en general, aproximadamente 1 -

aproximadamente 50 mg/1 vez/1 día, con preferencia aproximadamente 2,5 - aproximadamente 40 mg/1 vez/1 día.

modafinilo: en general, aproximadamente 10 - aproximadamente 500 mg/1 - 3 veces/1 día, con preferencia aproximadamente 200 - aproximadamente 400 mg/1 vez/1 día.

guanfacina: en general, aproximadamente 0,1 - aproximadamente 10 mg/1 vez/1 día, con preferencia aproximadamente 1 - aproximadamente 4 mg/1 vez/1 día.

clonidina: en general, aproximadamente 0,05 - aproximadamente 1 mg/1 - 2 veces/1 día, con preferencia aproximadamente 0,1 - aproximadamente 0,4 mg/1 - 2 veces/1 día.

[0069]

En la presente invención, la proporción de compuesto (I) o una de sus sales y el fármaco (II) para usar puede ser, en general, de aproximadamente 0,01 - aproximadamente 500 partes en peso, con preferencia aproximadamente 0,1 - aproximadamente 100 partes en peso, del último respecto de 1 parte en peso del primero.

[0070]

La relación de mezcla del compuesto (I) o una de sus sales y el fármaco (II) en el fármaco terapéutico de la presente invención se puede determinar apropiadamente de acuerdo con el sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad, y similares. Por ejemplo, mientras que la proporción total de compuesto (I) o una de sus sales y el fármaco (II) en el fármaco terapéutico de la presente invención varía según la forma de preparación, es, en general, de aproximadamente 0,01 - aproximadamente 99,99% en peso, con preferencia de aproximadamente 0,1 - aproximadamente 99,9% en peso, con mayor preferencia, de aproximadamente 1 - aproximadamente 30% en peso, respecto de toda la preparación. El portador farmacológicamente aceptable antes mencionado se usa para la parte restante.

[0071]

Además, cuando el compuesto (I) o una de sus sales y el fármaco (II) se deben formular por separado, se puede usar un contenido similar.

[0072]

La presente invención también puede estar en forma de un kit que comprende un medicamento que contiene el compuesto (I) o una sal de este y un medicamento que contiene el fármaco (II), que se formula de modo separado. La clase de la preparación no está particularmente limitada, y se pueden mencionar comprimidos (que incluyen comprimido recubierto de azúcar, comprimido recubierto con película), polvo, gránulo, cápsula (que incluye cápsula blanda), líquido, inyección, supositorio, preparación de liberación sostenida y similares. Se prefiere, por ejemplo, un kit que comprende una preparación oral que contiene el compuesto (I) o una sal de este (comprimido, polvo, gránulo, cápsula o líquido) y una preparación oral que contiene el fármaco (II) (comprimido, polvo, gránulo, cápsula o líquido).

[0073]

Si bien la dosis del medicamento o composición farmacéutica de la presente invención varía de acuerdo con una clase del compuesto (I) o una sal de este, edad, peso corporal, síntoma, forma de dosis, método de administración, período de dosificación y similares, por ejemplo, en general se administra por vía intravenosa a aproximadamente 0,01 - aproximadamente 1000 mg/kg/día, con preferencia aproximadamente 0,01 - aproximadamente 100 mg/kg/día, con más preferencia aproximadamente 0.1 - aproximadamente 100 mg/kg/día, en particular aproximadamente 0,1 - aproximadamente 50 mg/kg/día, en forma específica aproximadamente 1,5 - aproximadamente 30 mg/kg/día, para cada Compuesto (I) o una sal de este y fármaco (II), una vez por día o en varias porciones por día por paciente (adulto, peso corporal aproximadamente 60 kg). Es innecesario decir, debido a que la dosis varía de acuerdo con diversas condiciones mencionadas anteriormente, que una cantidad menor que la dosis mencionada anteriormente algunas veces es suficiente, y que la administración más allá del rango algunas veces puede ser necesaria. El fármaco (II) se puede usar en cualquier cantidad siempre que los efectos secundarios no representen ningún problema. La dosis diaria del fármaco (II) varía de acuerdo con el nivel de los síntomas, sexo, peso corporal del sujeto de administración, diferencia de sensibilidad, etapa de

administración, intervalos, propiedades, formulación, clase de preparación farmacéutica, clase del ingrediente activo y similares, y no está particularmente limitado. La dosis del fármaco es generalmente, por ejemplo, aproximadamente 0,001 - aproximadamente 2000 mg, con preferencia aproximadamente 0,01 - aproximadamente 500 mg, con más preferencia aproximadamente 0,1 - aproximadamente 100 mg, por 1 kg de peso corporal de un mamífero por administración oral, tal cantidad se administra generalmente en 1 a 4 porciones por día.

Efecto de la invención

[0074]

El medicamento y la composición farmacéutica de la presente invención tienen efecto agonista parcial de receptor D_2 , efecto antagonista del receptor $5-HT_{2A}$ y efecto inhibitorio de la captación de serotonina (o efecto inhibitorio de la recaptación de serotonina).

[0075]

El efecto agonista parcial de receptor D_2 suprime la neurotransmisión dopaminérgica (dopamina; DA) cuando esta aumenta, y acelera la neurotransmisión adrenérgica cuando está disminuida y por ende tiene una función de estabilizar la neurotransmisión de DA a un estado normal (estabilizador del sistema de dopamina). De acuerdo con esta función, se desarrolla un efecto clínicamente excelente sobre la neurotransmisión anormal de DA (potenciación y reducción), por ejemplo, efecto de mejoría de los síntomas positivos y negativos, efecto de mejoría del deterioro cognitivo, efecto de mejoría del síntoma depresivo, etc., con menos efectos secundarios que el antagonista de D_2 (ver Michio Toru: Clinical Psychiatry, vol. 46, páginas 855 - 864 (2004), Tetsuro Kikuchi y Tsuyoshi Hirose: Brain Science, vol. 25, pages 579 - 583 (2004), y Harrison, T. S. y Perry, C. M.: Drugs 64: 1715-1736, 2004).

[0076]

El efecto antagonista del receptor de $5-HT_{2A}$ reduce los efectos secundarios extrapiramidales, desarrolla efectos clínicos superiores y es efectivo, por ejemplo, para la mejoría de los síntomas negativos, mejoría del deterioro cognitivo, mejoría de

los síntomas depresivos, mejoría del insomnio y similares (ver Jun Ishigooka y Ken Inada: Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology, vol. 4, páginas 1653 - 1664 (2001), Mitsukuni Murasaki: Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology, vol. 1, páginas 5 - 22 (1998), Pullar, I.A. et al.: Eur. J. Pharmacol., 407: 39-46, 2000, y Meltzer, H. Y. et al.: Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry 27: 1159-1172, 2003).

[0077]

El efecto inhibitorio de la captación de serotonina (o efecto inhibitorio de la recaptación de serotonina) es efectivo, por ejemplo, para mejorar los síntomas depresivos (ver Mitsukuni Murasaki: Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology, vol. 1, páginas 5 - 22 (1998)).

[0078]

El medicamento y la composición farmacéutica de la presente invención son excelentes para los tres efectos, o marcadamente excelentes en uno o dos de estos efectos.

[0079]

Además, algunos de los medicamentos y composiciones farmacéuticas de la presente invención tienen efecto antagonista del receptor α_1 además de los efectos mencionados anteriormente. El efecto antagonista del receptor α_1 es efectivo para mejorar los síntomas positivos de la esquizofrenia (ver Svensson, T. H.: Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry 27: 1145-1158, 2003).

[0080]

En consecuencia, el medicamento y la composición farmacéutica de la presente invención tienen un amplio espectro para y excelente efecto clínico sobre las enfermedades del sistema nervioso central.

[0081]

Por consiguiente, el medicamento y la composición farmacéutica de la presente invención son extremadamente efectivos para la mejoría de varios trastornos del sistema nervioso central que incluyen esquizofrenia, esquizofrenia resistente al tratamiento, insensible o crónica, alteración emocional, trastorno psicótico, trastorno del estado de ánimo,

trastorno bipolar (por ejemplo, trastorno bipolar tipo I y trastorno bipolar tipo II), manía, depresión, depresión endógena, depresión mayor, depresión melancólica y resistente al tratamiento, trastorno distímico, trastorno ciclotímico, trastorno de ansiedad (por ejemplo, ataque de pánico, trastorno de pánico, agorafobia, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés pos-traumático, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés agudo, etc.), trastorno somatoforme (por ejemplo, histeria, trastorno de somatización, trastorno de conversión, trastorno del dolor, hipocondriasis, etc.), trastorno facticio, trastorno disociativo, trastorno sexual (por ejemplo, disfunción sexual, trastorno del deseo sexual, trastorno de la excitación sexual, disfunción eréctil, etc.), trastorno alimentario (por ejemplo, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, etc.), trastorno del sueño, trastorno de ajuste, trastorno relacionado con sustancias (por ejemplo, abuso de alcohol, intoxicación alcohólica y adicción a fármacos, intoxicación con estimulantes, narcotismo, etc.), anhedonia (por ejemplo, anhedonia iatrogénica, anhedonia de causa psíquica o mental, anhedonia asociada con depresión, anhedonia asociada con esquizofrenia, etc.), delirio, deterioro cognitivo, deterioro cognitivo asociado con enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas, deterioro cognitivo causado por enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas, deterioro cognitivo en esquizofrenia, deterioro cognitivo causado por esquizofrenia resistente al tratamiento, insensible o crónica, vómitos, mareos por movimiento, obesidad, migraña, dolor, retardo mental, trastorno autístico (autismo), trastorno de Tourette, trastorno del tic, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, trastorno de la conducta, síndrome de Down y similares.

[0082]

Los trastornos metales tales como trastornos del estado de ánimo que incluyen depresión y trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno de ansiedad, esquizofrenia y similares pertenecen a un grupo de enfermedades extremadamente heterogéneo. Si bien la causa crítica de estos no ha sido

esclarecida aún, se dice que están involucradas las anormalidades en el sistema nervioso monoaminérgico central de la serotonina, norepinefrina, dopamina y similares, y las anormalidades de varias hormonas y péptidos (Masaharu Kubota et al.: Japanese Journal of Clinical Psychiatry, vol. 29, páginas 891 - 899 (2000)). En el grupo de enfermedades heterogéneas, un tratamiento de amplio espectro finalmente puede mejorar los efectos clínicos y puede asegurar seguridad y tolerabilidad. A tratamiento de amplio espectro se puede lograr por un uso combinado de fármacos que tienen mecanismos de acción particularmente diferentes. En consecuencia, en la presente invención, los efectos mostrados a continuación se puede exhibir por la combinación del compuesto (I) o una sal de este y un fármaco (II) seleccionado de un estabilizador del estado de ánimo, un inhibidor de la recaptación de serotonina, un inhibidor de la recaptación de norepinefrina, un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina, un antidepresivo específico noradrenérgico y serotoninérgico, un fármaco antiansiedad y un fármaco anti-ADHD, que tiene mecanismo de acción diferente del compuesto (I) o una sal de este, en comparación con la administración única del compuesto (I) o una sal de este o fármaco (II).

(1) La administración oral es posible y se puede reducir la dosis.

(2) El espectro de tratamiento se puede ampliar, y también se proporciona un efecto para los pacientes con tratamiento insuficiente o resistentes al tratamiento, para el que la administración única de la medicación existente no logra mostrar el efecto.

(3) La duración del tratamiento puede ser más corta, a saber, es posible una terapia breve.

(4) La dosis efectiva se puede disminuir, que lleva a tolerabilidad y seguridad superior y disminución de los efectos secundarios.

(5) El efecto del tratamiento puede ser sostenido.

(6) Se puede obtener un efecto sinérgico.

(7) El fármaco (II) por combinar con el compuesto (I) o una sal de este se puede seleccionar de acuerdo con los síntomas

(moderado, severo, etc.) de los pacientes.

Además, el medicamento y la composición farmacéutica de la presente invención pueden reducir la tasa de incidencia de los efectos secundarios extrapiramidales y acatisia.

[0083]

Prueba farmacológica 1

Evaluación de la acción antidepresiva en la prueba de nado forzado en ratones

Una prueba de nado forzado es un modelo animal diseñado por Porsolt et al. para la evaluación de un efecto antidepresivo de un fármaco. Cuando un animal (ratón) se pone en un tanque de agua cilíndrico (diámetro de aproximadamente 9 cm, altura 25 cm) cargado con agua (temperatura del agua 23 - 25°C) hasta aproximadamente 10 cm, muestra inmovilidad poco tiempo después. Cuando se administra un antidepresivo por anticipado, el tiempo de inmovilidad se acorta. El tiempo de inmovilidad acortado se usa como un índice de la acción antidepresiva por evaluar. Este método de ensayo es ampliamente usado como un modelo animal experimental que refleja el efecto antidepresivo clínico.

[0084]

En esta prueba, se comparó la acción de un uso combinado de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (Compuesto (I)) y 9 clases de antidepresivos (inhibidores de la recaptación de serotonina, o inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina) sobre el tiempo de inmovilidad.

[0085]

Se utilizan animales como ratones macho ddY (5 a 6 semanas) Se administran diversos antidepresivos y el compuesto (I) o cada vehículo a los ratones antes del comienzo de la prueba, los ratones se colocan en un tanque de agua cilíndrico, y se mide el tiempo de inmovilidad durante 2 min a 4 min después del inicio del nado con un aparato de análisis del comportamiento con un sensor infrarrojo (SCANET; Melquest Co., Ltd.).

[0086]

El Compuesto (I) se disolvió en 1% de ácido láctico-solución salina fisiológica, y varios antidepresivos se suspenden o disuelven en 5% de goma-arábica-agua destilada y se utilizan.

Se administran diversos antidepresivos (fluoxetina (75 mg/kg), escitalopram (60 mg/kg), paroxetina (10 mg/kg), sertralina (15 mg/kg), venlafaxina (15 mg/kg), milnacipran (30 mg/kg), fluvoxamina (75 mg/kg)) por vía oral 60 min antes del comienzo de la prueba, duloxetina (20 mg/kg) y desvenlafaxina (20 mg/kg) se administraron por vía oral 30 min antes del comienzo de la prueba, y el compuesto (I) (0,001 o 0,003 mg/kg) se administra por vía intraperitoneal 15 min antes del comienzo de la prueba. Los resultados se muestran en las Tablas 1-1 y 1-2.

[0087]

[Tabla 1-1]

compuesto (I)	dosis (mg/kg)	fármaco (II)	dosis (mg/kg)	número	tiempo de inmovilidad (3-6 min después de iniciar la flotación, unidad: seg)	
					(promedio ± error estándar)	respecto del control (%)
vehículo 1	0	vehículo 2	0	10	226,5 ± 4,4	100
compuesto (I)	0,003	vehículo 2	0	10	227,4 ± 2,7	100
vehículo 1	0	fluoxetina	75	10	209,3 ± 10,0	92
compuesto (I)	0,003	fluoxetina	75	10	180,6 ± 8,4 ***	80
vehículo 1	0	vehículo 2	0	10	232,2 ± 2,8	100
compuesto (I)	0,003	vehículo 2	0	10	223,1 ± 4,3	96
vehículo 1	0	escitalopram	60	10	221,5 ± 7,7	95
compuesto (I)	0,003	escitalopram	60	10	208,7 ± 8,6 *	90
vehículo 1	0	vehículo 2	0	10	223,0 ± 3,9	100
compuesto (I)	0,003	vehículo 2	0	10	220,7 ± 6,0	98
vehículo 1	0	paroxetina	10	10	217,3 ± 4,7	98
compuesto (I)	0,003	paroxetina	10	10	189,5 ± 13,7	87

					*	
vehículo 1	0	vehículo 2	0	7	222,6 ± 5,8	100
compuesto (I)	0,003	vehículo 2	0	7	194,7 ± 7,4	87
vehículo 1	0	sertralina	15	7	203,6 ± 6,3	91
compuesto (I)	0,003	sertralina	15	7	172,2 ± 7,7 ***	77
vehículo 1	0	vehículo 2	0	10	231,9 ± 1,8	100
compuesto (I)	0,001	vehículo 2	0	10	228,8 ± 3,2	99
vehículo 1	0	venlafaxina	15	10	223,6 ± 4,3	96
compuesto (I)	0,001	venlafaxina	15	10	198,1 ± 15,4 *	85
vehículo 1	0	vehículo 2	0	10	223,9 ± 3,5	100
compuesto (I)	0,003	vehículo 2	0	10	226,8 ± 4,5	101
vehículo 1	0	milnaciprano	30	10	217,9 ± 6,9	97
compuesto (I)	0,003	milnaciprano	30	10	200,4 ± 9,7 *	89

[Tabla 1-2]

compuesto (I)	dosis (mg/kg)	fármaco (II)	dosis (mg/kg)	número	tiempo de inmovilidad (3-6 min después del inicio de la flotación, unidad: seg)	
					(promedio ± error estándar)	respecto al control (%)
vehículo 1	0	vehículo 2	0	7	216,8 ± 7,7	100
compuesto (I)	0,003	vehículo 2	0	7	213,5 ± 9,5	98
vehículo 1	0	duloxetina	20	7	205,6 ± 12,3	95
compuesto (I)	0,003	duloxetina	20	7	170,9 ± 17,0 *	79
vehículo 1	0	vehículo 2	0	10	213,4 ± 7,8	100
compuesto (I)	0,003	vehículo 2	0	10	214,8 ± 5,1	100
vehículo 1	0	fluvoxamina	75	10	203,3 ± 6,2	95
compuesto (I)	0,003	fluvoxamina	75	10	179,5 ± 9,3 **	84
vehículo 1	0	vehículo 2	0	8	227,8 ± 1,7	100
compuesto (I)	0,003	vehículo 2	0	8	218,3 ± 8,4	96
vehículo 1	0	desvenlafaxina	20	8	215,7 ± 5,9	95
compuesto (I)	0,003	desvenlafaxina	20	8	181,9 ± 10,5	80

--	--	--	--	--	-----	--

vehículo para el compuesto (I) (vehículo 1: 1% ácido láctico-
solución fisiológica)
vehículo para cada antidepresivo (vehículo 2: 5% goma arábica -
agua destilada)
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; comparación con cada grupo de
vehículo 1 + grupo de vehículo 2 (después del análisis de
varianza, prueba de Dunnett de una vía).

[0088]

Cuando el compuesto (I) se usó en combinación con fluoxetina, escitalopram, paroxetina, sertralina, venlafaxina, milnacipran, duloxetina, fluvoxamina o desvenlafaxina, se mostró una acción de acortamiento del tiempo de inmovilidad notablemente alto (acción antidepresiva) en comparación con el uso único del compuesto (I), fluoxetina, escitalopram, paroxetina, sertralina, venlafaxina, milnacipran, duloxetina, fluvoxamina o desvenlafaxina.

[0089]

Prueba farmacológica 2

Prueba de suspensión de cola

Una prueba de suspensión de la cola fue diseñada por Steru et al. (Psychopharmacology (Berl). 1985; 85(3): 367-70.). Un ratón suspendido por su cola muestra los períodos de agitación e inmovilidad. La actividad antidepresiva de un compuesto de ensayo se puede detectar con tiempo de inmovilidad acortado como un índice. Esta prueba se usa ampliamente como un modelo animal experimental para predecir la actividad antidepresiva en establecimientos clínicos. Un ratón se suspende por su cola y se mide el tiempo de inmovilidad durante un tiempo determinado, por ejemplo, 6 min, por un aparato de ensayo de suspensión de cola. Por este método de ensayo, se puede confirmar que el medicamento de la presente invención que comprende el compuesto (I) y fármaco (II) en combinación muestra una acción antidepresiva imprevisiblemente superior y efecto mejorador de la alteración emocional.

[0090]

Prueba farmacológica 3

Modelo de aumento de la actividad motora

Se realiza un experimento usando un modelo de trastorno bipolar parcialmente modificado por Frey et al. (Frey, B.N. et al.: Life Sci., 79: 281-286, 2006). Debido a que la administración de anfetamina o metanfetamina al ratón aumenta marcadamente la actividad motora del ratón, se considera que un aumento de la actividad motora del ratón es modelo de trastorno

bipolar. La actividad motora se mide durante un tiempo determinado, por ejemplo, 1 hr, después de la administración de metanfetamina al ratón, con un aparato de control de actividad motora. Con este método de ensayo, se puede confirmar que el medicamento de la presente invención que comprende el compuesto (I) y fármaco (II) en combinación muestra un efecto mejorador del trastorno bipolar imprevisiblemente superior.

[0091]

Prueba farmacológica 4

Efecto mejorador del comportamiento de enterramiento de esferas del ratón por el uso combinado del compuesto (I) y fármaco o antidepresivo

La prueba del comportamiento de enterramiento de esferas es una prueba de evaluación del comportamiento que utiliza el comportamiento de enterrar esferas en el lecho. Debido a que este comportamiento característico de enterrar esferas de vidrio inocuas en el lecho refleja el estado de ansiedad del animal, y es evidentemente similar a un acto compulsivo del paciente del trastorno obsesivo-compulsivo, que se repite con el reconocimiento de la irracionalidad, se considera en particular un modelo de trastorno obsesivo-compulsivo ^{1),2),3),4)}. Se ha informado que un fármaco antiansiedad general, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI), y un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI) suprimen el comportamiento de enterramiento sin suprimir la actividad motora en este sistema de ensayo.

En esta prueba, se consideró un efecto potenciador de un uso combinado de un fármaco antiansiedad o un antidepresivo, que se considera efectivo para el trastorno obsesivo-compulsivo, y el compuesto (I) sobre la acción antiansiedad o mejorador del trastorno obsesivo-compulsivo reflejada en el comportamiento de enterramiento de las esferas usando este modelo.

Se utilizaron animales comoratoses macho ddY (6- a 7 semanas). En esta prueba, se cargó una jaula plástica (26 x 32 x 17 cm) con chips a aproximadamente 5 cm de profundidad en una habitación insonorizada, y se colocaron en esta 25 esferas (de 15 mm de diámetro, aproximadamente 6 g de peso) a distancias

iguales. A cada ratón se administró por vía oral el compuesto (I) simultáneamente con un fármaco antiansiedad o un antidepresivo o un vehículo del mismo, y 30 min después, cada ratón se colocó en una jaula que contiene las esferas. El ratón se sacó de la jaula 30 min más tarde, y se contó visualmente el número de esferas cubiertas con chips por 2/3 o más.

Se suspende el Compuesto (I) (0,1 mg/kg) y diversos antidepresivos (fluoxetina (10 mg/kg), paroxetina (10 mg/kg), sertralina (10 mg/kg), fluvoxamina (15 mg/kg)) en 5% de goma arábica-agua destilada, y diazepam (fármaco antiansiedad, 1 mg/kg) se diluye con solución salina fisiológica y se utiliza. Todos los fármacos y vehículos de estos se administran por vía oral 30 min antes del comienzo de la prueba. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Referencias

- ¹⁾ Njung'e K, Handley SL. Evaluation of Marble-Burying Behavior as a Model of Anxiety. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991; 38(1):63-67.
- ²⁾ Ichimaru Y, et al. 5HT_{1A}-receptor subtype mediates the effect of fluvoxamine, a selective serotonin reuptake inhibitor, on marble-burying behavior. *Jpn J Pharmacol.* 1995; 68(1):65-70.
- ³⁾ Yamanaka K, et al. Effect of repeated dosing of sertraline on marble-burying behavior in mice. *Jpn J Neuropsychopharmacol.* 1997; 19(6):387-393.
- ⁴⁾ Sugimoto Y, et al. Effects of the Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitor (SNRI) Milnacipran on Marble Burying Behavior in Mice. *Biol. Pharm. Bull.* 2007;30(12):2399-2401.

[0092]

[Tabla 2]

compuesto (I)	dosis (mg/kg)	fármaco (II)	dosis (mg/kg)	número	cantidad de mármoles enterrados	
					(promedio ± error estándar)	respecto al control (%)
vehículo 1	0	vehículo 2	0	10	15,0 ± 2,2	100
compuesto (I)	0,1	vehículo 2	0	10	14,4 ± 2,0	96
vehículo 1	0	diazepam	1	10	12,8 ± 2,0	85
compuesto (I)	0,1	diazepam	1	10	5,5 ± 2,0 ***	37
vehículo 1	0	vehículo 1	0	10	17,6 ± 1,7	100
compuesto (I)	0,1	vehículo 1	0	10	14,4 ± 2,0	82
vehículo 1	0	fluoxetina	10	10	17,3 ± 1,5	98
compuesto (I)	0,1	fluoxetina	10	10	7,8 ± 1,4 ***	44
vehículo 1	0	vehículo 1	0	10	12,6 ± 2,3	100

compuesto (I)	0,1	vehículo 1	0	10	11,3 ± 1,5	90
vehículo 1	0	paroxetina	10	10	8,5 ± 2,0	60
compuesto (I)	0,1	paroxetina	10	10	5,2 ± 1,4 *	47
vehículo 1	0	vehículo 1	0	10	13,4 ± 1,8	100
compuesto (I)	0,1	vehículo 1	0	10	12,2 ± 2,2	91
vehículo 1	0	sertralina	10	10	7,5 ± 0,7 *	56
compuesto (I)	0,1	sertralina	10	10	3,3 ± 1,1 **	25
vehículo 1	0	vehículo 1	0	10	16,2 ± 1,1	100
compuesto (I)	0,1	vehículo 1	0	10	14,0 ± 1,6	86
vehículo 1	0	fluvoxamina	15	10	13,5 ± 2,1	83
compuesto (I)	0,1	fluvoxamina	15	10	3,8 ± 1,1 ***	23

vehículo para el compuesto (I) y cada antidepresivo (vehículo 1: 5% de goma arábiga - agua destilada)

vehículo para diazepam (vehículo 2: solución fisiológica)

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; comparación con cada grupo de vehículo + grupo de vehículo (después del análisis de varianza, prueba de Dunnett de una vía).

[0093]

Prueba farmacológica 5

Evaluación del compuesto (I) sobre la actividad locomotora de SHR (ratas hipertensas espontáneas) en un nuevo ambiente

Se sabe que, después de la maduración, SHR se vuelve espontáneamente hipertensa, y muestra actividad neuronal dopaminérgica baja en el cuerpo estriado, y muestra actividad motora alta en un nuevo ambiente en tiempos normales, en comparación con ratas WKY-Kyoto, a la que pertenece la especie SHR. Se considera que este estado refleja la hiperactividad de ADHD, y se ha informado que los fármacos considerados efectivos para la ADHD humana, tales como metilfenidato y anfetamina, disminuyen la actividad locomotora aumentada más en este modelo que en las ratas WKY-Kyoto (Sagvolden T, et al. Biol Psychiatry. 2005; 57(11):1239-47).

En esta prueba, para evaluar el efecto del tratamiento de un uso combinado del compuesto (I) y un fármaco anti-ADHD en ADHD, se examina un efecto de la actividad motora aumentada de las ratas SHR en un nuevo ambiente. En esta prueba, usando ratas SHR de 12 a 14 semanas, se administran un fármaco por evaluar y un vehículo de este, y después de un tiempo dado, las ratas se colocan en un ambiente nuevo, por ejemplo, aparato de control de la actividad motora, y luego se mide la actividad motora espontánea durante 1 hora a partir de este momento usando un aparato de control de la actividad motora con un sensor infrarrojo (Supermex: Muromachi Kikai Co., Ltd.). Por ejemplo, se puede evaluar el efecto del tratamiento sobre ADHD por medio del compuesto (I) y un fármaco anti-ADHD representativo en combinación, y se los somete a esta prueba.

[0094]

Prueba farmacológica 6

Estudio multicéntrico, controlado por placebo, doble ciego, aleatorizado para examinar seguridad y efecto del tratamiento del compuesto (I) cuando el compuesto (I) se añade sobre psicoestimulante en pacientes con ADHD adulto que muestra efecto de tratamiento insuficiente con el psicoestimulante

Método de ensayo

Fase A (fase de tratamiento prospectivo ciego simple)

Se registran pacientes de 18 a 55 años diagnosticados con ADHD sobre la base de DSM-IV-TR para una fase de tratamiento prospectivo (Fase A). En la Fase A, los sujetos toman un psicoestimulante aprobado en USA y seleccionado por los investigadores, o placebo, por ciego simple (solo los investigadores saben la clase del fármaco, y el sujeto no sabe la clase del fármaco).

Fase B (fase aleatorizada doble ciego)

En el día final de la Fase A, los sujetos que muestran un efecto de tratamiento insuficiente se transfieren a una fase aleatorizada doble ciego de 6 semanas (Fase B), y se someten a un total de 11 semanas de tratamiento que incluyen la Fase A y Fase B. Los sujetos se asignan a uno de los siguientes grupos por doble ciego.

- placebo + psicoestimulante
 - Compuesto (I) 0,25-2 mg/día + psicoestimulante
- [0095]

Método de evaluación

El criterio de valoración primario fue la evaluación de seguridad y tolerancia del compuesto (I) por la comparación de la mejoría de ADHD entre el grupo del compuesto (I) y el grupo de placebo del día final de la Fase A (semana 5, visita de hospital) al día final de la Fase B (semana 11, visita de hospital).

Para la evaluación de los efectos secundarios, se utilizó la última observación registrada (LOCF) de la Escala Simpson-Angus (SAS), AIMS (movimiento involuntario anormal) y escala de calificación de acatisia de Barnes (BARS) para ambos efectos secundarios extrapiramidales y acatisia, además del ensayo de laboratorio que incluye eventos adversos, hallazgos físicos, signos vitales, ECG inducidos 12, prolactina sérica, y medición del peso corporal.

[0096]

A continuación se describen ejemplos de la formulación que comprenden el Compuesto (I), los cuales no se deben interpretar como limitantes.

[0097]

Para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central tales como esquizofrenia, las formas de dosificación del fármaco que son efectivas durante un tiempo prolongado (al menos una semana; con más preferencia 2, 3, o 4 semanas; aun con más preferencia más de 6 semanas) son útiles porque mejoran el cumplimiento terapéutico del paciente, y se puede reducir la probabilidad de recaída.

[0098]

Sin embargo, no se conoce la forma de dosis efectiva a largo plazo para el compuesto (I), o sus sales.

[0099]

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición o una forma de dosis que permite que el compuesto (I) o sus sales sean efectivas durante un largo tiempo; y un proceso para preparar los mismos.

[0100]

Se considera que las composiciones de la invención tienen ventajas tales como (pero no limitado a) una o más de las siguientes.

[0101]

Las composiciones de la invención permiten que el compuesto (I) sea administrado con menor frecuencia. Se considera que cualquier reducción de la frecuencia de dosis traer mejoras materiales en la conveniencia y cumplimiento terapéutico del paciente.

[0102]

La reducción de la frecuencia de dosis ofrece ventajas significativas respecto del régimen de dosis actual al reducir el costo humano indirecto del tratamiento farmacológico (por ejemplo, al reducir el tiempo requerido por los profesionales médicos para la administración del fármaco supervisada).

[0103]

Las composiciones de la invención también proporcionan un régimen de dosis de una vez por día en que la liberación del compuesto (I) está controlada. Se considera que esto puede reducir el perfil de eventos adversos en comparación con los

regímenes de una vez por día disponibles en la actualidad y/o proporcionar un régimen de dosis una vez por día más eficiente.

[0104]

A menos que se indique lo contrario en la presente, el término "Compuesto (I)" se refiere a 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona, sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus mezclas. "Sales farmacéuticamente aceptables" incluye los derivados del compuesto (I), donde el compuesto (I) se modifica por la preparación de sales de ácido o base no tóxicos de estos; y además se refiere a solvatos farmacéuticamente aceptables de tales sales. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no limitado a, sales de ácido mineral u orgánico del grupo funcional amina del compuesto (I). Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales no tóxicas y las sales de amonio cuaternario del compuesto (I) formado, por ejemplo, de ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales sales incluyen las derivadas de ácido inorgánico, tal como clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, fosfórico, y nítrico; sales de metal, tales como sal de sodio, sal de potasio, y sal de cesio; sales de metal alcalinotérreo, tales como sal de calcio y sal de magnesio; y combinaciones de los anteriores. Las sales orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales preparadas de ácidos orgánicos tales como ácido acético, trifluoroacético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, mesílico, esílico, besílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenesulfónico, metansulfónico, etandisulfónico, oxálico, isetiónico y $\text{HO}_2\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{H}$ (donde $n = 0-4$); y sales preparadas de aminoácidos tales como arginato, asparginato y glutamato. Las sales orgánicas farmacéuticamente aceptables preferidas incluyen sales preparadas de ácidos orgánicos tales como ácido acético, trifluoroacético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, mesílico, esílico, besílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico,

fumárico, toluenesulfónico, metansulfónico, etandisulfónico, oxálico, isetiónico y $\text{HO}_2\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{H}$ (donde $n = 0-4$); y sales preparadas de aminoácidos tales como arginato, asparginato y glutamato. El término "sales farmacéuticamente aceptables" también incluye las mezclas de cualquiera de los anteriores derivados del compuesto (I).

[0105]

Por el término "administrable por vía oral", se incluye el significado adecuado para la administración oral, que incluye peroral e intraoral (por ejemplo, sublingual o bucal). Con preferencia, las composiciones de la invención se diseñan para la administración peroral a un paciente, es decir, por deglución (por ejemplo, ingestión o bebida).

[0106]

Mediante el término "liberación controlada", incluimos el significado que después de la administración, se controla la liberación del compuesto (I) de modo que se pueda proporcionar un régimen de dosis en que el compuesto (I) se puede administrar, por ejemplo, con menor frecuencia que una vez por día (sin embargo, también se incluyen este aspecto mejores perfiles de liberación para la administración una vez por día). Esto puede incluir retardar y/o prolongar y/o sostener la liberación del compuesto (I), de que se puede aumentar el tiempo entre las dosis del compuesto (I). Tal liberación retardada/prolongada/sostenida también puede estar acompañada de una dosis única más alta del compuesto (I) en las composiciones de la invención.

[0107]

Las composiciones de la invención son adecuadas para un régimen de dosis de liberación controlada una vez por día (OD), y regímenes de dosificación menos frecuentes que OD. Por regímenes de dosificación menos frecuentes que OD, se incluyen una vez cada 2, 3, 4, 5 o 6 días; tres veces por semana; dos veces por semana (TW); una vez por semana (OW); y sus combinaciones. Un grupo preferido de regímenes de dosificación son OD; una vez cada 2 días (es decir, día por medio); TW y OW, por ejemplo, una vez cada 2 días; y TW y OW.

[0108]

Las características de liberación controlada de las composiciones de la invención se pueden definir en relación con sus perfiles de liberación *in vitro* o *in vivo*; o valores relacionados, tales como C_{max} , T_{max} y AUC, que se describen con más detalle a continuación.

[0109]

Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden exhibir un perfil de liberación *in vitro* donde, en promedio, no más de aproximadamente 60% del compuesto (I), con preferencia no más de aproximadamente 50%, con más preferencia no más de aproximadamente 40%, se disuelve dentro de 3 horas después de la colocación en una prueba de disolución estándar.

[0110]

A menos que se indique lo contrario, como se usa en la presente, el término "prueba de disolución estándar" significa una prueba realizada de acuerdo con el "Método Paddle" a 100 rpm en 900 ml de un medio de disolución por un aspecto fisiológico acuoso con un rango de pH entre 1 y 7 a 37 °C, como se describe en la Farmacopea de Estados Unidos; u otras condiciones de ensayo sustancialmente equivalentes a estas, por ejemplo, 0,1 M de ácido clorhídrico y regulador fosfato de pH 4,0.

[0111]

Como se indicó antes, la presente invención trata de proporcionar regímenes de dosificación con dosificación de frecuencia baja, o administración controlada de la dosis diaria. Las composiciones que tiene el perfil de liberación *in vitro* definido anteriormente pueden ser adecuadas para la administración OD y regímenes de dosificación que requieren una administración aun menos frecuente de la composición que contiene el fármaco que OD, como se explica en más detalle a continuación.

[0112]

Para evitar confusión, por la frase "regímenes de dosificación que requieren una administración aun menos frecuente de la composición que contiene el fármaco que OD", como se utiliza en la presente en relación con las composiciones de la invención que tienen las características de liberación controlada descritas en la presente (por ejemplo, un perfil de liberación *in*

vitro), se incluye una vez cada 2, 3, 4, 5 o 6 días; tres veces por semana; dos veces por semana (TW); una vez por semana (OW); y sus combinaciones.

[0113]

Las composiciones de la invención que pueden ser adecuadas para la administración OD normalmente pueden exhibir un perfil de liberación in vitro donde, en promedio, aproximadamente 10 a aproximadamente 50%, tales como aproximadamente 15 a aproximadamente 45%; por ejemplo, aproximadamente 15 a aproximadamente 30%, del compuesto (I) se disuelve dentro de 3 horas después de la colocación en una prueba de disolución estándar.

[0114]

Las composiciones de la invención que pueden ser adecuadas para regímenes de dosificación que requieren la administración aun menos frecuente de la composición que contiene el fármaco que OD normalmente pueden exhibir un perfil de liberación in vitro donde, en promedio, aproximadamente 2 a aproximadamente 40% (por ejemplo, aproximadamente 2 a aproximadamente 30 o 35%), tales como aproximadamente 5 a aproximadamente 25%; por ejemplo, aproximadamente 10 a aproximadamente 20%, del compuesto (I) se disuelve dentro de 3 horas después de la colocación en una prueba de disolución estándar.

[0115]

Las composiciones de la invención que pueden ser adecuadas para administración OD normalmente pueden exhibir un perfil de liberación in vitro donde, en promedio, aproximadamente 25 a aproximadamente 100%, tales como aproximadamente 30 a aproximadamente 100%; por ejemplo, aproximadamente 40 a aproximadamente 100%, o aproximadamente 50 a aproximadamente 100%, del compuesto (I) se disuelve dentro de 8 horas después de la colocación en una prueba de disolución estándar.

[0116]

Las composiciones de la invención que pueden ser adecuadas para regímenes de dosificación que requieren la administración aun menos frecuente de la composición que contiene el fármaco que OD normalmente pueden exhibir un perfil de liberación in vitro

donde, en promedio, no más de aproximadamente 70% del compuesto (I), con preferencia no más de aproximadamente 60%, con más preferencia no más de aproximadamente 50%; por ejemplo, no más de aproximadamente 40%, se disuelve dentro de 8 horas después de la colocación en una prueba de disolución estándar. Normalmente, tales composiciones exhiben un perfil de liberación *in vitro* donde, en promedio, aproximadamente 10 a aproximadamente 65%, tales como aproximadamente 15 a aproximadamente 55%; por ejemplo, aproximadamente 20 a aproximadamente 45%, del compuesto (I) se disuelve dentro de 8 horas después de la colocación en una prueba de disolución estándar.

[0117]

Las composiciones de la invención pueden exhibir una tasa de disolución *in vitro* después de la colocación en una prueba de disolución estándar donde:

aproximadamente 2 a aproximadamente 50% del compuesto (I) se libera después de 2 horas;

aproximadamente 5 a aproximadamente 80% del compuesto (I) se libera después de 4 horas;

25% o more del compuesto (I) se libera después de 8 horas; y

40% o more del compuesto (I) se libera después de 12 horas.

Con preferencia, la tasa de liberación *in vitro* es independiente del pH entre 1 y 7.

[0118]

Las composiciones que tienen el perfil de liberación *in vitro* definido anteriormente pueden ser adecuadas para la administración OD y los regímenes de dosificación que requieren la administración aun menos frecuente de la composición que contiene el fármaco que OD, como se explica con más detalle a continuación.

[0119]

Las composiciones de la invención que pueden ser adecuadas para administración OD normalmente pueden exhibir una tasa de disolución *in vitro* después de la colocación en una prueba de disolución estándar donde:

aproximadamente 5 a aproximadamente 40% (por ejemplo, 10 a 30%) del compuesto (I) se libera después de 2 horas;

aproximadamente 15 a aproximadamente 70% (por ejemplo, 20 a 50%) del compuesto (I) se libera después de 4 horas; y 50% o más (por ejemplo, 60% o más) del compuesto (I) se libera después de 8 horas.

Con preferencia, la tasa de disolución in vitro es independiente del pH entre 1 y 7.

[0120]

Las composiciones de la invención que pueden ser adecuadas para regímenes de dosificación que requieren la administración aun menos frecuente de la composición que contiene el fármaco que OD normalmente pueden exhibir una tasa de disolución in vitro después de la colocación en una prueba de disolución estándar, donde:

aproximadamente 2 a aproximadamente 35%, tales como aproximadamente 2 a aproximadamente 25% (por ejemplo, 5 a 15%) del compuesto (I) se libera después de 2 horas; aproximadamente 5 a aproximadamente 50% (por ejemplo, 10 a 40) del compuesto (I) se libera después de 4 horas; aproximadamente 25 a aproximadamente 80% (por ejemplo, 30 a 60) del compuesto (I) se libera después de 8 horas; y 40% o más (por ejemplo, 50% o más) del compuesto (I) se libera después de 12 horas.

Con preferencia, la tasa de disolución in vitro es independiente del pH entre 1 y 7.

[0121]

Las composiciones de la invención pueden exhibir un perfil de absorción en plasma in vivo del compuesto (I) después de una administración oral de dosis única, donde el tiempo para que se absorba 50% del compuesto (I) en el plasma (de un paciente humano o animal) es por lo menos 2 horas, con preferencia por lo menos 3 horas, con más preferencia por lo menos 4 horas (por ejemplo, por lo menos aproximadamente 5 o 6 horas).

[0122]

La frase "perfil de absorción en plasma del compuesto (I)" se considera que se refiere a la concentración del plasma del compuesto (I) durante el tiempo después de la administración a un paciente humano o animal. Como es sabido por los expertos en la

técnica, el perfil de absorción en plasma se puede medir por la deconvolución de la farmacocinética de liberación continua versus una referencia de liberación inmediata,

[0123]

Las composiciones que tienen el perfil de liberación *in vivo* definido anteriormente pueden ser adecuadas para la administración OD y de regímenes de dosificación que requieren la administración aun menos frecuente de la composición que contiene el fármaco que OD, como se explica con más detalle a continuación.

[0124]

Las composiciones de la invención que pueden ser adecuadas para administración OD normalmente pueden exhibir un perfil de absorción en plasma *in vivo* del compuesto (I) después de la administración de dosis oral única, donde el tiempo para que el 50% del compuesto (I) se absorba en el plasma es aproximadamente 2 a aproximadamente 12 horas, tales como aproximadamente 3 a aproximadamente 10 horas; por ejemplo, aproximadamente 4 a aproximadamente 9 horas, o aproximadamente 5 a aproximadamente 7 horas (por ejemplo, aproximadamente 6 horas).

[0125]

Las composiciones de la invención que pueden ser adecuadas para regímenes de dosificación que requieren la administración aun menos frecuente de la composición que contiene el fármaco que OD, normalmente pueden exhibir un perfil de absorción en plasma *in vivo* del compuesto (I) después de la administración de dosis oral única, donde el tiempo para que el 50% del compuesto (I) se absorba en el plasma es aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas, tales como aproximadamente 7 a aproximadamente 20 horas; por ejemplo, aproximadamente 8 a aproximadamente 18 horas, o aproximadamente 10 a aproximadamente 16 horas.

[0126]

Las composiciones de la invención también se pueden definir en términos de la cantidad del compuesto (I) que se libera de las composiciones *in vivo* en momentos específicos después de la administración oral. Por ejemplo, las composiciones de la

invención normalmente pueden exhibir un perfil de liberación donde:

aproximadamente 2 a aproximadamente 50% del compuesto (I) se libera dentro de 2 horas después de la administración;

aproximadamente 5 a aproximadamente 80% del compuesto (I) se libera dentro de 4 horas después de la administración;

25% o más del compuesto (I) se libera dentro de 8 horas después de la administración; y

40% o más del compuesto (I) se libera dentro de 12 horas después de la administración.

[0127]

Las composiciones que tienen el perfil de liberación *in vivo* definido anteriormente pueden ser adecuadas para la administración OD, y para regímenes de dosificación que requieren administración aún menos frecuente de la composición que contiene el fármaco que OD, como se explica con más detalle a continuación.

[0128]

Las composiciones de la invención que pueden ser adecuadas para administración OD normalmente pueden exhibir un perfil de absorción en plasma *in vivo* del compuesto (I) donde:

aproximadamente 5 a aproximadamente 40% (por ejemplo, 10 a 30%) del compuesto (I) se libera dentro de 2 horas después de la administración;

aproximadamente 15 a aproximadamente 70% (por ejemplo, 20 a 50%) del compuesto (I) se libera dentro de 4 horas después de la administración; y

50% o más (por ejemplo, 60% o más) del compuesto (I) se libera dentro de 8 horas después de la administración.

[0129]

Las composiciones de la invención que pueden ser adecuadas para regímenes de dosificación que requieren la administración aun menos frecuente de la composición que contiene el fármaco que OD normalmente exhibe un perfil de absorción en plasma *in vivo* del compuesto (I) donde:

aproximadamente 2 a aproximadamente 35%, tal como aproximadamente 2 a aproximadamente 25% (por ejemplo, 5 a 15%), del compuesto (I) se libera dentro de 2 horas después de la administración;
aproximadamente 5 a aproximadamente 50% (por ejemplo, 10 a 40%) en peso del compuesto (I) se libera dentro de 4 horas después de la administración;
aproximadamente 25 a aproximadamente 80% (por ejemplo, 30 a 60%) del compuesto (I) se libera dentro de 8 horas después de la administración; y
40% o más (por ejemplo, 50% o más) del compuesto (I) se libera dentro de 12 horas después de la administración.

[0130]

Las características de liberación controlada de las composiciones de la invención que pueden ser adecuadas para la administración OD se pueden definir en relación con el valor pico de la concentración plasmática (C_{max}) del compuesto (I) cuando se administran a pacientes humanos o animales. Por ejemplo, las composiciones de la invención que pueden ser adecuadas para la administración OD normalmente exhibe un valor de C_{max} del compuesto (I) después de la administración oral de aproximadamente 10 a aproximadamente 99%, tales como aproximadamente 20 a aproximadamente 80%; por ejemplo, aproximadamente 25 a aproximadamente 70% (por ejemplo, aproximadamente 30 a aproximadamente 60%) del valor de C_{max} obtenido usando una forma de dosis de liberación inmediata convencional (IR) del compuesto (I) cuando se administra por vía oral en una dosis idéntica.

[0131]

La frase "una forma de dosis de liberación inmediata convencional (IR) del compuesto (I)" incluye el significado de que la forma dosis libera sustancialmente todo el compuesto (I) contenido en este inmediatamente; por ejemplo, dentro de 30 minutos de administración. En otras palabras, tales formas de dosificación IR normalmente no tienen sustancialmente componentes que actúan para retardar y/o prolongar y/o sostener a liberación del compuesto (I).

[0132]

Las características de liberación controlada de las composiciones de la invención que pueden ser adecuadas para administración OD se pueden definir por la relación de la concentración plasmática pico ($C_{\max}$) del compuesto (I) a la concentración plasmática del compuesto (I) 24 horas después de la administración (C_{24}) cuando se administra a pacientes humanos o animales, y antes de la administración de cualquier dosis inicial. Las composiciones de la invención normalmente exhiben una relación de $C_{\max}$ a C_{24} , con preferencia en condiciones de estado estacionario, que es menos de aproximadamente 3:1, con preferencia menos de aproximadamente 2:1, con más preferencia menos de aproximadamente 1,5:1; tales como 1,1:1 a aproximadamente 1,5:1 (por ejemplo, aproximadamente 1:1).

[0133]

Las composiciones de la invención pueden exhibir uno o más de los perfiles de liberación controlada definidos anteriormente.

[0134]

Las composiciones de la invención comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto (I) y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. A fin de obtener uno o más de los perfiles de liberación controlada descritos anteriormente, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto (I) se pueden formular de diversas maneras, que incluyen, pero sin limitación, formulaciones de difusión controlada (tales como matrices o pellets de cera), formulaciones de disolución controlada (tales como formulaciones recubiertas prensadas), formulaciones de difusión/disolución controlada, formulaciones fácilmente administrables (tales como formulaciones masticables, disolución rápida, aspersion o enmascaramiento de sabor), formulaciones recubiertas entéricas, formulaciones por tecnología de bomba osmótica, formulaciones resistentes a la alteración, formulaciones de erosión controlada, formulaciones de intercambio de resinas y combinaciones de las anteriores. Las formulaciones anteriores se describirán con más detalle a continuación.

[0135]

Las formulaciones descritas en la presente para las composiciones de la invención se diseñan principalmente para administración oral. Las formas de dosificación orales adecuadas incluyen, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, líquidos, polvos, gránulos, suspensiones, matrices, microesferas, semillas, pellets y/o perlas de las anteriores formulaciones. Las combinaciones de estas formas de dosificación también se pueden usar en esta invención. Por ejemplo, una forma de dosis oral que contiene el compuesto (I) puede estar en forma de microcomprimidos encapsulados dentro de una cápsula, por ejemplo, una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o una cápsula de gelatina. Se puede usar cualquier cápsula de gelatina; por ejemplo, se puede usar la cápsula de gelatina dura conocida como CAPSUGEL.

[0136]

Las formas de dosificación orales sólidas descritas anteriormente normalmente pueden utilizar sustancias farmacológicas que pueden tener un tamaño de partícula promedio mayor de 100 nm, con preferencia mayor de 500 nm, 1000 nm o 2000 nm (por ejemplo, mayor de 2500 nm).

[0137]

Las composiciones de la invención pueden ser formulaciones de difusión controlada. Por el término "formulaciones de difusión controlada", se incluyen las formulaciones en que la difusión del compuesto (I) disuelto a partir de la formulación tiene un papel significativo en la tasa de liberación controlada del compuesto (I) de esta formulación. Sin embargo, también puede incluir los procesos de disolución. Las formulaciones de difusión controlada típicas incluyen los llamados "sistemas de reservorios", en los que un núcleo del compuesto (I) se recubre con un polímero (normalmente un polímero insoluble en agua); y los llamados "sistemas de matriz", en los que el compuesto (I) se dispersa en toda la matriz (por ejemplo, una matriz hinchable), que puede estar opcionalmente recubierta. En cada sistema, el flujo y egreso del fármaco disuelto se controla con el fin de obtener uno o más de los perfiles de liberación definidos anteriormente.

[0138]

Las composiciones de la invención se pueden basar en la tecnología de matriz. En esta tecnología, el compuesto (I) se incrusta en un excipiente que constituye un núcleo no desintegrante llamado matriz. La difusión del compuesto (I) (disuelto) se produce a través del núcleo.

[0139]

Con preferencia, las composiciones de liberación controlada de la invención se formulan de modo que exista por lo menos alguna demora antes de obtener concentraciones de plasma significativas del compuesto (I). En otras palabras, las composiciones de la invención pueden tener un componente de liberación retardada y/o sostenida y/o prolongada. Tales composiciones pueden evitar una descarga inicial del compuesto (I), o se puede formular de tal modo que retarda la liberación del compuesto (I) en una parte particular del aparato gastrointestinal (por ejemplo, el estómago). Esto puede ser útil para minimizar los perfiles de eventos adversos asociados con el compuesto (I).

[0140]

También son convenientes las formulaciones recubiertas entéricas, que pueden proteger el estómago contra cualquiera de los efectos irritantes del compuesto (I). Tales formulaciones se pueden recubrir con una composición que es no tóxica e incluye un polímero entérico farmacéuticamente aceptable que es predominantemente soluble en el fluido intestinal pero sustancialmente insoluble en los jugos gástricos.

[0141]

Normalmente, las composiciones de la invención extienden la liberación del compuesto (I), por ejemplo, durante varias horas, en comparación con la liberación del compuesto (I) en la forma de dosis de liberación inmediata.

[0142]

Las composiciones de la invención pueden comprender un material que retarda la liberación. El material que retarda la liberación puede estar, por ejemplo, en la forma de una matriz o una cubierta. Las composiciones de la invención pueden comprender, por ejemplo, una partícula del compuesto (I) que está

combinado con un material retardador de liberación. El material retardador de liberación es normalmente un material que permite la liberación del compuesto (I) a una velocidad sostenida en un medio acuoso. El material retardador de liberación se puede elegir selectivamente con el fin de obtener, en combinación con las otras propiedades indicadas, una tasa de liberación deseada.

[0143]

Los materiales retardadores de la liberación pueden ser polímeros y/o materiales hidrófilos y/o hidrófobos. Los materiales retardadores de la liberación adecuados incluyen, pero no limitado a, polímeros acrílicos, alquilcelulosa, goma laca, zeína, aceite vegetal hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, y combinaciones que comprende uno o más de las materiales anteriores. Las composiciones de la invención normalmente pueden contener entre aproximadamente 1% y aproximadamente 80% (en peso) del material retardador de liberación.

[0144]

Los polímeros acrílicos adecuados incluyen, por ejemplo, copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, metacrilato de aminoalquilo, copolímero de metacrilato, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida del ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), poli(anhídrido de ácido metacrílico), metacrilato de metilo, polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poli(acrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, copolímeros de metacrilato de glicidilo y combinaciones que comprende uno o más de los polímeros anteriores.

[0145]

Las alquilcelulosas adecuadas incluyen, por ejemplo, etilcelulosa. Los expertos en la técnica apreciarán que otros polímeros celulósicos, que incluyen otros polímeros alquilcelulósicos se pueden sustituir por parte o el total de la etilcelulosa.

[0146]

Otros materiales hidrófobos adecuados son normalmente hidrosolubles y pueden tener un punto de fusión de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 200 °C, con preferencia aproximadamente 45 °C a aproximadamente 90 °C. El material hidrófobo puede incluir ceras neutras o sintéticas, alcoholes grasos (tales como alcohol laurílico, miristílico, estearílico, cetílico o con preferencia cetostearílico), ácidos grasos que incluyen ésteres de ácidos grasos, glicéridos de ácido graso (mono-, di-, y tri-glicéridos), grasas hidrogenadas, hidrocarburos, aceites o grasas endurecidos (por ejemplo, aceite de colza endurecido, aceite de ricino, sebo bovino, aceite de palma, aceite de poroto de soja), ceras, ácido esteárico, alcohol estearílico, poletilenglicol, materiales hidrófobos e hidrófilos que tienen esqueletos de hidrocarburos y combinaciones que comprende uno o más de los materiales anteriores.

[0147]

Las ceras adecuadas incluyen cera de abejas, glicocera, cera de ricino, cera de carnauba y sustancias tipo cera, por ejemplo, los materiales que son normalmente sólidos a temperatura ambiente y tiene un punto de fusión de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 100 °C, y combinaciones que comprende dos o más de las siguientes ceras.

[0148]

El material retardador de liberación también puede comprender una cadena larga, digerible (por ejemplo, C₈-C₅₀, con preferencia C₁₂-C₄₀), hidrocarburos sustituidos o no sustituidos, tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres glicéricos de ácidos grasos, aceites minerales y vegetales, ceras, y combinaciones que comprenden uno o más de los materiales anteriores. Se pueden usar los hidrocarburos que tienen un punto de fusión de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 90 °C. Las composiciones de la invención pueden contener hasta aproximadamente 60% en peso de por lo menos un hidrocarburo de cadena larga, digerible y/o hasta 60% en peso de por lo menos un polialquilenglicol.

[0149]

El material retardador de liberación también puede comprender ácido poliláctico, ácido poliglicólico, o un copolímero de ácido láctico y ácido glicólico. El material retardador de liberación opcionalmente incluye otros aditivos, tales como un agente promotor de la erosión (por ejemplo, almidón y gomas) y/o un polímero semi-permeable.

[0150]

Los agentes modificadores de la liberación, que afectan las propiedades de liberación de la composición, se pueden usar opcionalmente en las composiciones de la invención. El agente modificador de la liberación, por ejemplo, puede funcionar como un formador de poro. Normalmente, un formador de poro crea canales que facilitan (por ejemplo, aceleran) la liberación del fármaco. El formador de poro puede ser orgánico o inorgánico y puede incluir materiales que se pueden disolver, extraer o filtrar de la cubierta en el ambiente de uso. El formador de poro puede comprender uno o más polímeros hidrófilos, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, estearatos metálicos (por ejemplo, estearato de metal alcalino tales como estearato de magnesio), policarbonatos (poliésteres lineales de ácido carbónico en que los grupos carbonato reaparecen en la cadena del polímero), y combinaciones que comprenden dos o más de los anteriores agentes modificadores de liberación.

[0151]

El material retardador de liberación también puede incluir un medio de salida que comprende por lo menos un pasaje, orificio o similares. El pasaje puede tener cualquier forma, tales como redonda, triangular, cuadrado o elíptica. Tal medio de salida se puede usar en formulaciones de bomba osmótica, que se describe en más detalle en la presente.

[0152]

Además de los ingredientes anteriores, las composiciones de la invención también pueden contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, auxiliares granuladores, colorantes, saborizantes y deslizantes que son convencionales en la técnica farmacéutica.

[0153]

Ejemplos de lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, behenato de glicerilo, talco, y aceite mineral (en PEG). Los ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen polímeros hidrosolubles, tales como almidón modificado, gelatina, povidona, alcohol polivinílico, etc. Ejemplos de rellenos adecuados incluyen lactosa y celulosa microcristalina. Un ejemplo de un deslizante es dióxido de silicio.

[0154]

Las composiciones de la invención pueden incluir uno o más sustratos que comprenden el compuesto (I). Tales sustratos se pueden recubrir con una cubierta de liberación sostenida y/o retrasada y/o prolongada que comprende un material retardador de liberación. Tales composiciones se pueden usar en un sistema multiparticulado, tal como perlas, perlas de resina de intercambio iónico, esferoides, microesferas, semillas, pellets, matrices, gránulos, y otros sistemas multiparticulado a fin de obtener la liberación controlada deseada del compuesto (I). El sistema multiparticulado se puede presentar en una cápsula u otra forma de dosis unitaria adecuada, tal como un comprimido o una bolsa.

[0155]

En ciertos casos, se puede usar más de un sistema multiparticulado, cada uno que exhibe características diferentes, tales como liberación dependiente del pH, tiempo para liberación en varios medios (por ejemplo, ácido, base, fluido intestinal simulado), liberación *in vivo*, tamaño y composición.

[0156]

En algunos casos, los excipientes para estimular la esferonización se pueden usar junto con el ingrediente activo para formar esferoides. La celulosa microcristalina y la lactosa hidratada impalpable son ejemplos de tales agentes esferonizantes. En forma adicional (o alternativa), los esferoides pueden contener un polímero insoluble en agua, con preferencia un polímero acrílico; un copolímero acrílico, tales como a copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo; o etilcelulosa. En tal formulación, cualquier cubierta de liberación sostenida presente puede incluir un material

hidrosoluble tal como una cera, sea sola o en mezcla con un alcohol graso, o goma laca o zeína.

[0157]

Los esferoides o las perlas recubiertas con un ingrediente activo se pueden preparar, por ejemplo, por la disolución del compuesto (I) en agua, y luego la aspersión de la solución sobre un sustrato, tal como una esfera de azúcar. Opcionalmente, se pueden agregar ingredientes adicionales antes del recubrir las perlas con el fin de asistir en la unión del ingrediente activo a los sustratos y/o colorear la solución, etc. El material de sustrato-ingrediente activo resultante se puede recubrir con un material de barrera para separar el compuesto (I) de la próxima capa de material, por ejemplo, un material retardador de liberación. El material de barrera puede ser un material que comprende hidroxipropilmetilcelulosa. Sin embargo, se puede usar cualquier formador de película conocido en la técnica. Con preferencia, el material de barrera aumenta la estabilidad durante el procesamiento y/o vida útil, sin afectar la tasa de disolución del producto final.

[0158]

A fin de obtener las características de liberación deseadas, el compuesto (I) se puede recubrir con una cantidad de material retardador de liberación suficiente para obtener un nivel de aumento de peso de aproximadamente 1 a aproximadamente 80% (por ejemplo, aproximadamente 2 a aproximadamente 40%); sin embargo, se puede usar una cantidad mayor o menor de material retardador de liberación que depende, por ejemplo, de la tasa de liberación deseada. Además, se puede usar más de un material retardador de liberación en el recubrimiento, así como otros diversos excipientes farmacéuticos.

[0159]

El material retardador de liberación puede estar en forma de una cubierta pelicular que comprende una dispersión de un polímero hidrófobo. Los solventes normalmente usados para la aplicación de la cubierta retardadora de la liberación incluyen solventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, alcoholes (por ejemplo, metanol o etanol), cloruro de metileno, y

combinaciones que comprenden uno o más de los anteriores solventes.

[0160]

El perfil de liberación *in vivo* y/o *in vitro* de las composiciones de la invención se puede alterar; por ejemplo, el perfil de liberación se puede optimizar por el uso de más de un material retardador de liberación, por la variación del espesor del material retardador de liberación, cambio del material retardador de liberación particular usado, alteración de las cantidades relativas del material retardador de liberación, alteración de la manera en que se añade cualquier plastificante presente, variación de la cantidad de plastificante con respecto al material retardador, inclusión de ingredientes o excipientes adicionales, alteración del método de fabricación, o por combinaciones de los anteriores.

[0161]

Además o en lugar de estar presentes en una matriz, el agente retardador de la liberación puede estar en forma de una cubierta. Opcionalmente, un núcleo se puede recubrir, o una cápsula de gelatina se puede recubrir adicionalmente, con una cubierta de liberación sostenida y/o retardada y/o prolongada tal como las descritas en la presente. Las cubiertas pueden incluir una cantidad suficiente de un material hidrófobo para obtener un aumento de peso de la dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 80% (por ejemplo, aproximadamente 2 a aproximadamente 40%), si bien la cubierta puede aumentar el peso de la forma de dosis en un porcentaje más grande de acuerdo con la tasa de liberación deseada, entre otras variables.

[0162]

Las composiciones de la invención con preferencia liberan el compuesto (I) más lentamente por ejemplo, cuando se ingiere y expone a los fluidos gástricos, y luego a los fluidos intestinales. El perfil de liberación controlada de las formulaciones se puede alterar, por ejemplo, por la variación de la cantidad de agente retardador de la liberación, por ejemplo, material hidrófobo, por la variación de la cantidad de cualquier plastificante presente con respecto al material hidrófobo, por la

inclusión de ingredientes o excipientes adicionales, por la alteración del método de fabricación, o combinaciones de los anteriores.

[0163]

Las composiciones de la invención se pueden preparar de manera tal que, el compuesto (I) está presente en forma amorfa o forma cristalina. El término "amorfo" se considera que significa que consiste en disposiciones desordenadas de las moléculas que no poseen una red cristalina distinguible. Un proceso típico para formar una composición que comprende el compuesto (I) amorfo comprende mezclar el compuesto (I) con agua y un portador polimérico farmacéuticamente aceptable, y secar la mezcla para formar una composición que comprende el compuesto (I) amorfo y el portador polimérico.

[0164]

Los portadores poliméricos farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, hidroxipropil celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, ftalato acetato de celulosa, butirato acetato de celulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, alcohol polivinílico, polipropileno, dextrano, dextrinas, hidroxipropil-beta-ciclodextrina, chitosano, copolímeros láctico/glicólido, poliortoéster, polianhidrato, cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo, acetato de etilenvinilo, lectinas, carbopoles, elastómeros de silicio, polímeros poliacrílicos, maltodextrinas, lactosa, fructosa, inositol, trehalosa, maltosa, rafinosa, povidona (PVP), polietilenglicol (PEG), y alpha-, beta-, y gamma-ciclodextrinas; y combinaciones de los portadores anteriores.

[0165]

Los portadores poliméricos preferidos son uno o más de povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropil celulosa, metilcelulosa, copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, y polietilenglicol. La povidona (PVP) normalmente tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 2.500 a aproximadamente 3.000.000; por ejemplo, aproximadamente 10.000 a aproximadamente 450.000.

[0166]

El portador polimérico con preferencia (i) es miscible con el compuesto (I) como base libre y sus sales farmacéuticamente aceptables (en especial la sal clorhidrato); (ii) capaz de mantener la sal en una dispersión en estado sólido no cristalino homogéneo después de que se ha eliminado el agua por evaporación; (iii) químicamente inerte con respecto al Compuesto (I); y (iv) por lo menos parcialmente hidrosoluble, y con más preferencia es completamente hidrosoluble.

[0167]

El compuesto (I), el portador polimérico, y el agua se pueden combinar en cualquier orden. Normalmente, se combinan de manera tal de formar una solución del compuesto (I) y el portador polimérico. En la formación de una solución del portador polimérico y agua, el calentamiento de la solución no es generalmente necesario a concentraciones más bajas; sin embargo, se prefiere a concentraciones más altas, con la condición de que la temperatura no produzca la descomposición o degradación de ninguno de los materiales. A fin de formar una solución transparente, es preferible añadir el compuesto (I) después de disolver el portador polimérico en agua, en forma adecuada a aproximadamente 25 a aproximadamente 100 °C; por ejemplo, aproximadamente 45 a aproximadamente 80 °C.

[0168]

La relación del compuesto (I) al portador polimérico puede variar de acuerdo, por ejemplo, con el perfil de liberación preciso requerido. Las relaciones de peso típicas del portador polimérico al Compuesto (I) están en el rango de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 0,5:1, con preferencia aproximadamente 50:1 a aproximadamente 1:1; tales como aproximadamente 20:1 a aproximadamente 2:1 (por ejemplo, aproximadamente 5:1).

[0169]

Después de la formación de la solución (con preferencia transparente), el proceso continúa con la recuperación del agua para formar una dispersión en estado sólido del compuesto (I) en el portador polimérico. Se puede usar cualquier método de eliminación de agua que proporcione una dispersión en estado sólido homogéneo; los métodos adecuados incluyen evaporación al

vacío, o secado por aspersión. Los métodos de evaporación al vacío incluyen evaporación giratoria, secado al vacío estático, y una combinación de estos. Los expertos en la técnica de las formulaciones farmacéutica pueden determinar fácilmente una temperatura razonable a la que se puede extraer el agua, con la condición de que la temperatura no sea tan alta para causar la degradación o descomposición de los materiales. Normalmente, la evaporación ocurre a aproximadamente 25 °C a aproximadamente 100 °C. La evaporación de agua debe proporcionar una dispersión en estado sólido que es homogénea y sustancialmente libre de agua. "Sustancialmente libre" significa que la dispersión en estado sólido normalmente contiene menos de 20% en peso de agua residual, con preferencia menos de 10%, con más preferencia menos de 5%, con máxima preferencia menos de 1%.

[0170]

Cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado se puede añadir a las composiciones de la invención. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen diluyentes, vehículos para el compuesto (I), aglutinantes, desintegrantes, deslizantes, edulcorantes, auxiliares de compresión, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes de suspensión, agentes dispersantes, formadores de película, tintas de impresión, lubricantes y/o conservantes. Estos excipientes se pueden usar de una manera convencional y solos o en cualquier combinación.

[0171]

La composición farmacéutica se puede formular por métodos convencionales de mezcla tales como combinación, llenado, granulación y compresión. La compresión directa y la granulación húmeda son dos ejemplos de métodos que se pueden usar para formular las composiciones de la invención. Estos y otros métodos se describen y/o ejemplifican con más detalle a partir de aquí en adelante.

[0172]

Los excipientes se pueden añadir por numerosas razones; por ejemplo, para facilitar la fabricación, aumentar la estabilidad, controlar la liberación, potenciar las características del

producto, aumentar la biodisponibilidad, aumentar la aceptabilidad del paciente y sus combinaciones.

[0173]

Los ejemplos de aglutinantes que se pueden usar para ayudar a mantener la forma de dosis junta incluyen povidona, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, azúcares, y sus combinaciones. Los desintegrantes (tales como croscarmelosa sódica) se expanden cuando están húmedos, causan que se separen los comprimidos. Los lubricantes normalmente ayudan en el procesamiento de los materiales del polvo. Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de calcio, behenato de glicerol, estearato de magnesio, aceite mineral, polietilenglicol, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, talco, aceite vegetal, estearato de cinc, y sus combinaciones. Un ejemplo de un deslizante es dióxido de silicio.

[0174]

Las formulaciones descritas en la presente pueden contener un relleno tales como un relleno insoluble en el agua o soluble en agua, o una combinación de estos. Los rellenos insolubles en agua típicos incluyen dióxido de silicio, dióxido de titanio, talco, alúmina, almidón, caolín, polacrilina potásica, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, y sus combinaciones. Los rellenos solubles en agua típicos incluyen azúcar hidrosolubles y alcoholes de azúcar, con preferencia lactosa, glucosa, fructosa, sacarosa, manosa, dextrosa, galactosa, los correspondientes azúcares de alcohol y otros alcoholes de azúcar, tales como manitol, sorbitol, xilitol, y sus combinaciones.

[0175]

El Compuesto (I) y algunos aditivos opcionales se pueden preparar como subunidades o como pellets; por ejemplo, por una técnica de pelletización por fusión. En esta técnica, el compuesto (I) se combina en forma finamente dividida con un aglutinante y otros ingredientes inertes opcionales, y a partir de este momento la mezcla se pelletiza; por ejemplo, por acción mecánico de la mezcla en un mezclador de alto cizallamiento para formar los pellets. Por el término "pellet", se incluyen pellets,

gránulos, esferas y perlas. A partir de este momento, los pellets se pueden tamizar a fin de obtener pellets del tamaño requerido.

[0176]

El material aglutinante también puede estar en forma particulada y normalmente tiene un punto de fusión superior a aproximadamente 40 °C. Las sustancias aglutinantes adecuadas incluyen aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, otras grasas hidrogenadas, alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos y sus combinaciones.

[0177]

Las formas de dosificación oral se pueden preparar para incluir una cantidad efectiva de subunidades que contienen el compuesto (I), y opcionalmente otros agentes activos en la forma de multipartículas o multipellets dentro de una cápsula. Por ejemplo, se puede colocar una pluralidad de multiparticulados en una cápsula de gelatina suficiente para proporcionar un perfil de liberación, como se definió antes.

[0178]

Las subunidades (por ejemplo, en la forma de multiparticulados) se pueden comprimir en un comprimido oral usando el equipo de formación de comprimidos convencional y técnicas estándares. La formulación del comprimido puede incluir excipientes tales como, por ejemplo, un diluyente inerte (por ejemplo, lactosa); agentes de granulación y desintegración (por ejemplo, un almidón de maíz); agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón); y agentes lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio).

[0179]

Alternativamente, las subunidades que contienen el compuesto (I) y opcionalmente que contienen agentes activos se pueden someter a un proceso de extrusión, el extruido resultante luego se moldea en comprimidos por métodos conocidos en la técnica. El diámetro de la apertura o puerta de salida de la extrusora se puede ajustar para variar el espesor de las hebras extrudidas. Además, la puerta de salida de la extrusora puede tener cualquier forma adecuada; por ejemplo, redonda, oblonga o

rectangular. Las hebras que salen se pueden reducir a partículas por medio de cualquier método adecuado; por ejemplo, con un cortador de alambre en caliente o una guillotina.

[0180]

Un sistema multiparticulado extrudido por fusión puede estar, por ejemplo, en la forma de gránulos, esferoides, pellets, o similares, de acuerdo con el orificio de salida de la extrusora. Los términos "multiparticulado extrudido por fusión", "sistema multiparticulado extrudido por fusión" y "partículas extrudidas por fusión" se usan en forma intercambiable en la presente, y normalmente incluyen una pluralidad de subunidades, con preferencia de similar tamaño y/o forma. Los multiparticulados extrudidos por fusión normalmente aproximadamente tienen 0,1 a aproximadamente 12 mm de longitud, y aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mm de diámetro. Además, los multiparticulados extrudidos por fusión pueden tener cualquier forma geométrica dentro de este rango de tamaño. Alternativamente, el extruido se puede cortar simplemente en las extensiones deseadas y se dividen en dosis unitarias del compuesto (I), sin la necesidad de una etapa de pelletización.

[0181]

Muchas de las formas de dosificación orales descritas en la presente contienen el compuesto (I), y opcionalmente agentes activos adicionales en la forma de partículas. Tales partículas se pueden comprimir en un comprimido; pueden estar presente en un elemento central de una forma de dosis recubierta, tal como una forma de dosis enmascarada de sabor, una forma de dosis recubierta en prensa, o una forma de dosis con cubierta entérica; o puede estar contenida en una cápsula, forma de dosis en bomba osmótica, u otra forma de dosis.

[0182]

Para las partículas (por ejemplo, partículas de polvo) presentes en el elemento nuclear de una forma de dosis recubierta, las partículas pueden tener un tamaño de partícula de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 250 μm , con preferencia aproximadamente 25 μm a aproximadamente 200 μm , con más preferencia aproximadamente 35 μm a aproximadamente 150 μm . El

elemento nuclear normalmente tiene una distribución de tamaño de partícula con una media de aproximadamente 100 μm .

[0183]

Las inconsistencias en tamaño y forma pueden llevar al recubrimiento inconsistente. Cuando las partículas que contienen el compuesto (I) son de diferente tamaño y forma, los materiales de recubrimiento polimérico tales como etilcelulosa se pueden depositar de modo diferente en cada partícula. En consecuencia, es preferible para las formas de dosificación recubiertas que la mayor parte, si no todas, las partículas de la forma de dosis tengan sustancialmente el mismo tamaño y forma, de modo que el proceso de recubrimiento se controle y mantenga de mejor manera.

[0184]

Las composiciones descritas en la presente se pueden recubrir con un material de recubrimiento. La cubierta normalmente comprende aproximadamente 0 a aproximadamente 90% en peso de la composición. El material de recubrimiento normalmente incluyen un polímero, con preferencia un polímero formador de película, por ejemplo, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxibutilmetilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, carboximetilcelulosa, triacetato de celulosa, sal de sulfato sódico de celulosa, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), poli(acrilato de octadecilo), alta o baja densidad, polietileno, polipropileno, poli(etilenglicol), poli(óxido de etileno), poli(terftalato de etileno), poli(alcohol vinílico), poli(éter vinil isobutílico), poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo), povidona, y sus combinaciones.

[0185]

El material de recubrimiento puede ser soluble en agua o insoluble en agua. Para ciertas aplicaciones, tales como enmascaramiento del gusto, es preferible usar un polímero

insoluble en agua. Los polímeros insolubles en agua adecuados incluyen etilcelulosa o dispersiones de etilcelulosa; polímeros de éster acrílico y/o metacrílico; acetatos, butiratos o propionatos de celulosa, o copolímeros de acrilatos o metacrilatos que tienen un contenido de amonio cuaternario bajo; y combinaciones de los polímeros.

[0186]

Los polímeros hidrófobos o insolubles en agua adecuados para usar en las composiciones de la invención incluyen, por ejemplo, ésteres de ácido metacrílico, etilcelulosa, acetato de celulosa, copolímeros de alcohol polivinílico-anhídrido maleico, (polímeros de -pineno, gliceril ésteres de resinas de madera, y combinaciones de los anteriores.

[0187]

El recubrimiento también puede incluir uno o más materiales monoméricos tales como azúcares (por ejemplo, lactosa, sacarosa, fructosa y manitol), sales (por ejemplo, cloruro de sodio y cloruro de potasio), y ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico y ácido láctico). El recubrimiento también puede incluir un relleno, tal como se describió antes.

[0188]

La composición de recubrimiento puede incluir aditivos que mejoran las propiedades físicas de la película de recubrimiento. Por ejemplo, la composición de recubrimiento puede comprender un plastificante. Por ejemplo, debido a que la etilcelulosa tiene una temperatura de transición vítrea relativamente alta y no forma películas flexibles en condiciones de recubrimiento normales, puede ser ventajoso añadir un plastificante a la etilcelulosa antes de usarla como material de recubrimiento. En general, la cantidad plastificante incluido en la solución de recubrimiento se basa en la concentración del polímero, normalmente varía de 0 a aproximadamente 50% en peso de la composición de recubrimiento. Las concentraciones adecuadas del plastificante se pueden determinar por experimentación de rutina.

[0189]

Los ejemplos de plastificantes para etilcelulosa y otras celulosas incluyen plastificantes tales como sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, triacetina, monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, aceite de ricino, y sus combinaciones.

[0190]

Los ejemplos de plastificantes para los polímeros acrílicos incluyen ésteres de ácido cítrico tales como citrato de trietilo, citrato de tributilo, ftalato de dibutilo, 1,2-propilenglicol, polietilenglicoles, propilenglicol, ftalato de dietilo, aceite de ricino, triacetina, monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, aceite de ricino, y sus combinaciones.

[0191]

Una recubrimiento típico comprende (a) un componente escasamente permeable al agua tales como una alquil celulosa (por ejemplo, etilcelulosa), tales como AQUACOAT (una solución 30%) o SURELEASE (una solución 25%); y (b) un componente soluble en agua, por ejemplo, un agente que puede formar canales a través del componente escasamente permeable al agua después de la hidratación o disolución del componente soluble.

[0192]

Con preferencia, el componente soluble en agua (b) es un material polimérico de peso molecular bajo; por ejemplo, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquil(alquilcelulosa), carboximetilcelulosa, o sales de estos. Los ejemplos particulares de estos materiales poliméricos solubles en agua incluyen hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo METHOCEL), carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y sus combinaciones. El componente soluble en agua (b) con preferencia es peso molecular relativamente bajo, con preferencia menos de aproximadamente 25.000, con preferencia menos de aproximadamente 21.000.

[0193]

En el recubrimiento, la relación de peso del componente soluble en agua (b) a la porción escasamente permeable al agua (a) normalmente es aproximadamente 1:4 a aproximadamente 2:1,

tales como aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:1; por ejemplo, aproximadamente 2:3. El recubrimiento normalmente constituye aproximadamente 1 a aproximadamente 90% en peso, tales como aproximadamente 2% a aproximadamente 50%; por ejemplo, aproximadamente 5 a aproximadamente 30%, del peso total de la composición total.

[0194]

Con preferencia, el recubrimiento puede ser una capa sustancialmente continua, y sustancialmente libre de orificios. Esto es particularmente ventajoso, por ejemplo, cuando el recubrimiento proporciona enmascaramiento del gusto. La frase "recubrimiento sustancialmente continuo" significa que incluye un recubrimiento que retiene un aspecto liso y continuo cuando se aumenta 1000 veces bajo un microscopio electrónico de barrido, y donde no son evidentes orificios ni la ruptura del recubrimiento. Normalmente, el recubrimiento es aproximadamente 0,005 a aproximadamente 25 μm de espesor, con preferencia aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 μm .

[0195]

Uno o más de los recubrimientos descritos en la presente se pueden usar en las composiciones de la presente invención. Si dos o más cubiertas están presentes, el material de recubrimiento usado para cada cubierta puede ser igual o diferente.

[0196]

Se puede usar cualquier método adecuado para aplicar el recubrimiento. Los procesos que se pueden usar incluyen coacervación simple o compleja, polimerización interfacial, secado líquido, gelificación térmica y/o gelificación iónica, secado por aspersión, enfriado por aspersión, recubrimiento de lecho fluido, recubrimiento en placa y depósito electrostático. Se puede obtener un recubrimiento sustancialmente continuo, por ejemplo, por secado por aspersión de una suspensión o dispersión del compuesto (I) en una solución de la composición de recubrimiento que incluye un polímero en un solvente en un gas de secado que tiene un punto de rocío bajo.

[0197]

Cuando se usa un solvente para aplicar el recubrimiento, el solvente es con preferencia un solvente orgánico que es un buen solvente para el material de recubrimiento y un mal solvente para el compuesto (I). Si bien el compuesto (I) se puede disolver parcialmente en el solvente, es preferible que el ingrediente activo precipite del solvente durante el proceso de secado por aspersión más rápidamente que el material de recubrimiento. El solvente se puede seleccionar de alcoholes tales como metanol y etanol; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano (cloruro de metileno); hidrocarburos tales como ciclohexano; y sus combinaciones.

[0198]

La concentración de polímero en el solvente normalmente tendrá menos de aproximadamente 75% en peso, normalmente aproximadamente 10 a aproximadamente 30% en peso. Después del recubrimiento, las formas de dosificación recubiertas normalmente se dejan curar durante aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas, a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C.

[0199]

La forma de dosis (por ejemplo, un comprimido) se puede preparar por varias técnicas convencionales de mezclado, triturado y fabricación fácilmente evidentes para los expertos en la química de formulaciones de fármacos. Los ejemplos de tales técnicas son compresión directa (usando punzones y matrices apropiados ajustados en una prensa de fabricación de comprimidos giratoria adecuada), moldes por inyección o compresión adecuados ajustados a una unidad de compresión, granulación seguida por compresión y extrusión en un molde o un extrudido para cortar en extensiones.

[0200]

Cuando las partículas o comprimidos se fabrican por compresión directa, la adición de lubricantes a las partículas/comprimidos puede ser útil y algunas veces importante para promover el flujo del polvo e impedir la terminación de la partícula (ruptura de una porción de la partícula) cuando se reduce la presión. Se puede usar cualquiera de los lubricantes

previamente descritos en la presente. Los lubricantes preferidos incluyen estearato de magnesio y/o fumarato de estearil sodio (normalmente en una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10%; por ejemplo, aproximadamente 0.25 a aproximadamente 3% en peso en la mezcla de polvo), y aceite vegetal hidrogenado; por ejemplo, se pueden usar triglicéridos hidrogenados y refinados de ácidos esteáricos y palmíticos a aproximadamente 1 a aproximadamente 5% en peso de la mezcla de polvo. Se pueden añadir excipientes adicionales para aumentar la capacidad de flujo del polvo y reducir la adherencia. Las composiciones de la invención obtenidas por compresión directa se describen con más detalle en los Ejemplos.

[0201]

Las formas de dosificación orales pueden prepararse mediante la inclusión de una cantidad eficaz de subunidades extruidas en estado fundido en la forma de micropartículas dentro de una cápsula. Por ejemplo, es posible colocar una pluralidad de micropartículas extruidas en estado fundido en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente para proveer el perfil de liberación deseado cuando se administra oralmente. Como alternativa, la composición puede estar en la forma de microcomprimidos encerrados dentro de una cápsula de gelatina. Normalmente los microcomprimidos tienen una dimensión de 0,5 a 7 mm en su mayor dimensión, tales como de 1 a 5 mm; por ejemplo, de 3 a 4 mm.

[0202]

En lo que sigue se describe una cantidad de formulaciones provistas de componentes preferidos. Se da por entendido que cualquiera de los componentes descritos como utilizados en un tipo de formulación, también puede utilizarse en otro tipo de formulación, aún si tales componentes no se enumeran como utilizados en la otra formulación. Por otra parte, las formulaciones que se describen a continuación pueden también contener cualquiera de los excipientes descritos anteriormente, o de hecho cualquiera de los excipientes conocidos en la técnica.

[0203]

Las composiciones de la invención pueden estar presentes en la forma de una formulación de cera. Una formulación de cera es una forma de dosificación sólida que comprende el compuesto (I) en una matriz de cera.

[0204]

El material cera utilizado en la composición de la invención puede ser por ejemplo una cera amorfa, una cera aniónica, una cera emulsionante aniónica, una cera blanqueada, una cera de carnauba, una cera de éster cetílico, una cera de abejas, una cera de ricino, una cera emulsionante tal como una cera emulsionante catiónica, una cera emulsionante cetrinida, o una cera emulsionante no iónica, un behenato de glicerol, una cera microcristalina, una cera no iónica, una parafina, una cera de petróleo, una cera de esperma de ballena, una cera blanca y combinaciones de una o más de las ceras precedentes.

[0205]

Una cera de éster de cetilo adecuada para ser utilizada en la invención tiene típicamente un peso molecular de aproximadamente 470 a aproximadamente 490, y es una mezcla que contiene primariamente ésteres alcoholes grasos saturados y ácidos grasos saturados. Una matriz de cera adecuada para ser utilizada en las composiciones de la invención contiene cera de carnauba y ningún otro material ceroso. Otra matriz de cera adecuada incluye cera de carnauba y behenatos de glicerol. Las matrices de cera que son adecuadas para ser utilizadas en la invención, pueden utilizarse con o sin un recubrimiento.

[0206]

El material cera puede utilizarse en el intervalo de aproximadamente 30 a aproximadamente 95%, preferentemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 85%, más preferentemente de aproximadamente 45 a aproximadamente 80%, más preferiblemente de aproximadamente 50% a aproximadamente 75% en peso, del peso total del material de la matriz. El resto del material de la matriz es típicamente el compuesto (I), si bien puede también haber otros componentes opcionales presentes (por ejemplo, jabones de ácidos grasos; véase en lo que sigue). Si se utiliza una combinación de ceras, es posible utilizar las ceras componentes en cualquier

cantidad adecuada. Por ejemplo, si se utiliza una combinación de cera de carnauba con behenato de glicerilo, las cantidades relativas de cada cera son típicamente de aproximadamente 99 a 60 partes de cera de carnauba (por ejemplo, de 99 a aproximadamente 85 partes) y de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 partes de behenato de glicerilo (por ejemplo, de 1 a aproximadamente 15 partes). En formulaciones que tienen una combinación de cera de carnauba y crea de ricino, las cantidades relativas de cada cera son típicamente de aproximadamente 99 a 60 partes de cera de carnauba (por ejemplo, de 99 a aproximadamente 85 partes), y de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 partes de crea de ricino (por ejemplo, de 1 a aproximadamente 15 partes). Cuando se encuentren presentes cera de carnauba, behenato de glicerilo, y crea de ricino, la cera de carnauba típicamente comprende por lo menos aproximadamente 85% del material ceroso presente, estando el resto integrado por una composición de behenato de glicerilo y crea de ricino.

[0207]

Los ácidos grasos y los jabones de ácidos grasos pueden hallarse presentes en la forma de dosis cerosa. En algunos casos, los ácidos grasos y/o los jabones de ácidos grasos pueden reemplazar una porción del material cera. Estos ácidos grasos y jabones de ácidos grasos, opcionales, pueden ser aquellos de uso general en la industria farmacéutica como lubricantes para la fabricación de comprimidos. Tales ácidos grasos y jabones de ácidos grasos incluyen ácidos grasos sólidos (por ejemplo, ácidos grasos que tienen de aproximadamente 16 a aproximadamente 22 átomos de carbono), las sales de metales alcalinotérreos de los mismos, particularmente las sales de magnesio y calcio), y las combinaciones de los precedentes.

[0208]

Por ejemplo, el ácido graso puede ser el ácido esteárico. Los ácidos grasos y jabones de ácidos grasos, si se hallan presentes, se utilizan típicamente en cantidades de hasta aproximadamente el 10% del peso total del material de la matriz, tal como de aproximadamente 1 a aproximadamente 9%; por ejemplo,

de aproximadamente 2 a aproximadamente 8%, o de aproximadamente 3 a aproximadamente 6%, del peso total del material de la matriz.

[0209]

Para preparar la formulación de cera, es posible fundir la o las ceras y utilizárselas para granular el compuesto (I) mediante técnicas de granulación en estado de fusión. Puede permitirse que el material granulado se enfríe, después de lo cual se lo muele hasta reducirlo a un tamaño adecuado. Es ventajoso moler el material granulado hasta obtener partículas con un tamaño promedio de aproximadamente 75 μm a aproximadamente 850 μm , preferentemente de aproximadamente 150 μm a aproximadamente 425 μm . El material granulado molido también puede ser mezclado con adyuvantes de procesamiento opcionales. Los adyuvantes de procesamiento incluyen por ejemplo dióxido de silicio coloidal hidrófobo. Normalmente, es posible utilizar el dióxido de silicio hidrófobo en cantidades inferiores o iguales a aproximadamente 0,5% en peso del material de matriz; sin embargo, es posible variar las formulaciones individuales en la medida de lo necesario. La mezcla de material granulado ceroso y de adyuvantes de procesamiento, en caso de haberlos, puede ser comprimida, y seguidamente recubierta.

[0210]

La formulación de cera puede formularse en cualquier forma de dosificación adecuada, por ejemplo, es posible recubrirla (por ejemplo, con una composición de recubrimiento funcional o con una composición de recubrimiento no relacionada con una función) o en forma de comprimidos no recubiertos, de pellets comprimidas contenidas en cápsulas, o en forma de un polvo suelto o de cápsulas llenas de polvo.

[0211]

Cuando la composición de recubrimiento es una composición de recubrimiento funcional, típicamente comprende un componente insoluble en agua y un componente soluble en agua. Cuando la composición de recubrimiento es una composición de recubrimiento no funcional, normalmente comprende un componente soluble en agua, preferiblemente en ausencia de un componente no soluble en

agua. La composición de recubrimiento puede comprender tintes, pigmentos, farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.
[0212]

Tal como se describió anteriormente, las composiciones de la invención pueden comprender uno o más agentes activos además del compuesto (I). Por ello, la formulación de cera puede también incluir un agente activo además del compuesto (I) en la matriz.
[0213]

Las formulaciones de cera descritas en la presente pueden prepararse fundiendo en caliente un material ceroso de tal manera que forma un material fundido, y granulándose el compuesto (I) con el material fundido de tal manera que forma un material granulado. Normalmente, a continuación se muele el material granulado y se lo comprime de tal manera que forma una matriz. El método puede comprender mezclar el material granulado con un adyuvante de procesamiento antes de comprimirse el material granulado de tal manera que forma la matriz. El método puede además comprende recubrir la matriz con un revestimiento funcional y/o no funcional.
[0214]

Las composiciones de la invención pueden estar en la forma de formulaciones de prensado-recubrimiento. Tales formulaciones comprenden una composición de núcleo que contiene el compuesto (I) con una composición de recubrimiento aplicada por prensado-recubrimiento sobre el núcleo. Normalmente la composición de núcleo comprende un material ceroso que contiene el compuesto I. Normalmente la composición de recubrimiento comprende un polímero hidrófilo, y opcionalmente el compuesto (I).
[0215]

El material ceroso de la composición de núcleo es típicamente un material ceroso hidrófobo capaz de proveer la liberación controlada del compuesto (I). Dichos materiales cerosos pueden ser, por ejemplo, cera de carnauba, tribehenina, alcoholes grasos particularmente aquellos que tienen 12-24 átomos de carbono, tales como alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol estearílico, alcohol palmítico, etc.), ácidos grasos (particularmente aquellos que tienen 12-24 átomos de carbono,

tales como ácido láurico, ácido mirístico, ácido esteárico, ácido palmítico, etc.), polietilenos, cera de ricino, triglicéridos de ácidos grasos C₁₆₋₃₀, cera de abejas, y combinaciones de una o mas de las ceras precedentes.

[0216]

El polímero hidrófilo de la composición de recubrimiento se elige normalmente de tal forma que ayuda en la liberación controlada del compuesto (I). Un ejemplo de un polímero hidrófilo de este tipo es un polímero formador de películas, tal como un polímero hidrófilo de celulosa y, en particular un polímero hidroxialquilcelulosa. Los ejemplos de tales polímeros hidroxialquilcelulosa incluyen la hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HMPC), hidroxipropiletilcelulosa (HPEC), hidroxipropilpropilcelulosa (HPPC), hidroxipropilbutilcelulosa (HPBC), y combinaciones de uno o mas de los polímeros precedentes.

[0217]

Tanto la composición de núcleo como la composición de recubrimiento puede independientemente entre si incluir un relleno, tal como un relleno soluble en agua o insoluble en agua, o una mezcla de los mismos. Los ejemplos de rellenos insolubles en agua incluyen talco, y sales de calcio tales como los fosfato de calcio, por ejemplo un fosfato dicálcico. Si hay un relleno en la composición de recubrimiento, puede ser el mismo que el relleno en la composición del núcleo, en caso de haberlo, o un relleno diferente. Por ejemplo, la composición del núcleo puede incluir un relleno soluble en agua, mientras que la composición de recubrimiento puede incluir un relleno insoluble en agua.

[0218]

También puede haber excipientes opcionales presentes en la composición del núcleo y/o en la composición de recubrimiento. Tales excipientes incluyen lubricante (tales como talco y estearato de magnesio), agentes de deslizamiento (tales como sílice ahumada o coloidal), modificadores del pH (tales como ácidos, bases y sistemas tampón), adyuvantes de procesamiento farmacéuticamente útiles, y combinaciones de uno o más de los excipientes precedentes. Los excipientes presentes en las

composiciones pueden ser los mismos que aquellos en las composiciones de núcleo, o puede ser diferente de los mismos.

[0219]

A efectos de formar las formulaciones de prensado-recubrimiento, los componentes de la composición de núcleo (Compuesto (I), material ceroso, y los excipientes opcionales) son típicamente mezclados entre sí, y comprimidos de tal manera que puede obtener núcleos adecuados. El mezclado puede tener lugar en cualquier orden de adición que sea adecuado. Es posible mezclar los núcleos empezándose con el componente de menor volumen, y añadiéndose sucesivamente los componentes de mayor volumen. Un proceso alternativo consiste en difundir la cera, y mezclar el compuesto (I) y los excipientes adicionales dentro de la cera mezclada. Como alternativa, el compuesto (I), la cera y cualesquiera excipientes opcionales pueden mezclarse conjuntamente y finalmente someterse a una temperatura a la cual se fundirá o derretirá la cera. Una vez enfriado, es posible moler la masa solidificada de manera con el fin de obtener gránulos para compactación en forma de núcleos.

[0220]

Normalmente, la composición del núcleo se somete a un proceso de prensado-recubrimiento de tal manera que forma un comprimido. Los comprimidos pueden ser seguidamente sometidos a un recubrimiento adicional con recubrimientos adicionales opcionales. Los recubrimientos adicionales pueden depender o no del pH, ser estéticos o funcionales, y pueden contener el compuesto (I) o un agente activo diferente.

[0221]

Si el compuesto (I) se halla presente en la composición de recubrimiento, la relación molar entre el Compuesto (I) presente en el núcleo y el compuesto (I) presente en la composición de recubrimiento es de aproximadamente 500:1 a aproximadamente 1:10, tal como de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:5; por ejemplo, de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:1.

[0222]

Una formulación de prensado-recubrimiento preferida comprende una composición de núcleo que comprende el compuesto

(I) recubierto con una composición de recubrimiento que comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Opcionalmente, la composición del núcleo comprende uno o más materiales cerosos, por ejemplo, cera de carnauba; y la composición de recubrimiento comprende opcionalmente el Compuesto (I). Tales formulaciones de recubrimiento por prensado pueden prepararse mediante el recubrimiento por prensado de la composición de recubrimiento sobre la composición del núcleo.

[0223]

Las composiciones de la invención pueden formularse utilizando la tecnología de bomba osmótica. La tecnología de bomba osmótica utiliza la presión osmótica para suministrar el Compuesto (I) con un caudal controlado. Las formulaciones de dosificación para bomba osmótica típicamente incluyen una membrana semipermeable que rodea un núcleo que contiene por lo menos dos componentes, uno de los cuales comprende el compuesto (I), y el otro de los cuales contiene una membrana de empuje osmótico (una miembro de accionamiento expansible osmóticamente activa), tales como un polímero osmóticamente activo. Después de haberse deglutido la forma de dosificación, el agua ingresa en la membrana con un caudal primariamente determinado por la naturaleza de la membrana. Esto hace que la membrana de empuje se hinche, liberándose el compuesto (I) con un caudal controlado a través de un medio de salida que comprende un pasadizo o un orificio (por ejemplo, un orificio taladrado mediante láser) mediante la acción del miembro de accionamiento osmóticamente activo.

[0224]

Normalmente, la formulación para bomba osmótica comprende una membrana semipermeable; por ejemplo, una cápsula, comprimido u otra forma de dosificación que normalmente tiene una pared externa que comprende un material selectivamente semipermeable. Es preferible que el material selectivamente permeable tenga las siguientes características; (i) no afecta adversamente un huésped o animal; (ii) es permeable al paso de un fluido acuoso externo, tal como agua o fluidos biológicos, permaneciendo esencialmente impermeable al paso del compuesto (I); (iii) es sustancialmente

insoluble en los fluidos corporales, (iv) no es tóxico; y (v) no es erosionable en los entornos a los cuales está expuesto.

[0225]

Los materiales representativos para formar una pared selectivamente semipermeable incluyen los homopolímeros y copolímeros semipermeables. Los materiales adecuados incluyen por ejemplo ésteres de celulosa, monoésteres de celulosa, diésteres de celulosa, triésteres de celulosa, éteres de celulosa, éster-éteres de celulosa, y combinaciones de los mismos. Estos polímeros celulósicos tienen un grado de sustitución DS sobre su unidad anhidroglucosa de mayor de 0 a aproximadamente 3. El "grado de sustitución" es la cantidad promedia de grupos hidroxilo originalmente presentes sobre la unidad anhidroglucosa que han sido reemplazados mediante un grupo de sustitución, o convertidos en otro grupo. La unidad anhidroglucosa puede ser reemplazada parcial o totalmente con grupos que forman polímeros semipermeables tales como acilo, alcanóilo, aroilo, alquenilo, alcoxi, halógeno, carboalquilo, alquilcarbamato, alquilcarbonato, alquilsulfonato y alquilsulfamato.

[0226]

Otros materiales selectivamente semipermeable incluyen, por ejemplo, el acilato de celulosa; diacilato de celulosa; triacilato de celulosa; acetato de celulosa; diacetato de celulosa; triacetato de celulosa; alcanilatos de mono-, di- y tri-celulosa; mono-, di- y trialquenilatos; mono-, di- y triaroilatos; y combinaciones de los materiales precedentes. Los polímeros dados a título de ejemplo incluyen el acetato de celulosa que tiene un DS de 1,8 a 2,3, y un contenido de acetilo de aproximadamente 32 a aproximadamente 40%; diacetato de celulosa que tienen un DS de 1 a 2, y un contenido de acetilo de aproximadamente 21 a aproximadamente 35%; y triacetato de celulosa que tienen un DS de 2 a 3, y un contenido de acetilo de aproximadamente 34 a aproximadamente 45%. Otros ejemplos de polímeros celulósicos incluyen el propionato de celulosa que tiene un DS de 1,8 y un contenido de propionilo de aproximadamente 38,5%; el acetato propionato de acetilo que tiene un contenido de acetilo de aproximadamente 1,5 a aproximadamente

7%, y un contenido de propionilo de aproximadamente 39 a aproximadamente 42%; y celulosa acetato propionato que tiene un contenido de acetilo de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 3%, un contenido promedio de propionilo de aproximadamente 39 a aproximadamente 45% y un contenido de hidroxilo de aproximadamente 2,8% a aproximadamente 5,4%. Otros polímeros celulósicos dados a título de ejemplo incluyen acetato butirato de celulosa que tiene a DS de 1,8, un contenido de acetil de aproximadamente 13 a aproximadamente 15% y un contenido de butirilo de aproximadamente 34% a aproximadamente 39%; y acetato butirato de celulosa que tiene un contenido de acetil de aproximadamente 2 a aproximadamente 29,5%, un contenido de butirilo de aproximadamente 17 a aproximadamente 53%, y un contenido de hidroxilo de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 4,7%. Otros ejemplos más de polímeros celulósicos adecuados incluyen los triacilatos de celulosa que tiene un DS de 1,9 a 3, tales como trivalerato de celulosa, trilaurato de celulosa, tripalmitato de celulosa, trioctanoato de celulosa, y tripropionato de celulosa; los diésteres de celulosa que tienen un DS de 2,2 a 2,6, tales como disuccinato de celulosa, dipalmitato de celulosa, dioctanoato de celulosa, y dicaprilato de celulosa; los ésteres de celulosa mixtos, tales como acetato valerato de celulosa, acetato succinato de celulosa, propionato succinato de celulosa, acetato octanoato de celulosa, valerato palmitato de celulosa, y acetato heptanoato de celulosa; y las combinaciones de los polímeros celulósicos precedentes.

[0227]

Otros polímeros semipermeables potencialmente adecuados incluyen, por ejemplo, acetaldehído dimetil acetato de celulosa, acetato etilcarbamato de celulosa, acetato metilcarbamato de celulosa, dimetilaminoacetato de celulosa, poliamidas semipermeables, poliuretanos semipermeables, polisulfanos semipermeables, poliestirenos sulfonados semipermeables, polímeros semipermeables selectivamente reticulados formados mediante la coprecipitación de un polianión y de un polication, cauchos de silicona semipermeables, derivados de poliestireno semipermeables, poli(estirensulfonato de sodio) semipermeable,

polímeros de cloruro de poli(vinilbenciltrimetil)amonio semipermeables; y las combinaciones que comprenden los polímeros precedentes, incluyéndose las combinaciones con uno o más de los materiales selectivamente permeables enumerados en el párrafo precedente.

[0228]

El miembro de accionamiento osmóticamente expansible o capa de empuje osmótica) de la forma de dosificación para bomba osmótica es normalmente una capa interna hinchable y expansible. Los materiales adecuados para formar la capa de empuje osmótica incluyen materiales poliméricos y/o materiales poliméricos mezclados con agentes osmóticos, los cuales interactúan normalmente, ambos, con agua o con un fluido biológico, absorben el fluido, y se hinchan o expanden hasta un estado de equilibrio en la presencia del fluido, sin disolverse. Es preferible que el polímero presente la capacidad de retener una fracción significativa de fluido absorbido en la estructura molecular del polímero. Dichos polímeros puede ser polímeros de gel que pueden hincharse o expandirse en un grado muy elevado; por ejemplo, presentan un incremento de su volumen de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 50 veces.

[0229]

Los polímeros hidrófilos hinchables, también conocidos como osmopolímeros, pueden estar sin reticular o estar reticulados en un grado reducido. Las reticulaciones pueden ser enlaces covalentes o iónicos con el polímero. El polímero puede haberse originado en plantas, animales o ser de origen sintético. Los materiales poliméricos útiles para la presente finalidad incluyen el poli(metacrilato de hidroxialquilo) que tiene un peso molecular de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 5.000.000; povidona que tienen un peso molecular de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 360.000; hidrogeles aniónicos y catiónicos; hidrogeles; complejos poli(electrolito); poli(vinil alcohol) que tienen un bajo residuo de acetato: una mezcla hinchable de agar y carboximetilcelulosa; una composición hinchable que comprende metilcelulosa mezclado con un agar escasamente reticulado; un copolímero hinchable en agua producido por una dispersión de

copolímero finamente dividido de anhídrido maleico con estireno, etileno, propileno, o isobutileno; polímeros hinchables en agua de N-vinil-lactamas; y las combinaciones de los polímeros precedentes.

[0230]

Otros polímeros gelificables, que absorben y retienen fluidos, útiles para formar la capa de empuje osmótica, incluyen las pectinas que tienen un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 300.000; los polisacáridos tales como agar, acacia, caraya, tragacanto, alginas y guar; los poli(ácidos carboxílicos) y sus sales derivadas; las poliacrilamidas; los polímeros indenanhídrido maleico hinchables en agua; un ácido poliacrílico que tiene un peso molecular de aproximadamente 80.000 a aproximadamente 200.000; los polímeros de óxido de polietileno que tienen un peso molecular de aproximadamente 100.000 a aproximadamente 5.000.000 (pero pueden ser de un peso molecular más elevado); copolímeros de injerto de almidón, polímeros de intercambio de polianiones y policationes, copolímeros de almidón-poliacrilonitrilo, polímeros de acrilato con capacidad de absorber agua en una cantidad de aproximadamente 100 a aproximadamente 600 veces su peso original; los diésteres de poliglucano; una mezcla de alcohol polivinílico reticulado con poli(N-vinil-2-pirolidona); zeína (disponible como prolamina); polietilenglicol que tiene un peso molecular de aproximadamente 4.000 a aproximadamente 100.000; y las combinaciones de los polímeros precedentes.

[0231]

La capa impulsora osmóticamente expansible para la forma de dosificación de bomba osmótica puede además contener un compuesto osmóticamente efectivo (un agente omótico) que puede ser utilizado tal cual, o se lo puede mezclar de manera homogénea o heterogénea con el polímero hinchable anteriormente mencionado. Tales agentes osmóticos son típicamente solutos osmóticamente efectivos que son solubles en el fluido absorbido en el polímero hinchable, y presentan un gradiente de presiones osmóticas a través de la pared semipermeable frente a un fluido exterior.

[0232]

Los agentes osmóticos adecuados incluyen, por ejemplo, compuestos sólidos tales como sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, sulfato de sodio, manitol, urea, sorbitol, inositol, sacarosa, glucosa, y las combinaciones de los mismos. La presión osmótica de los agentes osmóticos puede ser específicamente de aproximadamente 0 a aproximadamente 500 atm, pero puede ser más elevada.

[0233]

El polímero hinchable expansible de la capa impulsora osmóticamente expansible puede, además de proveer una fuente de impulsión para suministrar el Compuesto (I) desde la forma de dosificación, también funcionar como una matriz de soporte para un compuesto osmóticamente efectivo (o agente osmótico). El compuesto osmótico puede mezclarse homogéneamente o heterogéneamente con el polímero, de tal manera que puede obtener la pared extensible deseada o el bolsillo expansible deseado. Una forma de dosificación normal para bomba osmótica puede comprender de aproximadamente 20 a aproximadamente 90% en peso de un polímero y de aproximadamente 80 a aproximadamente 10% en peso de un compuesto osmótico, preferiblemente de aproximadamente 35 a aproximadamente 75% en peso de polímero y de aproximadamente 65 a aproximadamente 25% en peso de compuesto osmótico, referido al peso total de la formulación.

[0234]

El Compuesto (I) en la forma de dosificación para bomba osmótica se puede formular de cualquier manera adecuada; por ejemplo, en forma de una formulación de termorrespuesta en la cual el compuesto (I) está disperso en una composición de termorrespuesta. Como alternativa, la forma de dosificación de la bomba osmótica puede contener un elemento de termorrespuesta que comprende una composición de termorrespuesta en la interfaz de la capa de empuje osmótico y la composición del compuesto (I). Las composiciones de termorrespuesta representativas (que incluyen sus puntos de fusión en paréntesis) abarcan la manteca de cacao (32 °C-34 °C); manteca de cacao y cera de abeja al 2% (35 °C-37 °C); mono y di estearato de propilenglicol (32 °C-

35 °C); aceites hidrogenados, tales como aceite vegetal hidrogenado (36 °C-37,5 °C); 80% de aceite vegetal hidrogenado y 20% monopalmitato de sorbitano (39 °C-39,5 °C); 80% de aceite vegetal hidrogenado y 20% de polisorbato 60 (36 °C-37 °C); 77,5% de aceite vegetal hidrogenado, 20% de trioleato de sorbitano, 2,5 % de cera de abejas, y 5,0 % de agua destilada (37 °C-38 °C); mono-, di-, y triglicéridos de ácidos que tienen 8-22 átomos de carbono, incluyéndose ácidos saturados y no saturados tales como palmítico, esteárico, oleico, linoleico y araquidónico; triglicéridos de ácidos grasos saturados con mono y di glicéridos (34 °C-35,5 °C); mono y di estearatos de propilenglicol (33 °C-34 °C); aceite de semilla de algodón parcialmente hidrogenado (35 °C-39 °C); copolímeros de bloque de polioxialquileno y propilenglicol; copolímeros de bloque de óxido de 1,2-butileno y óxido de etileno; copolímeros de óxido de propileno y de óxido de etileno, alcoholes grasos endurecidos y grasas (33 °C-36 °C); hexadienol y lanolina trietanolamina glicerilo monostearato hidrosa (38 °C); mezclas eutécticas de mono-, di-, y triglicéridos (35 °C-39 °C); WITEPSOL H15, triglicérido de aceite graso vegetal con mono glicéridos (33,5 °C-35 °C); WITEPSOL H32, libre de grupos hidroxilo (31 °C-33 °C); WITEPSOL W25, que tiene un valor de saponificación de 225-240 (33 °C-35,5 °C); WITEPSOL E75, que tiene un valor de saponificación de 220-230 (37 °C-39 °C); un polialquilenglicol tal como el polietilenglicol 1000; un polímero lineal de óxido de etileno (38 °C-41 °C); polietilenglicol 1500 (38 °C-41 °C); monoestearato de polietilenglicol (39 °C-42.5 °C); 33% de polietilenglicol, 47% de polietilenglicol 6000 y 20% de agua destilada (39 °C-41 °C); 30% de polietilenglicol 1500, 40% de polietilenglicol 4000 y 30% de polietilenglicol 400 (33 °C-38 °C); mezclas de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos saturados que tienen de 11 a 17 átomos de carbono (33 °C-35 °C); y mezclas de los precedentes.

[0235]

Se considera que las composiciones de termorrespuesta, inclusive los vehículos de termorrespuesta, son útiles para almacenar el compuesto (I) en una composición sólida a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 33 °C,

manteniéndose un límite no miscible en la interfaz de la composición que se hincha, y se suministra el agente en una composición capaz de fluir a una temperatura que es superior a aproximadamente 33 °C, preferentemente a una temperatura de aproximadamente 33 °C hasta aproximadamente 40 °C.

[0236]

Cuando se utilizan las formulaciones termo responsivas arriba descritas que contienen el compuesto (I), es preferible que no se comprometa la integridad de la membrana semipermeable, que también se halla presente en tales formulaciones para bomba osmótica, (por ejemplo, por fusión o erosión) debido a la presencia de las formulaciones de termorrespuesta.

[0237]

El Compuesto (I) en la forma de dosificación para bomba osmótica se puede formular mediante cualesquiera técnicas adecuadas conocidas en la técnica; por ejemplo, mediante granulación en húmedo o mediante granulación en lecho fluido, como se describe con mayor detalle en lo que sigue.

[0238]

En primer lugar, el compuesto (I) y la capa de los ingredientes que comprende el compuesto (I) se mezclan mediante un solvente orgánico, tal como alcohol isopropílico o dicloruro de etileno 80:20 v/v (volumen/volumen) en calidad de fluido de granulación. Para esta finalidad pueden utilizarse otros fluidos granuladores, tales como alcohol desnaturalizado al 100 %. Los ingredientes que forman la capa del compuesto (I) se hacen pasar individualmente a través de un tamiz tal como un tamiz de malla 40, y seguidamente se mezclan intensivamente en una mezcladora. A continuación se disuelven otros ingredientes que comprenden el compuesto (I) en una porción del fluido de granulación. A continuación la mezcla húmeda recién preparada se añade lentamente a la mezcla del compuesto (I) bajo mezclado continuo en la mezcladora. Se añade el fluido de granulación hasta obtener una mezcla húmeda, cuya masa húmeda se hace pasar seguidamente forzosamente a través de un tamiz tal como un tamiz de malla 40, y seguidamente sobre bandejas de horno. Se seca la mezcla durante aproximadamente 18 a aproximadamente 24 horas a una temperatura

de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C. A continuación se conforman los gránulos secos a un tamaño adecuado mediante un tamiz tal como un tamiz de malla 20. Seguidamente se hace pasar un lubricante a través de un tamiz tal como un tamiz de malla 80, y se añade a la mezcla de gránulos secos. Se coloca la mezcla en unos frascos de molienda, y se mezclan en un molino de frascos durante aproximadamente 1 a aproximadamente 15 minutos. También es posible formar la capa de empuje mediante las mismas técnicas de granulación en húmedo. Las composiciones son prensadas en forma de capas individuales mediante una prensa de prensado-capas KILIAN.

[0239]

Se puede utilizar otro proceso de fabricación para proveer la capa del compuesto (I) y la capa impulsora osmóticamente extensible comprende mezclar los ingredientes en forma de polvo para cada capa independientemente en una granuladora de lecho fluido. Después de que los ingredientes en forma de polvo hayan sido mezclados en seco en la granuladora, sobre los polvos se rocía un fluido granulador (por ejemplo, poli(vinilpirrolidona) en agua, alcohol desnaturalizado, 95:5 alcohol etílico/agua, o mezclas de etanol y agua. Opcionalmente, es posible disolver los ingredientes o suspenderlos en el fluido de granulación. Normalmente, los polvos recubiertos son seguidamente secados en una granuladora. Éste proceso granula los ingredientes presentes, mientras se añade el fluido de granulación. Una vez que se han secado los gránulos, en la granuladora se añade un lubricante tal como ácido esteárico o estearato de magnesio. Los gránulos para cada capa separada pueden ser seguidamente prensados de la manera anteriormente descrita para el método de granulación en húmedo.

[0240]

La formulación del compuesto (I) de empuje osmótico y la capa de empuje osmótico de la forma de dosificación de empuje osmótico, también se pueden producir mezclando el compuesto (I) con ingredientes para formar una composición, y prensando la composición en forma de una lámina sólida. En otro método alternativo para la producción, el compuesto (I), cualesquiera otros ingredientes para formar la composición y un solvente, se

mezclan normalmente en una forma sólida o semisólida mediante métodos tales como molienda de bolas, calandrado, agitación o mezclado por rodillos; después de lo cual se los prensa de tal manera que puede obtener una configuración preseleccionada para formar una capa. A continuación, normalmente se pone en contacto una capa de la composición que comprende un agente omótico adicional con la capa que comprende el compuesto (I). La estratificación de la primera capa que comprende el compuesto (I), y de la segunda capa que comprende el osmopolímero y el agente osmótico opcional, puede llevarse a cabo mediante una técnica convencional de prensado en capas.

[0241]

La pared semipermeable puede aplicarse mediante moldeo, rociado o inmersión de las formas de bicapa prensada en materiales formadores de pared. También es posible utilizar un procedimiento de recubrimiento por suspensión en el aire, que incluye suspender y volcar las dos capas en una corriente de aire hasta que la composición formadora de la pared rodee las capas, de tal manera que puede obtener la pared semipermeable de las formulaciones osmóticas.

[0242]

El dispensador de la dosificación para bomba osmótica puede estar por ejemplo en la forma de una cápsula dura o blanda. La cápsula también puede ser osmótica.

[0243]

La cápsula dura puede estar compuesta de dos partes, un tapa y un cuerpo, que típicamente se calzan entre si después de que el cuerpo (que por lo general es más grande que la tapa y se ha llenado con el compuesto (I)). La cápsula dura puede ser ensamblada deslizando o mediante un efecto telescópico para colocar la sección de la tapa sobre la sección del cuerpo, con lo que el compuesto (I) queda completamente rodeado y encapsulado.

[0244]

La cápsula blanda de la forma de dosificación para bomba osmótica puede ser una cápsula blanda de una sola pieza. Normalmente, la cápsula blanda comprende una construcción sellada que encapsula el compuesto (I). La cápsula puede fabricarse

mediante diversos procesos tales el proceso de plato, el proceso de matriz giratoria, el proceso de matriz alternativo, y el proceso continuo.

[0245]

Los materiales útiles para formar la cápsula de forma de dosificación para bomba osmótica pueden ser materiales disponibles en el comercio que incluyen la gelatina (que típicamente tiene una viscosidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 milipoises y una resistencia de bloom de hasta aproximadamente 150 gramos; o una gelatina que tiene un valor de bloom de aproximadamente 150 a aproximadamente 250), una composición que comprende gelatina, glicerina, agua y dióxido de titanio; una composición que comprende gelatina, glicerina, sorbitol, sorbato de potasio y dióxido de titanio; una composición que comprende gelatina, acacia, glicerina, y agua; y las combinaciones de los mismos. También se utilizan capsulas disponibles en el comercio (por ejemplo, de CAPSUGEL).

[0246]

La composición semipermeable que forma la pared puede aplicarse al componente que contiene el compuesto (I) y/o a la superficie exterior de la cápsula en una disposición laminar mediante moldeo, formación, rociado con aire, inmersión o cepillado. Las técnicas alternativas que pueden utilizarse para aplicar la pared semipermeable incluyen procedimientos de suspensión en aire o procedimientos de recubrimiento en batea. Por ejemplo, un procedimiento de suspensión en aire incluye suspender y volcar la disposición de la cápsula en una corriente de aire y una composición semipermeable que forma la pared hasta que la pared rodee y recubra la cápsula. Puede repetirse el procedimiento con una composición semipermeable diferente para formar una pared de tal manera que forma una pared semipermeable laminada.

[0247]

Los solventes adecuados para fabricar la pared impermeable incluyen solventes inertes inorgánicos y orgánicos que no afecten de manera adversa los materiales utilizados en las formas de dosificación para bomba osmótica, por ejemplo, la pared de la

cápsula, el compuesto (I), la composición de termorrespuesta, la membrana expansible, o el dispensador final. Tales solventes incluyen solventes acuosos, cetonas, ésteres, éteres, hidrocarburos alifáticos, solventes halogenados, ciclo alifáticos, aromáticos, solventes heterocíclicos, y las combinaciones de los mismos. Los solventes particulares incluyen acetona, alcohol de diacetona, metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol butílico, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metil isobutil cetona, metil propil cetona, n-hexano, n-heptano, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monoetil acetato, dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, dicloruro de propileno, tetracloruro de carbono, nitroetano, nitropropano, tetracloroetano, éter etílico, éter isopropílico, ciclohexano ciclooctano, benceno, tolueno, nafta, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, agua, y las mezclas de los mismos tales como acetona y agua, acetona y metanol, acetona y alcohol etílico, dicloruro de metileno y metanol, y dicloruro de etileno, metanol, y las combinaciones de los precedentes.

[0248]

El medio u orificio de salida para las formulaciones de bomba osmótica para liberar el compuesto (I) puede producirse durante la fabricación, o durante la utilización. Por ejemplo, el medio u orificio de salida puede formarse mediante taladrado mecánico o por láser, o desgastando una parte erosionable en la pared, tal como un tapón de gelatina. El orificio puede ser un polímero insertado en la pared semipermeable, cuyo polímero es un polímero (micro) poroso que normalmente tiene por lo menos un (micro) poro.

[0249]

Un ejemplo de una formulación para la liberación controlada del compuesto (I) en el estómago y en el tracto gastrointestinal es una en la que el compuesto (I) está disperso en una matriz polimérica que puede hincharse en el agua, en lugar de ser simplemente hidrófilo. Tales matrices hinchables en agua típicamente tienen también un coeficiente de difusión que

sustancialmente inferior que su coeficiente de hinchamiento, y liberan el compuesto (I) primariamente por difusión.

[0250]

El coeficiente de difusión del compuesto (I) desde la matriz puede ser modificado mediante la variación de numerosas características de la formulación. Por ejemplo, es posible ralentizar el coeficiente de difusión del compuesto (I) mediante el incremento del tamaño de las partículas del compuesto (I), mediante la elección del polímero utilizado en la matriz, y/o mediante la elección del peso molecular del polímero. La matriz es normalmente un polímero con un peso molecular relativamente elevado que se hincha al ser ingerido, preferiblemente hasta un tamaño que es de por lo menos aproximadamente el doble de su volumen no hinchado; y que podría además promover la retención gástrica. Al hincharse, la matriz puede convertirse a lo largo de un intervalo de tiempo prolongado (tal como de aproximadamente 1 a aproximadamente 48 horas; por ejemplo, de aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas, o de aproximadamente 3 a aproximadamente 12 horas) desde un polímero vidrioso o cristalino hasta transformarse en un polímero que tiene una consistencia de caucho.

[0251]

Normalmente, el fluido penetrante provoca la liberación del compuesto (I) de una manera gradual y prolongada mediante el proceso de difusión de la solución, es decir, mediante la disolución del compuesto (I) en el fluido penetrante, y mediante la difusión del fármaco disuelto desde la matriz.

[0252]

Normalmente, la matriz es de por sí sólida antes de su administración; y, una vez administrada, permanece sin disolverse en (es decir, no es erosionado por) el fluido gástrico durante un período de tiempo suficiente para permitir que la mayor parte del compuesto (I) sea liberada de una manera controlada (como se define mediante los perfiles de liberación descritos anteriormente) mediante la difusión de la solución. Por ello, se cree que es el factor limitante del coeficiente en la liberación

102

del compuesto (I) desde la matriz, en lugar de la erosión, disolución o descomposición química de la matriz.

[0253]

El polímero hinchable en agua que forma la matriz es un polímero no tóxico, que se hincha de una manera dimensionalmente no restringida cuando absorbe agua (y/o otros fluidos), y que provee una liberación prolongada del compuesto (I) incorporado. Los ejemplos de polímeros adecuados incluyen, por ejemplo, polímeros de celulosa y sus derivados (tales como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, y celulosa microcristalina); los polisacáridos y sus derivados; óxidos de polialquileno, polietilenglicoles, quitosano, poli(alcohol vinílico), gomas polisacáridos, copolímeros de anhídrido maleico, poli(vinil pirrolidona), almidón y polímeros basados en almidón, poli(2-etil-2-oxazolina), poli(etilenimina), hidrogeles de poliuretano, ácidos poli acrílicos reticulados y sus derivados; los copolímeros de los polímeros precedentes, lo que incluye los copolímeros de bloque y de injerto (por ejemplo, PLURONIC y TECTONIC, que son copolímeros de bloque óxido de polietileno - óxido de polipropileno; y las mezclas de los mismos.

[0254]

Tal como se las utiliza en la presente, y a menos que se indique otra cosa, las expresiones "celulosa" y "celulósico/a" se refieren a un polímero lineal de anhidroglucosa. Los polímeros celulósicos adecuados incluyen, por ejemplo, los polímeros celulósicos alquil-sustituídos que en última instancia se disuelven en el tracto gastrointestinal GI (gastrointestinal) de una manera previsiblemente retardada. Los ejemplos específicos abarcan metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y carboximetilcelulosa. La viscosidad de los polímeros celulósicos alquil-sustituídos adecuados es típicamente de aproximadamente 100 a aproximadamente 110.000 centipoise en forma de una solución acuosa a 2 % a una temperatura de 20 °C, o de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 4.000 centipoise en forma de una solución acuosa al 1% a una temperatura de 20 °C. Las celulosas alquil-

sustituidas adecuadas dadas a título de ejemplo abarcan hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Un ejemplo específico de una hidroxietilcelulosa es el NATRASOL 250HX NF.

[0255]

Los óxidos de polialquileno adecuados son aquellos que tienen las propiedades anteriormente descritas para los polímeros de celulosa alquil-sustituida. Un ejemplo de un óxido polialquileno es el EPO (poli (óxido de etileno)), que es una expresión utilizada en la presente para designar un polímero lineal de óxido de etileno no sustituido. Normalmente, los polímeros de PEO adecuados tienen pesos moleculares mayores de aproximadamente 4.000.000, preferentemente de aproximadamente 4.00.00 a aproximadamente 10.000.000, más preferentemente de aproximadamente 5.000.000 a aproximadamente 8.000.000. Los óxidos de polietileno preferidos son aquellos con un peso molecular promedio ponderado en el intervalo de aproximadamente 1×10^7 , preferentemente de aproximadamente 9×10^5 a aproximadamente 8×10^6 . Los PEOs adecuados tienen típicamente una viscosidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 2.000.000 centipoise en forma de una solución acuosa al 2% a una temperatura de 20 °C. Dos ejemplos específicos de PEOs son el POLIOX NF, grade WSR Coagulant, peso molecular 5 millones; y grade WSR 303, peso molecular 7 millones.

[0256]

Los ejemplos de gomas polisacáridas adecuadas abarcan las gomas polisacáridas naturales y modificadas (semisintéticas) tales como dextrano, goma xantano, goma gelano, goma welan y goma rhamsan.

[0257]

Los ácidos poliacrílicos reticulados adecuados incluyen aquellos cuyas propiedades son las mismas o similares a las anteriormente descritas para la celulosa alquil-sustituida o para los polímeros de óxido de polietileno. Normalmente, dichos ácidos poliacrílicos reticulados tienen una viscosidad de aproximadamente 4.000 a aproximadamente 40.000 centipoise en forma de una solución acuosa al 1% y a una temperatura de 25 °C. Tres ejemplos específicos son el CARBOPOL NF grades 971P, 974P y

934P. Otros ejemplos incluyen los polímeros conocidos como polímeros AGUA LOCK, que son copolímeros almidón/acrilatos/acrilamida.

[0258]

Como se mencionó anteriormente, el carácter hidrófilo y la capacidad de hincharse en el agua, de los polímeros expuestos a lo que precede hacen que las matrices que contienen el compuesto (I) aumentan de tamaño por hinchamiento en la cavidad gástrica debido al ingreso de agua y/o de otros fluidos. Este hinchamiento promueve la retención de las matrices en el estómago durante la fase de la alimentación. El carácter hidrófilo y la capacidad de hincharse en el agua también hacen que las matrices se vuelvan resbaladizas, lo que provee una resistencia al peristaltismo y promueve en mayor grado aún su retención en el estómago.

[0259]

La velocidad de la liberación del compuesto (I) desde la matriz depende fundamentalmente del coeficiente de absorción del agua y de la velocidad con la cual el compuesto (I) se disuelve y difunde desde el polímero hinchado, lo que a su vez está relacionado con la solubilidad y la velocidad de disolución del compuesto (I), el tamaño de las partículas del compuesto (I) y de la concentración del compuesto (I) en la matriz. Además, y dado que estos polímeros que forman la matriz típicamente se disuelven muy lentamente en el fluido gástrico, la matriz mantiene su integridad física durante por lo menos un intervalo de tiempo sustancial, típicamente durante por lo menos 70 u 80% del período de dosificación, y en muchos casos aún del 90% y aún más del 100 % del período de dosificación. Por lo general, las matrices seguidamente se disuelven o se descomponen lentamente. Es posible que la disolución o descomposición completas no se presente durante las primeras 24 horas o aun después, de la administración; si bien, en muchos casos la disolución o descomposición completas tendrán lugar dentro de las 10 a 24 horas después del período de dosificación.

[0260]

Las formas de dosificación de matriz hinchables pueden incluir aditivos que imparten un pequeño grado de carácter

(0)

hidrófobo, para disminuir más aún la velocidad de liberación del compuesto (I) en el fluido gástrico. Los ejemplos de dichos retardadores de la liberación abarcan el monoestearato de glicerilo, los ácidos grasos, y las sales de ácidos grasos (por ejemplo, el miristato de sodio). Normalmente, la relación ponderal entre aditivo y Compuesto (I) se halla en el intervalo de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1; por ejemplo, de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1.

[0261]

La cantidad de polímero con respecto al Compuesto (I) puede variar en función de la naturaleza exacta del perfil de liberación deseado, de su peso molecular, y de los excipientes que pueden hallarse presentes en la formulación. Sin embargo, la cantidad de polímero será la suficiente para que la matriz polimérica permanezca sustancialmente intacta hasta que se haya liberado la totalidad del compuesto (I). Tal como se la utiliza en la presente, la expresión "sustancialmente intacto/a" tiene por objeto referirse a una matriz polimérica en la cual la porción de polímero conserva sustancialmente su tamaño y forma sin deterioro por el hecho de aumentar su disolución en el fluido gástrico o por el hecho de descomponerse en fragmentos o partículas pequeñas.

[0262]

Los polímeros hinchables en agua pueden utilizarse individualmente, o en combinación. Determinadas combinaciones frecuentemente proveerán una liberación del compuesto (I) más controlada que sus componentes cuando éstos se utilizan individualmente. Dichas combinaciones incluyen los polímeros basados en celulosa (por ejemplo, hidroxietilcelulosa o hidroxipropil celulosa) o poli(óxido de etileno) combinado con gomas (por ejemplo, goma xantano).

[0263]

Los beneficios de la forma de dosificación de matriz hinchables se logran típicamente sobre un amplio intervalo de cargas del compuesto (I); por ejemplo, con relaciones ponderales entre el compuesto (I) y el polímero, de aproximadamente 0.001:1 a aproximadamente 10:1. Las cargas típicas (expresadas en

100

términos de porcentaje ponderal del compuesto (I) con respecto al Compuesto (I) y polímeros combinados) son de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 50%, preferentemente de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 40%, tales como de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 30%; por ejemplo, de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%.

[0264]

Las formulaciones de matriz hinchables también encuentran una utilidad significativa cuando se las administra a un sujeto que se halla en un estado digestivo (lo que también recibe la denominación de modo postprandial o alimentado). El modo postprandial se diferencia del modo interdigestivo (o "de ayuno") por presentar patrones distintos de la actividad gastroduodenal motora, que determina la retención gástrica o el tiempo de tránsito gástrico del contenido del estómago.

[0265]

Por lo tanto, la administración de la formulación durante el estado digestivo tiene como resultado la localización de la liberación del compuesto (I) en el estómago y en el intestino delgado, y reduce y/o previene una degradación, desactivación o pérdida de biodisponibilidad, sustanciales, en el colon.

[0266]

Los pacientes juveniles y de edad avanzada requieren frecuentemente formas de dosificación que sean fáciles de deglutir; por ejemplo, para reducir el riesgo de sofocarse durante la administración, y/o para lograr un mejor cumplimiento de parte del paciente. Las composiciones de la invención pueden estar en la forma de formas de dosificación fácilmente administrables, lo que los hace más adecuadas para asegurar el cumplimiento por el paciente. Dichas formulaciones fácilmente administrables incluyen, por ejemplo, formas de dosificación de pulverización o rociado, formas de dosificación líquidas en las cuales se enmascara el gusto, formas de dosificación de disolución rápida, y formas de dosificación masticables.

[0267]

Debe entenderse que cualquiera de las formas de dosificación fácilmente administrables que se describen a

continuación pueden comprender cualquiera de las formulaciones descritas anteriormente a efectos de proveer una composición que tenga el perfil de liberación deseado para el compuesto I de acuerdo con la presente invención.

[0268]

Un ejemplo de una forma de dosificación masticable es un comprimido masticable que contiene el compuesto (I). Un comprimido masticable de este tipo comprende una base masticable y opcionalmente un agente endulzante. Normalmente la base masticable comprende un excipiente tal como manitol, sorbitol, lactosa, o una combinación de los mismos. El agente endulzante opcional utilizado en la forma de dosificación masticable puede ser por ejemplo sacarosa, glucosa líquida, sorbitol, dextrosa, isomalta, maltitol líquido, aspartamo, lactosa, o una combinación de los mismos. En determinados casos la base masticable y el agente endulzante pueden ser el mismo componente. Normalmente, la base masticable y el agente endulzante opcional comprenden de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% en peso del peso total de la forma de dosificación masticable.

[0269]

La forma de dosificación masticable puede adicionalmente contener agentes de conservación, agentes que retardan y/o impiden la adhesión a la cavidad oral y la cristalización de los azúcares, agentes saborizantes, agentes que confieren un gusto amargo o ácido, agentes colorantes, y combinaciones de uno o más de los precedentes. Es posible utilizar glicerina, lecitina, aceite de palma hidrogenado monoestearato de glicerina en calidad de agente protector de la cristalización de los azúcares, típicamente en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2% en peso referido al peso total de los ingredientes. Dichos agentes de protección ayudan a impedir la adhesión a la cavidad oral, y a mejorar la propiedad blanda de masticabilidad de forma de dosificación. A título adicional o como alternativa, es posible utilizar isomalta o maltitol líquido para reforzar las propiedades de masticabilidad de la forma de dosificación masticable.

[0270]

El método para preparar la forma de dosificación masticable que comprende el compuesto (I) descrito anteriormente, es similar al método utilizado para preparar dulces o postres blandos en la industria pastelera. Normalmente, un método de este tipo implica la formación de una mezcla hervida de azúcar y jarabe de maíz a la cual se le añade una mezcla granizada. La mezcla hervida de azúcar y jarabe de maíz puede prepararse a partir de azúcar y jarabe de maíz mezclados en parte en una relación de peso de 90:10 a 10:90. Es posible calentar esta mezcla a temperaturas superiores a los 120 °C a efectos de retirar el agua, y para formar una masa fundida. La mezcla granizada puede prepararse a partir de gelatina, albúmina de huevo, proteínas de leche tales como caseína, proteínas vegetales tales como proteína de soja, y similares, que se añaden a una solución de gelatina y se mezclan rápidamente a temperatura ambiente de tal manera que forma una masa aireada, similar a una esponja. Seguidamente se añade la mezcla granizada a la base de dulcería fundida y se mezcla hasta obtener un material homogéneo, típicamente a temperaturas entre 60 °C y aproximadamente 120 °C. A continuación puede añadirse a la mezcla una matriz, un comprimido u otra formulación que contenga el compuesto (I), a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 90 °C, y seguidamente pueden añadirse ingredientes adicionales tales como agentes saborizantes, colorantes y agentes de conservación. Después de ello, típicamente se enfría la formulación y se la transforma en pedazos con las dimensiones deseadas.

[0271]

Las formas de dosificación de disolución rápida pueden comprender micropartículas y uno o más agentes efervescentes, lo que permite que las formas de dosificación se desintegren rápidamente en la boca además de proveer un adecuado enmascaramiento del gusto. Como alternativa, las formas de dosificación de disolución rápida pueden contener un agente activo y una matriz que incluye un relleno de compresión no directa y un lubricante. En las Patentes de los EE.UU. No. 5,178,878 y No. 6,221,392 se proveen enseñanzas relacionadas con las formas de dosificación de disolución rápida.

[0272]

Las formas de dosificación de disolución rápida típicas destinadas a ser utilizadas en la presente invención incluyen una mezcla en el que se han incorporado un agente efervescente activado por agua y/o por la saliva, un agente de desintegración, y micropartículas. Normalmente los micropartículas tienen incorporado el compuesto (I) junto con un material protector que de manera sustancial abarque el compuesto (I). La expresión "que abarca de manera sustancial" incluye el significado de que el material protector representa sustancialmente un escudo que protege el compuesto (I) contra su contacto con el entorno fuera de las micropartículas. Por lo tanto, cada micropartícula puede llevar incorporada una masa discreta del compuesto (I) recubierto por un recubrimiento hecho con el material protector, caso {este en el que la micropartícula puede llevar la denominación de "microcápsula" o de "microcomprimido". Como alternativa o a título adicional, cada micropartícula puede tener Compuesto (I) dispersado o disuelto en una matriz de material protector, opcionalmente recubierto mediante una composición de recubrimiento como se describe en la presente.

[0273]

La mezcla que incluye las micropartículas y un agente efervescente se halla típicamente presente en forma de un comprimido con un tamaño y figura adaptados para su administración oral directa a un paciente. El comprimido puede desintegrarse de manera sustancialmente completa al ser expuesto al agua y/o saliva. El agente de desintegración efervescente se halla presente en una cantidad que es efectiva para ayudar en la desintegración del comprimido, y para proveer una sensación distintiva de efervescencia cuando se coloca el comprimido en la boca de un paciente.

[0274]

Normalmente, la sensación de efervescencia no solamente es placentera para el paciente, sino que además tiende a estimular la producción de saliva, con lo cual se provee agua adicional para ayudar en una mayor acción de efervescencia. Por lo tanto, una vez que el comprimido ha sido colocado en la boca del

paciente, por lo general se desintegrará rápidamente y de manera sustancialmente completa sin que sea necesaria ninguna acción voluntaria del paciente. Por lo tanto, aun si el paciente no mastica el comprimido, la desintegración deber tener lugar rápidamente. Al desintegrarse el comprimido, se liberan las micropartículas, y se las puede deglutir en forma de una suspensión de las micropartículas. Por lo tanto las micropartículas se transfieren al estómago del paciente para su disolución en el tracto digestivo y para la distribución sistémica del compuesto (I).

[0275]

Las expresiones "agente efervescente" y "agente de desintegración" incluyen compuestos que desprenden gas. Tales agentes pueden desprender o liberar gases mediante reacciones químicas que tienen lugar en cuanto se los expone a agua y/o saliva presentes en la boca. La reacción generadora de burbujas o de gas suele ser el resultado de la reacción de una fuente de ácido soluble con una fuente de carbonato (de metal alcalino). La reacción de estas dos clases generales de compuestos produce gas dióxido de carbono al entrar en contacto con el agua presente en la saliva.

[0276]

Dichos materiales activados por saliva /agua deberían mantenerse en un estado generalmente anhidro con poca o ninguna humedad absorbida, o en una forma hidratada estable, ya que su exposición al agua ocasionará una desintegración prematura del comprimido. Por ejemplo, la forma de dosificación se puede almacenar en un envase sustancialmente hermético al aire, antes de su administración.

[0277]

La fuente de ácido puede ser cualquier fuente de ácido que sea segura para consumo humano, y en términos generales puede incluir ácidos alimenticios, anhídridos ácidos, y sales de ácidos. Los ácidos alimenticios incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido adípico, ácidos succínicos, etc. Dado que estos ácidos se ingieren en forma directa, su solubilidad general en el agua es menos importante

que en el caso en que las formulaciones estuviesen destinadas a ser disueltas en un vaso de agua. También pueden utilizarse anhídridos ácidos y sales de ácidos de los ácidos anteriormente descritos. Las sales de ácidos pueden incluir dihidrógeno-fosfato de sodio, dihidrógeno-pirofosfato disódico, sales de citrato ácidas, y sulfito de ácido de sodio.

[0278]

La fuente de carbonato incluye carbonato sólido seco, y sales bicarbonato tales como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio y carbonato de potasio, carbonato de magnesio y sesquicarbonato de sodio, glicina carbonato de sodio, carbonato de L-lisina, carbonato de arginina, carbonato de calcio amorfo, y las combinaciones de los mismos.

[0279]

Si bien normalmente el agente de desintegración efervescente es uno que al reaccionar forma dióxido de carbono, esto no es esencial. También pueden utilizarse agentes de desintegración efervescentes que desprendan o liberen oxígeno y otros gases que sean seguros para pacientes humanos.

[0280]

Si el agente efervescente incluye dos componentes que reaccionan entre sí, tales como una fuente de ácido y una fuente de carbonato, es preferible que ambos componentes reaccionen entre sí de manera sustancialmente completa. Por ello es preferible una relación equimolar entre las fuentes de ácido y de carbonato. Por ejemplo, si el ácido utilizado es diprótico, entonces llegaría a utilizarse el doble de la cantidad molar de una base carbonato monorreactiva, o una igual cantidad molar de una base dirreactiva, para asegurar una neutralización completa. Sin embargo, la cantidad de fuente de ácido o de carbonato puede superar la cantidad del otro componente. Esto puede ser útil para acentuar el gusto y/o performance de un comprimido que contiene un exceso de cualquiera de los componentes. En tales casos es aceptable que no se llegue a la cantidad adicional de cualquiera de los componentes.

[0281]

Normalmente, las formas de dosificación de disolución rápida (por ejemplo, los comprimidos) contienen una cantidad de agente de desintegración efervescente que es efectiva para ayudar en la desintegración rápida y completa del comprimido cuando el mismo se administra oralmente. El término "rápido", da a entender que los comprimidos deberían desintegrarse en la boca de un paciente en menos de 10 minutos, tal como de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 7 minutos; por ejemplo, de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 5 minutos. Es posible medir el tiempo necesario para desintegración en la boca observando el tiempo de desintegración del comprimido en agua a una temperatura de aproximadamente 37 °C. Se sumerge el comprimido en agua sin una agitación forzada. El tiempo necesario para la desintegración es el tiempo medido desde la inmersión hasta la dispersión sustancialmente completa del comprimido, lo que se determina mediante observación visual. Tal como se lo utiliza en la presente, la expresión "desintegración completa" del comprimido no requiere la disolución ni desintegración de las microcápsulas, ni de otras inclusiones discretas.

[0282]

A efectos de lograr una desintegración de este tipo, la cantidad de agente efervescente o de agente de desintegración típicamente utilizados en las forma de dosificación de disolución rápida es de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% en peso de la composición final, preferiblemente de aproximadamente de aproximadamente 15% a aproximadamente 40% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 30% en peso.

[0283]

Los comprimidos descritos anteriormente pueden fabricarse mediante procedimientos bien conocidos en la formación de comprimidos.

[0284]

Tal como se mencionó en lo que preside, típicamente cada micropartícula lleva incorporado el compuesto (I) en conjunción con un material protector. Las micropartículas pueden ser provistas en forma de microcápsulas, microcomprimidos, o de

micropartículas de tipo matriz. Las microcápsulas pueden incluir una masa discreta del compuesto (I) rodeada por un recubrimiento discreto, observable por separado, del material protector. Inversamente, en una partícula de tipo matriz, el compuesto (I) está disuelto, suspendido o de alguna otra manera dispersado en la masa de material protector. Determinadas micropartículas pueden incluir los atributos tanto de microcápsulas como de partículas de tipo matriz. Por ejemplo, una micropartícula puede incluir un núcleo en el que se ha incorporado una dispersión del compuesto (I) en un primer material protector y un recubrimiento de un segundo material protector, que puede ser igual o diferente del primer material protector que rodea el núcleo. Como alternativa, una micropartícula puede incluir un núcleo consistente esencialmente en Compuesto (I) y un recubrimiento que incluye el material protector, teniendo el recubrimiento propiamente dicho algo del compuesto (I) disperso en él. Normalmente, las micropartículas tienen un diámetro medio de aproximadamente 75 a aproximadamente 600 μm , preferentemente de aproximadamente 150 a aproximadamente 500 μm ; por ejemplo, de aproximadamente 200 a aproximadamente 450 μm . Las micropartículas pueden corresponder a una malla de aproximadamente 200 a una malla de aproximadamente 30 (tamaño US estándar); por ejemplo, de aproximadamente malla 100 a aproximadamente malla 35.

[0285]

Los materiales protectores adecuados para su utilización en las formas de dosificación de disolución rápida anteriormente descritas normalmente incluyen polímeros de uso convencional en la formación de micropartículas tales como micropartículas de tipo matriz, microcomprimidos y microcápsulas. Entre los mismos se hallan materiales celulósicos tales como celulosa de presentación natural, derivados sintéticos de celulosa, polímeros acrílicos y polímeros vinílicos. También se pueden utilizar otros polímeros simples, tales como materiales proteínicos (por ejemplo, gelatina, polipéptidos), y gomas lacas y ceras naturales y sintéticas. Los polímeros protectores pueden también incluir etilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa y material de resina acrílica.

[0286]

Si se utiliza un recubrimiento en las formas de dosificación de disolución rápida anteriormente descritas, típicamente comprende por lo menos aproximadamente 5% en peso referido al peso total de las partículas resultantes, preferiblemente por lo menos aproximadamente 10% en peso. Por lo general, el límite superior del material de recubrimiento protector es menos crítico. En determinadas formas de realización es posible utilizar un recubrimiento que representa más del 100 % del peso del núcleo, con lo cual se provee un recubrimiento relativamente grueso. Sin embargo, la cantidad de material de recubrimiento no ha de ser tan grande que impida la liberación de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto (I) antes de la segregación de la forma de dosificación.

[0287]

Un ejemplo de una forma de dosificación de disolución rápida es una forma de dosificación dura, comprimida, rápidamente soluble, adaptada para la dosificación oral directa. Una forma de dosificación de este tipo normalmente incluye el Compuesto (I), frecuentemente en la forma de una partícula protegida, y una matriz. Normalmente la matriz incluye un relleno y un lubricante; sin embargo, puede incluir otros ingredientes adicionales. Si bien la forma de dosificación se adapta para su disolución rápida en la boca de un paciente, tiene una friabilidad de aproximadamente 2% o menos cuando se lo somete a ensayo de acuerdo con la USP. En términos generales, la forma de dosificación tendrá también una dureza de por lo menos aproximadamente 1,5 ó 2,0 kP. No solamente la forma de dosificación se disuelve rápidamente, sino que lo hace de una manera de proveer una sensación organoléptica positiva al paciente. En particular, la forma de dosificación se disuelve dejando un mínimo de arenilla desagradable, lo que desde el punto de vista táctil no es muy compatible con la sensación organoléptica de la forma de dosificación.

[0288]

Normalmente el relleno comprende un relleno de compresión no directa. Los rellenos dados a título de ejemplo incluyen por

ejemplo azúcares de compresión no directa, y alcoholes de azúcar. Dichos azúcares y alcoholes de azúcar incluyen dextrosa, manitol, sorbitol, lactosa, y sacarosa. La dextrosa, por ejemplo puede existir sea como un azúcar de compresión directa, es decir como un azúcar que ha sido modificado para incrementar su compresibilidad, sea como un azúcar de compresión no directa. El porcentaje de relleno se halla típicamente en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 98% en peso de las micropartículas, preferiblemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 95%; por ejemplo, de aproximadamente 60 a aproximadamente 90%.

[0289]

En las formas de dosificación de disolución rápida anteriormente expuestas, típicamente se utiliza una proporción relativamente elevada de lubricante. Los lubricantes, en particular los lubricantes hidrófobos tales como el estearato de magnesio, se pueden utilizar en una cantidad de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 5% en peso de la formulación, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 3% en peso; por ejemplo, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2% en peso. A pesar de la utilización de este porcentaje ponderal relativamente elevado de lubricante, típicamente las formulaciones presentan una excelente compresibilidad, dureza, y rápida disolución en la boca.

[0290]

Los lubricantes hidrófobos incluyen por ejemplo estearatos de metales alcalinotérreos, ácido esteárico, aceites minerales y vegetales, behenato de glicerilo, estearilfumarato de sodio, y combinaciones de los mismos. También pueden utilizarse lubricantes hidrófilos.

[0291]

Normalmente, las formas de dosificación comprimidas de disolución rápida tienen una dureza de por lo menos aproximadamente 1,5 kP, y están diseñadas para disolverse de manera espontánea y rápida en la boca de un paciente en menos de aproximadamente 90 segundos, de manera de así liberar las partículas. Es preferible que la forma de dosificación se

disuelva en menos de aproximadamente 60 segundos, y es aún más preferible que lo haga en de aproximadamente 30 a aproximadamente 45 segundos. Esta medida de la dureza se basa en el uso de pequeños comprimidos de menos de 0,25 pulgada (6,3 mm) de diámetro. Para los comprimidos más grandes se prefiere una dureza de por lo menos aproximadamente 2,0 kP. Para la formación de estos comprimidos se prefieren técnicas de compresión directa.

[0292]

Las formas de dosificación rociables son otra forma de formulaciones de fácil administración que pueden utilizarse en las composiciones de la invención. Las formas de dosificación rociables típicamente incluyen Compuesto (I) en la forma de pellets, gránulos, microcomprimidos o microcápsulas, que opcionalmente tienen recubrimientos funcionales o no funcionales. En uso, el paciente o la persona a cargo de proveer una atención puede rociar la dosis en forma de partículas/pelletizada en una bebida, o sobre un alimento blando. Una forma de dosificación rociable puede comprender partículas que tienen un diámetro medio de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 μm en su mayor dimensión; por ejemplo, de aproximadamente 50 a 70 μm .

[0293]

Un ejemplo de una forma de dosificación inoxidable es una cápsula fácil de abrir que contiene una pluralidad de micropellets que contienen Compuesto (I). Normalmente, cada una de los micropellets comprende una "semilla" que ha sido recubierta con una primer mezcla de recubrimiento del compuesto (I) y povidona; y una segunda mezcla de recubrimiento de aproximadamente 90 a aproximadamente 70% en peso de la mezcla de un polímero no hidrófilo (por ejemplo, etilcelulosa), y de aproximadamente 10 a aproximadamente 30% en peso de una mezcla de un polímero hidrófilo (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa). Por ejemplo, la segunda mezcla de recubrimiento puede comprender aproximadamente 3 partes de etilcelulosa a aproximadamente 1 parte de hidroxipropilcelulosa. El peso de la segunda mezcla de recubrimiento es de aproximadamente 5-10% del peso de los micropellets antes de aplicarse el segundo recubrimiento. Opcionalmente el segundo recubrimiento contiene Compuesto (I).

[0294]

La povidona utilizada en el primer recubrimiento tiene normalmente un peso molecular de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 50.000, por ejemplo, de aproximadamente 40.000. La semilla de la forma de dosificación negociable puede ser semilla de azúcar, y tener un tamaño de malla 60/80.

[0295]

Las formas de dosificación para enmascarar el sabor son otra forma de formulaciones de fácil administración que pueden utilizarse con las composiciones de la invención. La forma de dosificación para enmascarar el sabor puede ser líquida o sólida.

[0296]

Normalmente, una forma de dosificación para enmascarar el sabor comprende un elemento núcleo que comprende el compuesto (I) y un material de recubrimiento que rodea el elemento núcleo. El elemento núcleo que comprende el compuesto (I) se halla típicamente en la forma de una (micro)partícula, (micro)comprimido, (micro)cápsula, sólido amorfo, pella, gránulo, polvo o matriz. El elemento núcleo puede incluir vehículos o portadores, excipientes, rellenos, agentes saborizantes, agentes estabilizantes y/o colorantes, además del compuesto (I).

[0297]

Normalmente, la forma de dosificación para enmascarar el sabor incluye de aproximadamente 50 a aproximadamente 99% en peso, preferentemente de aproximadamente 65 a aproximadamente 95% en peso, por ejemplo de aproximadamente 80 a aproximadamente 90% en peso, de elemento núcleo que contiene Compuesto (I), referido al peso total de la forma de dosificación. Normalmente, la forma de dosificación para enmascarar el sabor incluye de aproximadamente 1 a aproximadamente 50% en peso, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 35% en peso; por ejemplo, de aproximadamente 10 a aproximadamente 20% en peso, del material de recubrimiento que rodea el elemento núcleo, referido al peso total de la forma de dosificación.

[0298]

El elemento núcleo típicamente incluye de aproximadamente 20 a aproximadamente 90% en peso de un componente adicional

seleccionado entre ceras, polímeros insolubles en agua, polímeros entéricos, y polímeros parcialmente solubles en agua; otros excipientes farmacéuticos adecuados; y combinaciones de los mismos.

[0299]

El elemento núcleo incluye opcionalmente portadores o excipientes, rellenos, agentes saborizantes, agentes estabilizantes, colorantes, y combinaciones de los mismos. Los rellenos adecuados incluyen, por ejemplo, materiales insolubles tales como dióxido de silicio, dióxido de titanio, talco, alúmina, almidón, caolín, polacrilina potasio, celulosa en polvo, y celulosa microcristalina; y las combinaciones que comprenden uno o más de los rellenos anteriormente mencionados. Los rellenos solubles incluyen por ejemplo, manitol, sacarosa, lactosa, dextrosa, cloruro de sodio, sobre todo, y combinaciones que comprenden uno o más de los rellenos precedentes. El relleno puede estar presente en cantidades de hasta aproximadamente 75% en peso, referido al peso total de la forma de dosificación.

[0300]

El elemento núcleo puede estar presente en la forma de un polvo, que consiste por ejemplo en partículas con un tamaño en el intervalo de aproximadamente 35 μm a aproximadamente 125 μm . Las partículas con un tamaño pequeño como éste facilitan una sensación que sustancialmente no es la de una arenilla en la boca. El tamaño pequeño de las partículas también minimiza la desintegración de las partículas en la boca, por ejemplo por los dientes. Cuando se halla presente en la forma de un polvo, la forma de dosificación para enmascarar el sabor se puede administrar directamente en la boca; o mezclarse con un portador tal como agua, o con composiciones semilíquidas tales como jarabes, yogures, y similares. Sin embargo, el compuesto (I) para enmascarar el sabor puede ser provisto en cualquier forma de dosificación unitaria adecuada.

[0301]

El material de recubrimiento de la formulación para enmascarar el sabor puede tomar una forma que provee un recubrimiento sustancialmente continuo, y que provee un

enmascaramiento del gusto. El recubrimiento puede también proveer la liberación controlada del compuesto (I). El polímero utilizado en la forma de dosificación para enmascarar el sabor puede ser un polímero insoluble en agua tal como por ejemplo etilcelulosa. El material de recubrimiento de la forma de dosificación para enmascarar el sabor puede además incluir un agente plastificante.

[0302]

Un método para preparar formulaciones farmacéuticas para enmascarar el sabor tales como formulaciones en forma de polvo típicamente incluye mezclar un elemento núcleo y un material de recubrimiento en un diluyente, y secar por rociado la mezcla de tal manera que forma una formulación de gusto enmascarado. El secado por rociado, del ingrediente farmacéuticamente activo y del polímero en el solvente, normalmente implica rociar una corriente de aire en una suspensión atomizada, opcionalmente en una cámara de secado; hacer que el solvente se evapore, y dejando el Compuesto (I) recubierto con el material de recubrimiento polimérico.

[0303]

Para un solvente tal como el cloruro de metileno, la concentración del solvente en la cámara de secado se mantiene típicamente a aproximadamente de 40.000 a aproximadamente 100.000 partes por millón de solvente orgánico. El proceso de secado por rociado para dichos solventes puede llevarse a cabo a una temperatura de proceso de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 35 °C. El secado por rociado, de las formas de dosificación, puede llevarse a cabo mediante atomizadores giratorios, neumáticos o presurizados, situados en una secadora de rociado que puede ser de corriente o de flujo mixto; o mediante variaciones de los mismos. El gas de secado puede ser calentado o enfriado a efectos de controlar la velocidad del secado. Puede utilizarse una temperatura inferior al punto de ebullición del solvente. Las temperaturas de entrada puede ser de aproximadamente 40 a aproximadamente 120 °C, y las temperaturas de salida pueden ser de aproximadamente 5 a 35 °C.

[0304]

Es posible optimizar la formación del recubrimiento para satisfacer las necesidades de material o de la aplicación. El control de los parámetros del proceso tales como temperatura, concentración del solvente, capacidad del secador por rociado, presión para la atomización del aire, tamaño de las gotas, viscosidad, y presión total del aire en el sistema, y el sistema de los solventes, permite la formación de un surtido de recubrimientos, que varía entre recubrimientos densos, o continuos, no porosos y matrices microcápsulas/polímero, más porosas.

[0305]

Puede utilizarse un paso de postratamiento para retirar cualquier solvente residual. El postratamiento puede incluir un paso de secado posterior que incluye el secado del producto final sobre una bandeja y/o sobre un lecho a una temperatura suficiente para retirar el solvente en exceso, pero sin degradar el compuesto (I). Es preferible que la temperatura se halle en el intervalo de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 40 °C. Una vez completado, es posible recolectar el producto mediante un método adecuado, tal como su recolección mediante filtros, o mediante su recolección en ciclones.

[0306]

Una forma de dosificación de gusto enmascarado, dada a título de ejemplo, comprende una microcápsula de 10 μm a aproximadamente 1,5 mm de diámetro que tienen a núcleo que comprende el compuesto (I), y un recubrimiento mezcla de polímeros que tienen una elasticidad suficiente para resistir la masticación. La mezcla de polímeros del recubrimiento comprende típicamente de aproximadamente 30 a aproximadamente 70% en peso de un polímero que forma una película polimérica a temperaturas de por lo menos aproximadamente 30 °C (por ejemplo, etilcelulosa), y de aproximadamente 30 a aproximadamente 70% en peso de un polímero que forma una película polimérica a temperaturas inferiores a aproximadamente 25 °C. La mezcla de polímeros de recubrimiento se adapta de manera tal que la forma de dosificación presenta los perfiles de liberación anteriormente expuestos en esta descripción.

121

[0307]

El copolímero que forma una película polimérica a temperaturas inferiores a aproximadamente 25 °C es típicamente un copolímero de ácido metacrílico (que tiene, por ejemplo, un peso molecular promedio ponderado de aproximadamente 800.000) o un copolímero de estireno acrilato.

[0308]

El núcleo de la forma de dosificación del compuesto (I) para enmascarar el sabor anteriormente descrito puede comprender un diluyente y/o un agente plastificante. Los agentes adecuados incluyen sin limitación, polietilenglicol, triacetina, vinilpirrolidona, ftalato de etilo, sebacato de dibutilo, un éster de ácido cítrico, y combinaciones de los mismos.

[0309]

Las formas de dosificación para enmascarar el sabor (por ejemplo, el polvo del compuesto (I) recubierto de polímero) pueden ser reconstituídas como suspensiones en un vehículo líquido tales como agua, antes de uso. Esto es ventajoso por cuanto las formas de dosificación de gusto enmascarado, reconstituibles, normalmente tienen una vida útil en estante más prolongada que muchas formas de dosificación líquidas para enmascarar el sabor, que una vez reconstituídas presentan un enmascaramiento adecuado de su gusto.

[0310]

La presente invención provee el uso de una composición farmacéutica que se puede suministrar por vía oral, definida en las reivindicaciones, para el tratamiento de una afección neurológica y/o psiquiátrica.

[0311]

Mediante la expresión "afección neurológica y/o psiquiátrica" incluimos todas las afecciones que se derivan de una patología del sistema nervioso. En lo que sigue se describen con mayor detenimiento ejemplos particulares de dichas afecciones.

[0312]

La expresión "el tratamiento de una afección neurológica y/o psiquiátrica" tiene por objeto abarcar el uso para el

122

tratamiento agudo, crónico y/o profiláctico de una enfermedad neurológica, neuropsiquiátrica, psiquiátrica o neurodegenerativa.
[0313]

Por lo tanto, son numerosas las afecciones que se pueden tratar mediante la administración o utilización de las composiciones de la invención.

[0314]

La presente invención es útil para trastornos seleccionados entre: esquizofrenia; esquizofrenia refractaria, incurable o crónica; perturbaciones emocionales; trastornos psicóticos; trastornos del estado de ánimo; trastorno bipolar; manía; depresión; depresión endógena; depresión mayor; depresión melancólica y refractaria; trastorno distímico; trastorno ciclotímico; trastorno de ansiedad; trastorno somatoforme; trastorno facticio; trastorno disociativo; trastorno sexual; trastorno de la alimentación; trastorno del sueño; trastorno de ajuste; trastorno relacionado con sustancias; anhedonia; delirio; deterioro cognoscitivo; deterioro cognoscitivo asociado con enfermedades neurodegenerativas; deterioro cognoscitivo causado por enfermedades neurodegenerativas; deterioro cognoscitivo de la esquizofrenia; deterioro cognoscitivo causado por esquizofrenia refractaria, incurable o crónica; vómitos; enfermedad del movimiento; obesidad; migraña; dolor físico; retardo mental; trastorno de autismo; trastorno de Tourette; trastorno de los tics; trastorno de déficit de la atención/trastorno de hiperactividad; trastorno de la conducta; y síndrome de Down.

[0315]

Las composiciones de la invención pueden comprender uno o más agentes activos además del compuesto (I).

[0316]

Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden comprender otro agente antipsicótico atípico (por ejemplo, aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidon, amisulprida, clozapina, clorpromazina, o haloperidol decanoato), agentes antiparkinson (por ejemplo, L-DOPA, agonistas de la dopamina), sedantes (por ejemplo, un sedante benzodiazepina o un sedante no-barbiturato), ansiolíticos (por ejemplo, benzodiazepina tales

123

como lorazepam, clordiazepoxido oxazepam, clorazepato diazepam, y alprazolam), antidepresivos, y estabilizantes del estado de ánimo (por ejemplo, lamotrigino, litio, valproato, carbamazepina, y oxcarbazepina).

[0317]

Los agentes antiparkinson se pueden utilizar para tratar la discinesia asociada con el uso de neurolépticos. También denominados "medicamentos con efecto secundario", los agentes antiparkinson están indicados cuando los efectos laterales secundarios de los antipsicóticos atípicos hacen que los pacientes se sientan incómodos. Los agentes antiparkinson típicamente abarcan los fármacos anticolinérgicos, y los ejemplos incluyen mesilato de benztropina, trihexifenidilo, prociclidina, y amantadita.

[0318]

Los antidepresivos adecuados incluyen los antidepresivos cíclicos (tales como la amitriptilina, imipramina, doxepina, y clomipramina), los inhibidores de oxidasa A o B (tales como la fenelzina y la tranilcipromina), los antidepresivos tetracíclicos (por ejemplo, maprotilina), y los inhibidores de la reincorporación de la serotonina tales como fluoxetina, cipramil, S-cipramil, paroxetina, y clorhidrato de sertralina, los inhibidores de la reincorporación de la serotonina y de la noradrenalina tales como la venlafaxina y duloxetina, los inhibidores de la reincorporación de la noradrenalina tales como la reboxetina y la viloxazina, y todas las otras clases de antidepresivos.

[0319]

Por supuesto, las formulaciones del compuesto (I) descritos en la presente se pueden utilizar para el tratamiento de numerosas otras condiciones, además de la esquizofrenia. Tales condiciones pueden requerir el tratamiento con diversos agentes activos (además del compuesto (I)) adicionales a los anteriormente descritos al hacerse referencia al tratamiento de la esquizofrenia.

[0320]

Seguidamente se ilustra la invención mediante los siguientes ejemplos, que no son limitantes.

[0321]

Ejemplo 1: Composiciones del compuesto (I)

Se fabrican comprimidos de 30 mg de compresión directa CD y de granulación en húmedo WG, como se describe en lo que sigue.

[0322]

Comprimidos de compresión directa

Los ingredientes indicados en la siguiente Tabla 3 son mezclados conjuntamente en una mezcladora planetaria durante cinco minutos. Se comprime la mezcla en una máquina giratoria para producir comprimidos, utilizándose punzones n/c redondos con un diámetro de 7,0 mm. La resistencia del comprimido a la rotura es de 2,5 a 3,5 kp.

[0323]

Tabla 3: composición de compresión directa

Ingrediente	%	Comprimido mg	Lote g
Compuesto (I)	20	30	100
Methocel (marca comercial registrada) K4M	35	52,5	175
Avicel (marca comercial registrada) PH 200	44	66	220
Estearilfumarato de sodio	1	1,5	5
	100	150	500

[0324]

Comprimidos de Granulación en Húmedo

Con excepción del estearilfumarato de sodio, los ingredientes indicados en la siguiente Tabla 4, se mezclan conjuntamente en una mezcladora planetaria durante 5 minutos antes de su granulación en húmedo con agua purificada. Los polvos húmedos se secan en una secadora de lecho fluido con una temperatura de entrada de 70 °C durante 15 minutos. Los gránulos

secados presentan una pérdida de secado de 2,5 % peso/peso. Se tamizan los gránulos a través de un tamiz de 850 μ m y se los mezcla durante un minuto con el estearilfumarato de sodio. Se comprime la mezcla a 150 mg en una máquina giratoria para fabricar comprimidos, utilizándose punzones n/c redondos con un diámetro de 7,0 mm. La resistencia a la rotura de los comprimidos es de 5,0 kp a 6,0 kp.

[0325]

Tabla 4: composición de granulación en húmedo

Ingrediente	%	Comprimido mg	Lote g
Compuesto (I)	20	30	100
Methocel (marca comercial registrada) K4M	35	52,5	175
Avicel marca comercial registrada) PH 200	39	58,5	195
PVPK30	5	7,5	25
Estearilfumarato de sodio	1	1,5	5
	100	150	500

PVPK30: povidona K30

[0326]

El contenido revelado en cualquier publicación mencionada en la presente, inclusive patentes y solicitudes de patente, se incorpora mediante la presente en su totalidad a título de referencia, en la medida en que hayan sido revelados en la presente.

[0327]

Esta solicitud se basa en las Solicitudes de Patente Provisorias de los Estados Unidos Nos. 61/471,911 y 61/580,540, la totalidad de cuyo contenido se incorpora en la presente a título de referencia.

REIVINDICACIONES

1. Un medicamento caracterizado porque comprende

- (I) un compuesto que es 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una de sus sales y
- (II) por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un estabilizador del estado de ánimo, un inhibidor de recaptación de serotonina, un inhibidor de recaptación de norepinefrina, un inhibidor de recaptación de serotonina y norepinefrina, un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico, un fármaco antiansiedad, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un fármaco antipsicótico y un fármaco anti-ADHD, en combinación.

2. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque es una composición que comprende

- (I) un compuesto que es 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una de sus sales y
- (II) por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un estabilizador del estado de ánimo, un inhibidor de recaptación de serotonina, un inhibidor de recaptación de norepinefrina, un inhibidor de recaptación de serotonina y norepinefrina, un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico, un fármaco antiansiedad, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un fármaco antipsicótico y un fármaco anti-ADHD.

3. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende

- (I) una composición que comprende un compuesto que es 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una de sus sales y
- (II) una composición que comprende por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste de un estabilizador del estado de ánimo, un inhibidor de recaptación de serotonina, un inhibidor de recaptación de norepinefrina, un inhibidor de recaptación de serotonina y norepinefrina, un antidepresivo

12X

noradrenérgico y serotonérgico específico, un fármaco antiansiedad y un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un fármaco antipsicótico un fármaco anti-ADHD, en donde la composición de (I) se usa en combinación con la composición de (II).

4. El medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque dicho fármaco de (II) es un estabilizador del estado de ánimo.

5. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque dicho estabilizador del estado de ánimo es por lo menos un fármaco seleccionado de litio, valproato de sodio, divalproex sódico, carbamazepina, oxcarbazepina, zonisamida, lamotrigina, topiramato, gabapentina, levetiracetam, clonazepam, fenitoína, pregabalina, hormona tiroidea, tiagabina, ácido graso omega-3 y sus sales.

6. El medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque dicho fármaco de (II) es un inhibidor de recaptación de serotonina.

7. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque dicho inhibidor de la recaptación de serotonina es por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en fluoxetina, citalopram, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, escitalopram y sus sales.

8. El medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque dicho fármaco de (II) es un inhibidor de recaptación de norepinefrina.

9. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque dicho inhibidor de la recaptación de norepinefrina es por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en reboxetina, atomoxetina, bupropiona y sus sales.

118
128

10. El medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque dicho fármaco de (II) es un inhibidor de recaptación de serotonina y norepinefrina.

11. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque dicho inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina es por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en venlafaxina, duloxetine, milnaciprano, desvenlafaxina y sus sales.

12. El medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque dicho fármaco de (II) es un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico.

13. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque dicho antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico es por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en mirtazapina y una de sus sales.

14. El medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque dicho fármaco de (II) es un fármaco antiansiedad.

15. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado porque dicho fármaco antiansiedad es por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un fármaco antiansiedad de benzodiazepina y un fármaco antiansiedad agonista del receptor de serotonina 5-HT_{1A}.

16. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado porque dicho fármaco antiansiedad de benzodiazepina es por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en diazepam, lorazepam, clorodiazepóxido, cloxazolam, clotiazepam, alprazolam, etizolam, oxazolam y sus sales y dicho fármaco antiansiedad agonista del receptor de serotonina 5-HT_{1A} es por lo

114
129

menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en tandospirona, buspirona y sus sales.

17. El medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque dicho fármaco de (II) es un fármaco anti-ADHD.

18. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizado porque dicho fármaco anti-ADHD es por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en metilfenidato, dextmetilfenidato, atomoxetina, dextroamfetamina, sales mixtas de amfetamina, modafinilo, guanfacina, clonidina y sus sales.

19. El medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para usar en la prevención o el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central.

20. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizado porque la enfermedad del sistema nervioso central es una enfermedad del sistema nervioso central seleccionada del grupo que consiste en esquizofrenia, esquizofrenia resistente al tratamiento, insensible o crónica, trastorno emocional, trastorno psicótico, trastorno humoral, trastorno bipolar (por ejemplo, trastorno bipolar de tipo I y trastorno bipolar de tipo II), manía, depresión, depresión endógena, depresión mayor, depresión melancólica y resistente al tratamiento, trastorno distímico, trastorno ciclotímico, trastorno de la ansiedad (por ejemplo, ataque de pánico, trastorno de pánico, agorafobia, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de la ansiedad generalizado, trastorno de estrés agudo), trastorno somatoforme (por ejemplo, histeria, trastorno de somatización, trastorno de conversión, trastorno doloroso, hipocondriasis), trastorno facticio, trastorno disociativo, trastorno sexual (por ejemplo, disfunción sexual, trastorno del deseo sexual, trastorno de la excitación sexual, disfunción eréctil), trastorno alimenticio (por ejemplo, anorexia nerviosa,

bulimia nerviosa), trastorno del sueño, trastorno de ajuste, trastorno relacionado con la sustancia (por ejemplo, abuso de alcohol, intoxicación con alcohol y adicción a las drogas, intoxicación con estimulantes, narcotismo), anhedonia (por ejemplo, anhedonia iatrogénica, anhedonia de una causa psíquica o mental, anhedonia asociada con depresión, anhedonia asociada con esquizofrenia), delirio, alteración cognitiva, alteración cognitiva asociada con enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas, alteración cognitiva provocada por enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedades neurodegenerativas asociadas, alteración cognitiva en esquizofrenia, alteración cognitiva provocada por esquizofrenia resistente al tratamiento, insensible o crónica, vómitos, enfermedad del movimiento, obesidad, migraña, dolor, retraso mental, trastorno autístico (autismo), trastorno de Tourette, trastorno de tics, trastorno de hiperactividad de déficit de atención, trastorno de conducta y síndrome de Down.

21. Una composición farmacéutica caracterizado porque comprende el medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y por lo menos un portador farmacológicamente aceptable.

22. Un método para producir una composición farmacéutica, caracterizado porque comprende la mezcla del medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 con un portador farmacológicamente aceptable.

23. Un kit caracterizado porque comprende

(I) un medicamento que contiene un compuesto que es 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una de sus sales y

(II) un medicamento que contiene por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un estabilizador del estado de ánimo, un inhibidor de recaptación de serotonina, un inhibidor de recaptación de norepinefrina, un inhibidor de recaptación de serotonina y norepinefrina, un antidepresivo

131

noradrenérgico y serotonérgico específico, un fármaco antiansiedad, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un fármaco antipsicótico y un fármaco anti-ADHD.

24. El kit de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizado porque es un kit para usar en la prevención o el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central.

25. Un método para prevenir o tratar una enfermedad en un mamífero, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto que es 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una de sus sales al mamífero y administrar una cantidad efectiva de (II) por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un estabilizador del estado de ánimo, un inhibidor de recaptación de serotonina, un inhibidor de recaptación de norepinefrina, un inhibidor de recaptación de serotonina y norepinefrina, un antidepresivo noradrenérgico y serotonérgico específico, un fármaco antiansiedad, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un fármaco antipsicótico y un fármaco anti-ADHD, al mamífero.

26. El método de acuerdo con la reivindicación 25, caracterizado porque dicha enfermedad es una enfermedad del sistema nervioso central.

27. Uso de (I) un compuesto que es 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una de sus sales y (II) por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un estabilizador del estado de ánimo, un inhibidor de recaptación de serotonina, un inhibidor de recaptación de norepinefrina, un inhibidor de recaptación de serotonina y norepinefrina, un antidepresivo noradrenérgico y serotonérgico específico, un fármaco antiansiedad, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un fármaco antipsicótico y un fármaco anti-ADHD, para la producción de un medicamento para el

132

tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central por un tratamiento combinado usando dicho fármaco de (II) junto con dicho compuesto de (I), en donde dicho compuesto de (I) y dicho fármaco de (II) se formulan como una parte de un fármaco simple o se formulan como fármacos individuales que se van a administrar simultáneamente o en diferentes momentos.

28. Uso de (II) por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un estabilizador del estado de ánimo, un inhibidor de recaptación de serotonina, un inhibidor de recaptación de norepinefrina, un inhibidor de recaptación de serotonina y norepinefrina, un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico, un fármaco antiansiedad, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un fármaco antipsicótico y un fármaco anti-ADHD, junto con un compuesto que es 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una de sus sales, para el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central.

29. Un medicamento para usar en la prevención o el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central caracterizado porque comprende un compuesto que es 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una de sus sales y por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en litio, valproato de sodio, divalproex sódico, carbamazepina, oxcarbazepina, zonisamida, lamotrigina, topiramato, gabapentina, levetiracetam, clonazepam, fenitoína, pregabalina, hormona tiroidea, tiagabina, ácido graso omega-3, fluoxetina, citalopram, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, escitalopram, reboxetina, atomoxetina, bupropiona, venlafaxina, duloxetina, milnaciprano, desvenlafaxina, mirtazapina, diazepam, lorazepam, clorodiazepóxido, cloxazolam, clotiazepam, alprazolam, etizolam, oxazolam, tandospirona, buspirona, metilfenidato, dexmetilfenidato, dextroamfetamina, sales mixtas de anfetamina, modafinilo, guanfacina, clonidina y sus sales, en combinación.

30. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 29,

caracterizado porque la enfermedad del sistema nervioso central es una enfermedad del sistema nervioso central seleccionada del grupo que consiste en esquizofrenia, esquizofrenia resistente al tratamiento, insensible o crónica, trastorno emocional, trastorno psicótico, trastorno humoral, trastorno bipolar (por ejemplo, trastorno bipolar de tipo I y trastorno bipolar de tipo II), manía, depresión, depresión endógena, depresión mayor, depresión melancólica y resistente al tratamiento, trastorno distímico, trastorno ciclotímico, trastorno de la ansiedad (por ejemplo, ataque de pánico, trastorno de pánico, agorafobia, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de la ansiedad generalizado, trastorno de estrés agudo), trastorno somatoforme (por ejemplo, histeria, trastorno de somatización, trastorno de conversión, trastorno doloroso, hipocondriasis), trastorno facticio, trastorno disociativo, trastorno sexual (por ejemplo, disfunción sexual, trastorno del deseo sexual, trastorno de la excitación sexual, disfunción eréctil), trastorno alimenticio (por ejemplo, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa), trastorno del sueño, trastorno de ajuste, trastorno relacionado con la sustancia (por ejemplo, abuso de alcohol, intoxicación con alcohol y adicción a las drogas, intoxicación con estimulantes, narcotismo), anhedonia (por ejemplo, anhedonia iatrogénica, anhedonia de una causa psíquica o mental, anhedonia asociada con depresión, anhedonia asociada con esquizofrenia), delirio, alteración cognitiva, alteración cognitiva asociada con enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas, alteración cognitiva provocada por enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedades neurodegenerativas asociadas, alteración cognitiva en esquizofrenia, alteración cognitiva provocada por esquizofrenia resistente al tratamiento, insensible o crónica, vómitos, enfermedad del movimiento, obesidad, migraña, dolor, retraso mental, trastorno autístico (autismo), trastorno de Tourette, trastorno de tics, trastorno de hiperactividad de déficit de atención, trastorno de conducta y síndrome de Down.

124
134**RESUMEN**

La presente invención proporciona un medicamento que tiene un mayor espectro de tratamiento, provocando menores efectos colaterales y que es superior en tolerabilidad y seguridad, en comparación con agentes antipsicóticos típicos y agentes antipsicóticos atípicos conocidos. La presente invención se refiere a un medicamento que contiene (I) un compuesto que es 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una de sus sales y (II) por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un estabilizador del estado de ánimo, un inhibidor de recaptación de serotonina, un inhibidor de recaptación de norepinefrina, un inhibidor de recaptación de serotonina y norepinefrina, un antidepresivo noradrenérgico y serotonérgico específico, un fármaco antiansiedad, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un fármaco antipsicótico y un fármaco anti-ADHD, en combinación.

135

**REIVINDICACIONES MODIFICADAS
PARA REALIZAR EL EXAMEN DE
PATENTABILIDAD**

136

ENMIENDAS BAJO EL ARTICULO 19 PCT

1. Un medicamento, caracterizado porque comprende:

(I) un compuesto que es 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una de sus sales y

(II) al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un estabilizador del estado de ánimo, un inhibidor de la reabsorción de serotonina, un inhibidor de la reabsorción de norepinefrina, un inhibidor de la reabsorción de serotonina y norepinefrina, un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico, un fármaco antiansiedad, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un fármaco antipsicótico y un fármaco anti-ADHD, en combinación.

2. El medicamento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es una composición que comprende:

(I) un compuesto que es 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una de sus sales y

(II) al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un estabilizador del estado de ánimo, un inhibidor de la reabsorción de serotonina, un inhibidor de la reabsorción de norepinefrina, un inhibidor de la reabsorción de serotonina y norepinefrina, un antidepresivo

128
137

noradrenérgico y serotoninérgico específico, un fármaco antiansiedad, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un fármaco antipsicótico y un fármaco anti-ADHD.

3. El medicamento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende:

(I) una composición que comprende un compuesto que es 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una de sus sales y

(II) una composición que comprende al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un estabilizador del estado de ánimo, un inhibidor de la reabsorción de serotonina, un inhibidor de la reabsorción de norepinefrina, un inhibidor de la reabsorción de serotonina y norepinefrina, un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico, un fármaco antiansiedad y un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un fármaco antipsicótico un fármaco anti-ADHD,

en donde la composición de (I) se usa en combinación con la composición de (II).

4. El medicamento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el fármaco de (II) es un estabilizador del estado de ánimo.

5. El medicamento de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque el estabilizador del

138

estado de ánimo es al menos un fármaco seleccionado de litio, valproato de sodio, divalproex sódico, carbamazepina, oxcarbazepina, zonisamida, lamotrigina, topiramato, gabapentina, levetiracetam, clonazepam, fenitoína, pregabalina, hormona tiroidea, tiagabina, ácido graso omega-3 y sus sales.

6. El medicamento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el fármaco de (II) es un inhibidor de la reabsorción de serotonina.

7. El medicamento de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque el inhibidor de la reabsorción de serotonina es al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste de fluoxetina, citalopram, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, escitalopram y sus sales.

8. El medicamento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el fármaco de (II) es un inhibidor de la reabsorción de norepinefrina.

9. El medicamento de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque el inhibidor de la reabsorción de norepinefrina es al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste de reboxetina, atomoxetina, bupropiona y sus sales.

10. El medicamento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el

129
139

fármaco de (II) es un inhibidor de la reabsorción de serotonina y norepinefrina.

11. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque el inhibidor de la reabsorción de serotonina y norepinefrina es al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste de venlafaxina, duloxetina, milnaciprano, desvenlafaxina y sus sales.

12. El medicamento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el fármaco de (II) es un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico.

13. El medicamento de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico es al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste de mirtazapina y una de sus sales.

14. El medicamento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el fármaco de (II) es un fármaco antiansiedad.

15. El medicamento de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque el fármaco antiansiedad es al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste de un fármaco antiansiedad de benzodiazepina y un fármaco antiansiedad agonista del receptor de serotonina 5-HT_{1A}.

130
140

16. El medicamento de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque el fármaco antiansiedad de benzodiazepina es al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste de diazepam, lorazepam, clorodiazepóxido, cloxazolam, clotiazepam, alprazolam, etizolam, oxazolam y sus sales y el fármaco antiansiedad agonista del receptor de serotonina 5-HT_{1A} es al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en tandospirona, buspirona y sus sales.

17. El medicamento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el fármaco de (II) es un fármaco anti-ADHD.

18. El medicamento de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque el fármaco anti-ADHD es al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste de metilfenidato, dexmetilfenidato, atomoxetina, dextroanfetamina, sales mixtas de anfetamina, modafinilo, guanfacina, clonidina y sus sales.

19. El medicamento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para usarse en la prevención o el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central.

20. El medicamento de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque la enfermedad del sistema nervioso central es una enfermedad del sistema

nervioso central seleccionada del grupo que consiste de esquizofrenia, esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria o crónica, trastorno emocional, trastorno psicótico, trastorno humoral, trastorno bipolar (por ejemplo, trastorno bipolar de tipo I y trastorno bipolar de tipo II), manía, depresión, depresión endógena, depresión mayor, depresión melancólica y resistente al tratamiento, trastorno distímico, trastorno ciclotímico, trastorno de la ansiedad (por ejemplo, ataque de pánico, trastorno de pánico, agorafobia, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de la ansiedad generalizado, trastorno de estrés agudo), trastorno somatoforme (por ejemplo, histeria, trastorno de somatización, trastorno de conversión, trastorno doloroso, hipocondriasis), trastorno facticio, trastorno disociativo, trastorno sexual (por ejemplo, disfunción sexual, trastorno del deseo sexual, trastorno de la excitación sexual, disfunción eréctil), trastorno alimenticio (por ejemplo, anorexia nervosa, bulimia nervosa), trastorno del sueño, trastorno de ajuste, trastorno relacionado con la sustancia (por ejemplo, abuso de alcohol, intoxicación con alcohol y adicción a las drogas, intoxicación con estimulantes, narcotismo), anhedonia (por ejemplo, anhedonia iatrogénica, anhedonia de una causa psíquica o mental, anhedonia asociada con depresión, anhedonia asociada con esquizofrenia),

129
142

delirio, alteración cognitiva, alteración cognitiva asociada con enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas, alteración cognitiva causada por enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedades neurodegenerativas asociadas, alteración cognitiva en esquizofrenia, alteración cognitiva causada por esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria o crónica, vómitos, enfermedad del movimiento, obesidad, migraña, dolor, retraso mental, trastorno autístico (autismo), trastorno de Tourette, trastorno de tics, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno de conducta y síndrome de Down.

21. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el medicamento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, y al menos un portador farmacológicamente aceptable.

22. Un método para producir una composición farmacéutica, caracterizado porque comprende la mezcla del medicamento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, con un portador farmacológicamente aceptable.

23. Un kit, caracterizado porque comprende:

(I) un medicamento que contiene un compuesto que es 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una de sus sales y

143

(II) un medicamento que contiene al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un estabilizador del estado de ánimo, un inhibidor de la reabsorción de serotonina, un inhibidor de la reabsorción de norepinefrina, un inhibidor de la reabsorción de serotonina y norepinefrina, un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico, un fármaco antiansiedad, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un fármaco antipsicótico y un fármaco anti-ADHD.

24. El kit de conformidad con la reivindicación 23, para usarse en la prevención o el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central.

25. Un método para prevenir o tratar una enfermedad en un mamífero, caracterizado porque comprende:

la administración de una cantidad efectiva de un compuesto que es 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una de sus sales al mamífero y

la administración de una cantidad efectiva de (II) al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un estabilizador del estado de ánimo, un inhibidor de la reabsorción de serotonina, un inhibidor de la reabsorción de norepinefrina, un inhibidor de la reabsorción de serotonina y norepinefrina, un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico, un fármaco antiansiedad, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un

fármaco antipsicótico y un fármaco anti-ADHD, al mamífero.

26. El método de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque la enfermedad es una enfermedad del sistema nervioso central.

27. El uso de (I) un compuesto que es 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una de sus sales y (II) al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un estabilizador del estado de ánimo, un inhibidor de la reabsorción de serotonina, un inhibidor de la reabsorción de norepinefrina, un inhibidor de la reabsorción de serotonina y norepinefrina, un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico, un fármaco antiansiedad, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un fármaco antipsicótico y un fármaco anti-ADHD, para la producción de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central por un tratamiento combinado usando el fármaco de (II) junto con el compuesto de (I), en donde el compuesto de (I) y el fármaco de (II) se formulan como una parte de un fármaco simple o se formulan como fármacos individuales para administrar simultáneamente o en diferentes puntos temporales.

28. El uso de (II) al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un estabilizador del estado de ánimo, un inhibidor de la reabsorción de

135
145

serotonina, un inhibidor de la reabsorción de norepinefrina, un inhibidor de la reabsorción de serotonina y norepinefrina, un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico, un fármaco antiansiedad, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un fármaco antipsicótico y un fármaco anti-ADHD, together con un compuesto que es 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una de sus sales, para el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central.

29. Un medicamento para usarse en la prevención o el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central, caracterizado porque comprende un compuesto que es 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una de sus sales y al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en litio, valproato de sodio, divalproex sódico, carbamazepina, oxcarbazepina, zonisamida, lamotrigina, topiramato, gabapentina, levetiracetam, clonazepam, fenitoína, pregabalina, hormona tiroidea, tiagabina, ácido graso omega-3, fluoxetina, citalopram, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, escitalopram, reboxetina, atomoxetina, bupropiona, venlafaxina, duloxetina, milnaciprano, desvenlafaxina, mirtazapina, diazepam, lorazepam, clorodiazepóxido, cloxazolam, clotiazepam, alprazolam, etizolam, oxazolam, tandospirona, buspirona, metilfenidato, dexmetilfenidato,

136
146

dextroanfetamina, sales mixtas de anfetamina, modafinilo, guanfacina, clonidina y sus sales, en combinación.

30. El medicamento de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado porque la enfermedad del sistema nervioso central es una enfermedad del sistema nervioso central seleccionada del grupo que consiste de esquizofrenia, esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria o crónica, trastorno emocional, trastorno psicótico, trastorno humoral, trastorno bipolar (por ejemplo, trastorno bipolar de tipo I y trastorno bipolar de tipo II), manía, depresión, depresión endógena, depresión mayor, depresión melancólica y resistente al tratamiento, trastorno distímico, trastorno ciclotímico, trastorno de la ansiedad (por ejemplo, ataque de pánico, trastorno de pánico, agorafobia, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de la ansiedad generalizado, trastorno de estrés agudo), trastorno somatoforme (por ejemplo, histeria, trastorno de somatización, trastorno de conversión, trastorno doloroso, hipocondriasis), trastorno facticio, trastorno disociativo, trastorno sexual (por ejemplo, disfunción sexual, trastorno del deseo sexual, trastorno de la excitación sexual, disfunción eréctil), trastorno alimenticio (por ejemplo, anorexia nervosa, bulimia nervosa), trastorno del sueño, trastorno de ajuste, trastorno relacionado con la sustancia

134
(48)

(por ejemplo, abuso de alcohol, intoxicación con alcohol y adicción a las drogas, intoxicación con estimulantes, narcotismo), anhedonia (por ejemplo, anhedonia iatrogénica, anhedonia de una causa psíquica o mental, anhedonia asociada con depresión, anhedonia asociada con esquizofrenia), delirio, alteración cognitiva, alteración cognitiva asociada con enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas, alteración cognitiva causada por enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedades neurodegenerativas asociadas, alteración cognitiva en esquizofrenia, alteración cognitiva causada por esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria o crónica, vómitos, enfermedad del movimiento, obesidad, migraña, dolor, retraso mental, trastorno autístico (autismo), trastorno de Tourette, trastorno de tics, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno de conducta y síndrome de Down.

31. Un medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto que es 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una de sus sales, para el uso en terapia en combinación con al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un estabilizador del estado de ánimo, un inhibidor de la reabsorción de serotonina, un inhibidor de la reabsorción de norepinefrina, un inhibidor de la reabsorción de serotonina y norepinefrina,

un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico, un fármaco antiansiedad, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un fármaco antipsicótico y un fármaco anti-ADHD, en un trastorno del sistema nervioso central.

32. Un medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto que es 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una de sus sales, para el uso en la profilaxis o tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central en un paciente que es administrado con al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un estabilizador del estado de ánimo, un inhibidor de la reabsorción de serotonina, un inhibidor de la reabsorción de norepinefrina, un inhibidor de la reabsorción de serotonina y norepinefrina, un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico, un fármaco antiansiedad, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un fármaco antipsicótico y un fármaco anti-ADHD.

33. El medicamento de conformidad con la reivindicación 31 ó 32, caracterizado porque la enfermedad del sistema nervioso central es una enfermedad del sistema nervioso central seleccionada del grupo que consiste de esquizofrenia, esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria o crónica, trastorno emocional, trastorno psicótico, trastorno humoral, trastorno bipolar (por ejemplo,

trastorno bipolar de tipo I y trastorno bipolar de tipo II), manía, depresión, depresión endógena, depresión mayor, depresión melancólica y resistente al tratamiento, trastorno distímico, trastorno ciclotímico, trastorno de la ansiedad (por ejemplo, ataque de pánico, trastorno de pánico, agorafobia, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de la ansiedad generalizado, trastorno de estrés agudo), trastorno somatoforme (por ejemplo, histeria, trastorno de somatización, trastorno de conversión, trastorno doloroso, hipocondriasis), trastorno facticio, trastorno disociativo, trastorno sexual (por ejemplo, disfunción sexual, trastorno del deseo sexual, trastorno de la excitación sexual, disfunción eréctil), trastorno alimenticio (por ejemplo, anorexia nervosa, bulimia nervosa), trastorno del sueño, trastorno de ajuste, trastorno relacionado con la sustancia (por ejemplo, abuso de alcohol, intoxicación con alcohol y adicción a las drogas, intoxicación con estimulantes, narcotismo), anhedonia (por ejemplo, anhedonia iatrogénica, anhedonia de una causa psíquica o mental, anhedonia asociada con depresión, anhedonia asociada con esquizofrenia), delirio, alteración cognitiva, alteración cognitiva asociada con enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas, alteración cognitiva causada por enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y

150 140

enfermedades neurodegenerativas asociadas, alteración cognitiva en esquizofrenia, alteración cognitiva causada por esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria o crónica, vómitos, enfermedad del movimiento, obesidad, migraña, dolor, retraso mental, trastorno autístico (autismo), trastorno de Tourette, trastorno de tics, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno de conducta y síndrome de Down.

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.,

domiciliado (s) en/of 9, Kandatsukasacho 2-chome,

Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, Japan

140.55
5933

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el párrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate,

152

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan
sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de
agentes oficiosos.

admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts
done by representatives without a power of attorney.



Dado y firmado hoy/Given and signed this 19th day of November, 2003

en/in Japan

por/by Shuji YAMASHITA, Operating Officer of OISUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Firma

Signature

193
153



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by Miyotaro TSUJIMOTO

3. acting in the capacity of Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of Miyotaro TSUJIMOTO, Notary Public

Certified

5. at Osaka

6. DEC. 10. 2003

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 04300

9. Seal/stamp:



10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs

154

公証人

公証人

登簿平成 15 年第 728 号



当公証人は次の認証をする。

大塚製菓株式会社

執行役員 山下 修司

上記の者は代理人三枝英二により当公証人の
面前でこの証書の署名を自認した。

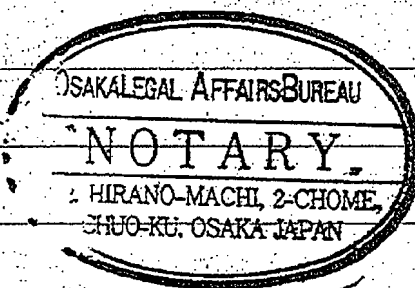
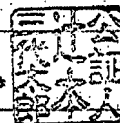
上記の会社は日本国東京都千代田区神田司町 2
丁目 9 番地に所在し日本の法律に基づいて
設立された会社であることを東京法務局
発行の証明書によって相違ないことが認められ
るものである。

平成 15 年 12 月 9 日当公証人役場において
大阪市中央区平野町 2 丁目 1 番 2 号(沢の鶴ビル内)

大阪法務局所属

公証人

三枝英二



大阪法務局所属 公証人役場



317

827

登 獎 平 頭 10 年 第

。外務省の次官人並公当

大会常务委员会

敬告各界 上下 勸助

○人璽公堂のゝこ二英対三人野升お替の場上

風論にこの胃腸の運動は血路を行。

上野國の金持日本國東京千代田區特田同田2

上田 〇終極に於ける日本の本質の演進の趨勢

大 小 各 種 合 格 品 泡 沫 板

参行の取組によつて臨時に必要となつたものを認められ

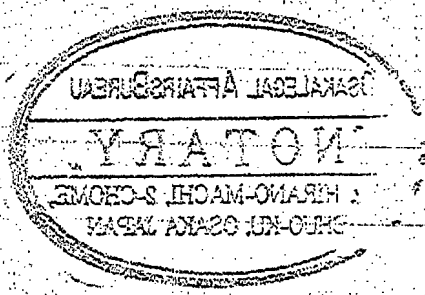
10 25 40 55 70 85 100

平 远 县 人 民 公 益 事 业 捐 款 名 录

大 学 中 央 图 书 馆 平 西 路 丁 巳 年 冬 月 刊 第 一 卷 第 一 期

大 通 商 公 司 限 有 限 公 司

人王公



大德無功 大德無功

745
153
Registration No. 728-2003

CERTIFICATE

I, the undersigned, hereby certify :

that Eiji SAEGUSA, a proxy for Shuji YAMASHITA, Operating Officer of OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., has stated in my presence that Eiji SAEGUSA has acknowledged as true the signature of Shuji YAMASHITA on the attached REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY ;

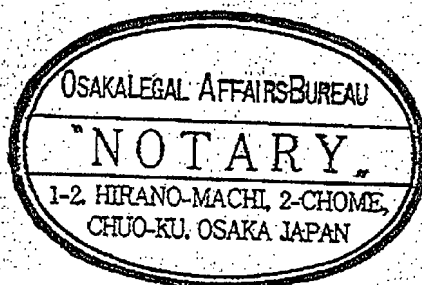
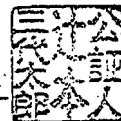
that the abovementioned company is a corporation located at 9, Kandatsukasacho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101-85353, Japan and was established under the laws of Japan, as verified by the certificate issued by Tokyo Legal Affairs Bureau.

Dated on this 9th day of December, 2003

Miyotaro Tsujimoto
Miyotaro TSUJIMOTO

Notary

Osaka Legal Affairs Bureau



146
156

総第 2828 号

証 明

大阪法務局所属公証人 辻本 三代太郎

平成 15 年 12 月 9 日付

平成 15 年 登簿 第 728 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 15 年 12 月 10 日
平成 年 月 日

大阪法務局長 小池 信行



CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 03.12.10

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

157

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 28.12/03 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución No. 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento escrito en inglés y español mediante el cual OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., domiciliada en 9, Kandatsukasacho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 101-8535, Japón, otorga poder a EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ y GERMAN CAVELIER.

Dado y firmado el 19 noviembre de 2003 en Japón.

Por: Shuji YAMASHITA, Director de Operaciones de OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Firma: (Ilegible)

Registro No. 728 - 2003

CERTIFICADO

Yo, el abajo firmante, por el presente se certifico:

Que Eiji SAEGUSA, apoderado de Shuji YAMASHITA, Director de Operaciones de OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., ha declarado en mi presencia que Eiji SAEGUSA ha reconocido como genuina la firma de Shiji YAMASHITA impuesta en el documento de REPRESENTACIÓN Y PODER anexo;

Que la sociedad arriba mencionada es una sociedad ubicada en 9, Kandatsukasacho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 101-8535, Japón, y fue establecida bajo las leyes de Japón, según verificación del certificado expedido por la Oficina de Asuntos Jurídicos de Tokio.

Dado hoy 9 de diciembre de 2003

(Firma) Miyotaro TSUJIMOTO

Notario

Oficina de Asuntos Jurídicos de Osaka

(Sello ovalado de la Oficina de Asuntos Jurídicos de Tokio)

OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE OSAKA

NOTARIO

1-2 HIRANO-MACHI, 2-CHOME, CHUO-KU, OSAKA, JAPÓN

CERTIFICADO

Por el presente se certifica que el Certificado Notarial anexo ha sido ejecutado por Notario, debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el Sello Oficial que allí aparece es genuino.

Fecha: 03.12.10

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Japón

Este documento público:

2. ha sido firmado por Miyotaro TSUJIMOTO
3. Actuando en su capacidad de Notario Público de Osaka
4. Lleva el sello/timbre de Miyotaro TSUJIMOTO, Notario Público

CERTIFICADO

5. En Osaka
6. el 10 de diciembre de 2003
7. Por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. No. 04300 ✓
9. Sello/timbre: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPÓN.
10. Firma (Firma) Tsutomu HIGUCHI, por el Ministro de Relaciones Exteriores.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

COLO 14055-841-001-9

WPCL 002F - ID 2263

DIC 31/03

Maria E. Martelo
TRADUCCION No.: 28.12/03
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

HO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 JAN -5 P 12:07

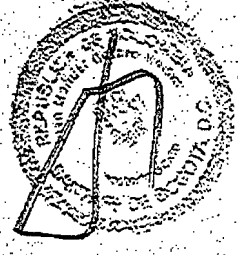
debs
DELEGACION
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

HECHO EN LA CIUDAD DE BOGOTA

400221

Amor M. Polo
COPIA ORIGINAL DEL
DOCUMENTO QUE SE
LE ENTREGA AL
ASISTENTE SOCIAL

COMO NOTARIO SE/TO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LOS FIRMANTE(S) *Yuanes Polera*
Yuanes Polo
CONOCEN CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 05 ENE 2004



154

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

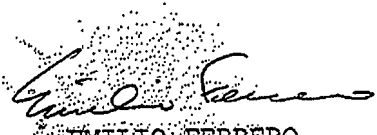
Poderdante : OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Poder conferido el : 19/11/2003

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N° 23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

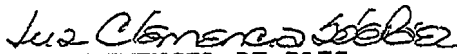
Señora Jefe,


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **04 NOV 2004**
Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, C.C.
Compareció(aron):
[Firma]
[Firma]
[Firma]
Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
[Firma]
[Firma]
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

*Quintero Quintero
Juz. Clemencia de la Cruz*



ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1. Tsuyoshi HIROSE
2. Kenji MAEDA
3. Tetsuro KIKUCHI
4. Masafumi TODA

domiciliado(s) en

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)

COMBINACIONES QUE COMPRENDEN BREXPIRAZOL
O UNA SAL DEL MISMO Y UN SEGUNDO FARMACO
PARA USO EN EL TRATAMIENTO DE UN
TRASTORNO DEL SNC

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin
limitación, a favor de la sociedad

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Japón

domiciliada en 2-9, Kanda-Tsukasamachi,

Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535 Japón

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de
invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. Tsuyoshi HIROSE
2. Kenji MAEDA
3. Tetsuro KIKUCHI
4. Masafumi TODA

Of

c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1,
Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045
Japan

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

COMBINATIONS COMPRISING BREXPIRAZOLE
OR A SALT THEREOF AND A SECOND DRUG
FOR USE IN THE TREATMENT OF A CNS
DISORDER

state as well, that assign, without reservations or limitations in favor
of

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Japan

domiciled in 2-9, Kanda-Tsukasamachi,

Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535 Japan

all rights inherent to said invention and that the above mentioned
company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding
patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in Osaka, Japan

por/by Tsuyoshi HIROSE

Firma/Signature

Tsuyoshi Hirose

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in Osaka, Japan

por/by Kenji MAEDA

Firma/Signature

Kenji Maeda

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in Osaka, Japan

por/by Tetsuro KIKUCHI

Firma/Signature Tetsuro Kikuchi

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in Osaka, Japan

por/by Masafumi TODA

Firma/Signature Masafumi Toda

162

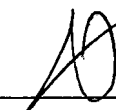
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 110493
		Bogotá D.C., Octubre 30 de 2013 - 12:33:00

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	189808522	30/10/2013	8.355.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
			\$500.000.00
=====			

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-261085- -00000-0000
Fecha: 2013-11-05 16:36:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 154

164

0020: 14055-841-029-0

163

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 111322
		Bogotá D.C., Noviembre 01 de 2013 - 10:55:53

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	111320	01/11/2013		868.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
23 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	690.000.00
				\$690.000.00
			=====	

SON: **SEISCIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-261085- -00000-0000

Fecha: 2013-11-05 16:36:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 154

164

CO20: 14055-841-029-0.

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

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

Noviembre 1 de 2013 - 10:55:54

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 031/000	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 61/471,911 61/580,540	(32) Fecha 2011/04/05 2011/12/27	(33) País US US
		(72) Inventor(es) TSUYOSHI HIROSE Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2013/11/05		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 2012/10/11	
Fecha de presentación de la solicitud: 2012/04/04		N° publicación: WO 2012/137971 A1	
No. de solicitud PCT/JP2012/059825			
(54) Título: COMBINACIONES QUE COMPRENDEN BREXPIRAZOL O UNA SAL DEL MISMO Y UN SEGUNDO FÁRMACO PARA USO EN EL TRATAMIENTO DE UN TRASTORNO DEL SNC			

Resumen:

La presente invención proporciona un medicamento que tiene un mayor espectro de tratamiento, provocando menores efectos colaterales y que es superior en tolerabilidad y seguridad, en comparación con agentes antipsicóticos típicos y agentes antipsicóticos atípicos conocidos. La presente invención se refiere a un medicamento que contiene (I) un compuesto que es 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una de sus sales y (II) por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un estabilizador del estado de ánimo, un inhibidor de recaptación de serotonina, un inhibidor de recaptación de norepinefrina, un inhibidor de recaptación de serotonina y norepinefrina, un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico, un fármaco antiansiedad, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un fármaco antipsicótico y un fármaco anti-ADHD, en combinación.



No. 13-261085-00000-0000

Fecha: 2013-11-05 16:36:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASC
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 164

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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