

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Título de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

FORMULACIÓN DE LIBERACIÓN MODIFICADA.

2 Datos del Solicitante / Titular

Nombre:	NOVARTIS AG	Dirección Electrónica:	patents@olartemoure.com
Dirección:	Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel	Domicilio/País de constitución:	SUIZA - BASEL - BASEL

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA	☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☒ EMPRESA EXTRANJERA	☐ NIT
☐ PASAPORTE	

Número: 1038634-

3 Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1. NOVARTIS AG	NN	1038634

4 Datos del Inventor

Nombre:	Bruno GALLI	Dirección Electrónica:	patents@olartemoure.com
----------------	-------------	-------------------------------	-------------------------

Dirección:		Novartis Pharma AG, Postfach, CH- 4002 Basel	Domicilio/País de constitución:	SUIZA - BASEL - BASEL
Identificación:				
☐ CEDULA DE CIUDADANIA		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA		
☐ EMPRESA EXTRANJERA		☐ NIT		
☐ PASAPORTE		☒ No Aplica		
Número:		-		
5	Inventor(es)			
Apellidos - Nombres		Domicilio		
1.	GALLI Bruno	SUIZA		
2.	THOMA Hubert	SUIZA		
3.	GRANDEURY Arnaud	SUIZA		
4.	SPICKERMANN Dirk	SUIZA		
5.	PUTZBACH Karsten	SUIZA		
6.	MOLL Klaus-Peter	SUIZA		
7.	UFER Mike	SUIZA		
8.	GLANTZMANN Jean-Marie	SUIZA		
9.	MUELLER-ZSIGMONDY Martin	SUIZA		
6	Datos Inventor(es)			
País de Residencia		Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	SUIZA	BASEL	BASEL	Novartis Pharma AG, Postfach, CH- 4002 Basel

2.	SUIZA	BASEL	BASEL	Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel
3.	SUIZA	BASEL	BASEL	Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel
4.	SUIZA	BASEL	BASEL	Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel
5.	SUIZA	BASEL	BASEL	Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel
6.	SUIZA	BASEL	BASEL	Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel
7.	SUIZA	BASEL	BASEL	Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel
8.	SUIZA	BASEL	BASEL	Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel
9.	SUIZA	BASEL	BASEL	Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		CARLOS R. OLARTE GARCIA	Dirección Electrónica:	patents@olartemoure.com
Dirección:		Cra. 5ta No. 34-03	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT Número: 79782747-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				

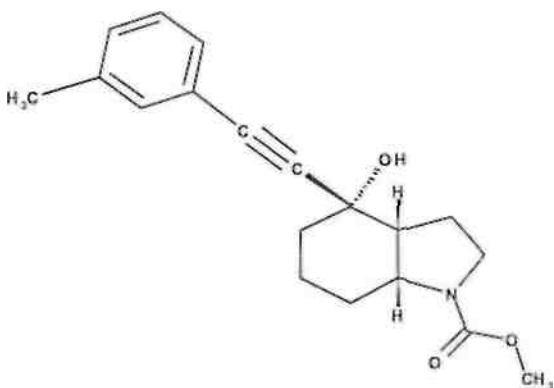
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/IB2014/062136	Fecha Solicitud:	11/06/2014
Número Publicación:		WO2014/199316	Fecha Publicación:	18/12/2014
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	Codigo del país US	(31) No. Solicitud 61/834,104	(32) Fecha 12/06/2013
10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		12	Pago Reivindicaciones:	No
11	Reducción de tasas.			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ 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				
12	Documentos Anexos			
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☒ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☐ Listado de secuencias ☐ Artes finales 12 x 12 cm ☒ Poderes, si fuere el caso ☒ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☒ Otros Anexos				

FORMULACIÓN DE LIBERACIÓN MODIFICADA

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La sustancia fármaco AFQ056 es un antagonista no competitivo, subtipo-selectivo del receptor metabotrópico de glutamato 5 (mGluR5). El glutamato es el principal neurotransmisor excitador en el sistema nervioso y como tal, está implicado en una variedad de funciones fisiológicas y fisiopatológicas. La transmisión glutamatérgica excesiva ha demostrado desempeñar un papel tanto en trastornos del movimiento como en trastornos psiquiátricos y el uso farmacológico de antagonistas de los receptores de glutamato ha demostrado ser eficaz en estas indicaciones.

El nombre químico sistémico para AFQ056 es éster metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)octahidro-4-hidroxi-4-[(3-metilfenil)etnil]-1H-indol-1-carboxílico, y es también conocido como éster metílico del ácido -(-)(3aR,4S,7aR)-4-hidroxi-4M-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico. AFQ056 tiene la fórmula molecular $C_{19}H_{23}NO_3$ y la siguiente fórmula estructural:



La sustancia de fármaco AFQ056 es un polvo de blanco a prácticamente blanco, que es difícilmente soluble en agua pero es soluble en disolventes orgánicos (su coeficiente de distribución es Log P = 4,7). AFQ056 es una molécula quiral con

3 átomos de carbono asimétricos y tiene un punto de fusión de aproximadamente 115 °C. Un solo polimorfo ha sido identificado.

WO 03/047581 describe la preparación de AFQ056 y su uso como un producto farmacéutico, especialmente en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso incluyendo la enfermedad de Parkinson. La enfermedad de Parkinson (PD) es un trastorno del movimiento degenerativo que afecta aproximadamente de 100 a 250 casos por cada 100.000 personas. El tratamiento con L-dopa, un precursor de la dopamina, constituye el pilar estándar y el tratamiento de oro de la PD. Uno de los principales problemas asociados al tratamiento con L-dopa a largo plazo es el desarrollo de complicaciones motoras inducidas por L-dopa tales como discinesias (LIDs).

AFQ056 previamente ha sido formulado en forma de cápsulas de gelatina dura y en forma de polvo para suspensión oral, ambos con propiedades de liberación inmediata (IR). Resultados en pacientes con enfermedad de Parkinson administrados con AFQ056 demuestran una reducción en discinesias inducidas por L-dopa sin inducir algún empeoramiento clínico o estadísticamente significativo de los síntomas parkinsonianos motores subyacentes. Los eventos adversos más frecuentes observados en los pacientes se encuentran en el sistema nervioso, los órganos y sistemas psiquiátricos, incluyendo mareos, discinesia, náuseas, fatiga, y alucinaciones. Los resultados también revelaron que una proporción significativa de los pacientes no lograron o mantuvieron la dosis objetivo durante todo el estudio, presuntamente debido a problemas de tolerancia tales como mareos. La formulación IR utilizada en estos estudios requiere una dosificación dos veces al día.

Las ventajas de las formulaciones de liberación modificada son los niveles prolongados de fármacos en plasma de sangre en comparación con una formulación de liberación inmediata. Las formulaciones de liberación modificada por lo general

contienen más del fármaco que las dosis individuales administradas en forma de dosis de liberación inmediata. Si la formulación libera el fármaco a una velocidad más rápida que la velocidad de liberación controlada prevista (a menudo referida como dosis de rápida absorción), hay un riesgo de sobredosis con posibles consecuencias graves para el paciente.

Un problema de seguridad adicional puede ocurrir cuando el medicamento interactúa con el alcohol (etanol) y da lugar a cambios en el patrón farmacocinético. Las formulaciones orales se toman a menudo con una bebida comúnmente disponible, tales como agua, bebidas carbonatadas, etc., o de vez en cuando con una bebida (que contiene etanol) que contiene alcohol. La dosis de rápida absorción necesita evitarse también cuando el paciente consume bebidas alcohólicas horas después de la ingestión de la formulación de liberación modificada. La dosis de rápida absorción debe evitarse también cuando los pacientes desean abusar de una droga debido a sus efectos secundarios inherentes, como alucinaciones, etc.

EEUU 2003/0118641 se refiere a formulaciones opioides de liberación sostenida abuso-resistentes, utilizando una resina de intercambio iónico. WO 2008/086804 describe la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden poliglicoles que mitigan el riesgo de dosis de rápida absorción inducida por alcohol y que reducen el riesgo de abuso de fármacos. EEUU 2008/0085305 se refiere a formulaciones de liberación sostenida robustas basadas en gomas hidrófilas que resisten la dosis de rápida absorción cuando se ingieren con alcohol. Roberts et al. (Int. Journal of Pharmaceutics 2007, 332, p. 31 -37) describen la influencia de etanol en una forma de dosificación oral que comprende matrices de hipromelosa y aspirina. En lo que concierne al más profundo conocimiento de los inventores no se ha desarrollado una formulación de liberación modificada, que tenga en cuenta las especificidades de AFQ056 y al mismo tiempo, elimine el riesgo de una dosis de rápida absorción inducida por alcohol después de la co-ingestión.

Por lo tanto, hay una necesidad de una formulación de liberación modificada segura, preferiblemente una dosis una vez al día, con una relación C_{max}/AUC disminuida relevante para la tolerabilidad, la eficacia y la adhesión, permitiendo así a más pacientes ser tratados con dosis clínicamente eficaces de AFQ056. Además,

5 hay una necesidad de una formulación farmacéutica que previene el abuso de drogas, en particular con respecto a un consumo concomitante de bebidas alcohólicas.

RESUMEN DE LA INVENCION

10

La presente invención proporciona productos de fármaco que comprende AFQ056 con propiedades de liberación de la sustancia fármaco, modificadas. En una realización de la invención, se proporciona una formulación de liberación modificada que comprende ester metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hidroxi-4m-toliletinil-

15 octahidro-indol-1-carboxílico en forma de base libre, y un agente de liberación modificada, preferentemente hidroxipropilmetilcelulosa (también conocida como hipromelosa), junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización de la invención, se proporciona una formulación de liberación modificada que comprende ester metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-

20 Hidroxi-4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico en forma de base libre como ingrediente farmacéutico activo y un agente de liberación modificada, preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa, de tal manera que el ingrediente farmacéutico activo se libere de la formulación de una manera controlada durante un período de 6 horas, o durante un período de 7 horas, de modo que al menos

25 80% de el ingrediente farmacéutico activo haya sido liberado al final de este período.

Los productos farmacéuticos en la forma de formulaciones de liberación modificada de la presente invención liberan AFQ056 en un intervalo de

aproximadamente 14% a aproximadamente 20% después de 60 minutos; alrededor del 51% a aproximadamente el 61% después de 180 minutos; aproximadamente 67% a aproximadamente 77% después de 240 minutos; aproximadamente 90% a aproximadamente 95% después de 360 minutos; y aproximadamente 95% a aproximadamente 99% después de 420 minutos.

En otra realización de la invención, se proporciona una formulación de liberación modificada que comprende ester metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hidroxi-4-m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico en forma de base libre que exhibe una tasa de liberación similar o disminuida en medio contenedor de etanol en comparación con un medio puramente acuoso.

La sustancia de fármaco tiene una distribución de tamaño de partícula de $x_{10} \leq 50 \mu\text{m}$, $x_{50} \leq 100 \mu\text{m}$ y $x_{90} \leq 200 \mu\text{m}$.

En una realización de la invención, los productos farmacéuticos de la presente invención son formas de dosificación unitaria individuales con AFQ056 presente en una cantidad de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg. En una realización ideal, AFQ056 está presente en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 75 a 150 mg, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 100 mg.

En otra realización, la composición farmacéutica comprende un recubrimiento.

En una realización adicional se proporciona una forma de dosificación unitaria que comprende de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg AFQ056, alrededor de 69 mg a aproximadamente 135 mg hipromelosa (tipo 2208 caracterizado por viscosidades entre aproximadamente 80 a aproximadamente 120 cP (2% en agua a 20 °C)) de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 160 mg de lactosa monohidrato, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 38 mg

glicolato de almidón sódico, alrededor de 2 mg a aproximadamente 4,5 mg Estearato de magnesio y aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2,2 mg de dióxido de silicio coloidal.

En otra realización, el producto farmacéutico es una composición farmacéutica que comprende ester metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hidroxi-4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico bajo la forma de una sola unidad de dosificación que comprende un comprimido igual a o menor a 100 mg AFQ056 en tabletas redondas con un diámetro de aproximadamente 8 mm. En todavía otra realización, el producto de fármaco que comprende AFQ056 se encuentra en la forma de una dosificación unitaria que comprende más de 100 mg AFQ056 de comprimido en tabletas redondas con un diámetro de aproximadamente 11mm.

En otra realización de la invención, se proporciona un proceso para la producción de una composición que comprende AFQ056 y el cual posee propiedades de liberación modificadas. El proceso comprende

- (i) mezclar AFQ056 con un diluyente, un aglutinante y un disgregante en un granulador de alto cizallamiento
- (ii) la adición de agua purificada mientras se mezcla
- (iii) amasar la mezcla en un granulador de alto cizallamiento
- (iv) hacer pasar el granulado a través de un tamiz utilizando un molino de cribado
- (v) secar el granulado en un secador de lecho fluido
- (vi) mezclar el granulado seco con un agente de liberación modificada, diluyente y deslizante en un mezclador de difusión seguido de un tamizado y mezclado consecutivo
- (vii) tamizar un lubricante y añadirlo a la mezcla de la etapa (vi)

(viii) el mezclado final de la mezcla de la etapa (vii) en un mezclador de difusión.

(ix) la formación de la composición.

En otra realización de la invención, se proporciona el uso de una formulación de liberación modificada en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la discinesia inducida por L-dopa en la enfermedad de Parkinson, síndrome X frágil (síndrome de Martin-Bell), discinesia en el síndrome de X frágil, trastornos obligatorios obsesivos, autismo, cistitis, y para el tratamiento, prevención o retraso de la progresión de los procesos degenerativos agudos, traumáticos y crónicos del sistema nervioso, tales como la enfermedad de Parkinson, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple, enfermedades tales como la esquizofrenia y la ansiedad, depresión, dolor, comezón y drogas de abuso tales como alcohol, abuso de nicotina y trastornos por el uso de cocaína.

También se proporciona un método de tratamiento de un paciente con la enfermedad de Parkinson y que exhiba discinesia inducida por L-dopa, mediante la administración de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

En otra realización, se proporciona un método de tratamiento de un paciente con la enfermedad de Parkinson y que exhiba discinesia inducida por L-dopa que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz del producto de que comprende el fármaco AFQ056 con un perfil de liberación modificada de C_{max} / AUC de aproximadamente, 0,08 a aproximadamente 0,18 y un T_{max} de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 6 horas.

25

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra los perfiles de disolución y de la correlación in vivo - in vitro (IVIVC) de dos formulaciones de liberación modificada y de una formulación para una cápsula (forma de liberación inmediata 50 mg). Los perfiles calculados están en línea con las concentraciones plasmáticas humanas medidos. La Figura 1

5 muestra la validez del modelo de predicción utilizado. Los perfiles medidos in vitro junto con el modelo (no mostrado) permiten predecir los perfiles humanos derivados de la liberación modificada in vitro y los datos de disolución-Formulación de liberación inmediata.

La Figura 2 representa gráficamente la solubilidad de AFQ056 a 37 °C en

10 diferentes medios acuosos. La Figura 2 muestra que elevar los niveles de etanol en la solución acuosa pura, lleva a un aumento constante en la solubilidad de AFQ056. Hasta la cantidad de aproximadamente 20% de etanol en las soluciones, el LDAO (N-óxido de laurildimetilamina) en solución de agua y la solución de agua-etanol muestran un patrón diferente solubilidad de AFQ056. En presencia de

15 aproximadamente el 40% de etanol en las soluciones, tanto el LDAO en solución acuosa como la solución de agua-etanol muestran una solubilidad similar para AFQ056.

La Figura 3 muestra la tasa de disolución de la forma de liberación modificada. Todas las concentraciones de la dosis de liberación modificada

20 muestran consistentemente una velocidad de disolución inferior en presencia de etanol 20%.

La Figura 4 representa gráficamente las velocidades de disolución de la forma de liberación modificada y de la forma de liberación inmediata en presencia de etanol, esta última muestra consistentemente una tendencia a una tasa de

25 disolución más rápida en presencia de 20% y 40% de etanol, lo que se espera en cuanto a solubilidad a las respectivas concentraciones etanólicas.

La figura 5 muestra el perfil de disolución de la forma de liberación inmediata (cápsula) que comprende 50 mg de AFQ056. Después de unos 30 minutos el LDAO 0,5% en una solución acuosa que contiene etanol 40%, consigue una disolución del 100%. La figura 5 muestra también que en la simulación de los parámetros farmacocinéticos humanos (simulación de PK humana aplicando el modelo de correlación in vitro-in vivo) el valor Tmax en la solución que contiene etanol se logra más rápido y la Cmax y el AUC_{48h} son ambos más altos en comparación a las concentraciones plasmáticas observadas en el estudio X2101.

La figura 6 representa gráficamente el perfil de disolución de la forma de liberación inmediata (cápsula) que comprende 400 mg de AFQ. Después de unos 30 minutos el LDAO en la solución acuosa que contiene etanol 40%, consigue una disolución de casi el 100%. En la simulación de los parámetros de PK humanos (simulación de PK humanos aplicando el modelo de correlación in vitro in- vivo) el valor Tmax en la solución que contiene etanol se logra más rápido y la Cmax y el AUC_{48h} son a la vez mayores en comparación con las concentraciones plasmáticas observadas en el estudio X2101.

La figura 7 representa gráficamente el perfil de disolución de la forma de liberación modificada que comprende 200 mg AFQ056. Después de 8 horas se observó una disolución de menos de 80% para el LDAO en la solución acuosa que contiene etanol 40%. En la simulación de los parámetros de PK humanos (simulación de PK humanos aplicando el modelo de correlación in-vitro in vivo) el valor Tmax la solución que contiene etanol es casi idéntico y ambos, la Cmax y la AUC_{48h} son casi iguales a las concentraciones plasmáticas observadas en el estudio X2101.

La Figura 8 proporciona un perfil de disolución comparativo de tabletas recubiertas con película AFQ056 de liberación modificada estudiadas en un experimento humano. Se muestra que los comprimidos de liberación modificada

liberan el ingrediente farmacéutico activo en una forma controlada casi linealmente durante varias horas. Al final de un período de 6 horas, o al final de un periodo de 7 horas, al menos el 80% del ingrediente farmacéutico activo ha sido liberado.

5 La figura 9 representa gráficamente perfiles promedio de concentración-tiempo (SD) de plasma de las formas de liberación modificada en comparación con una forma de liberación inmediata de cápsula, en condiciones de ayuno y condiciones de alimentación.

La figura 10 representa gráficamente perfiles promedio de concentración-tiempo (SD) de plasma de una formulación B de liberación modificada seleccionada
10 bajo condiciones de ayuno con respecto condiciones de alimentación.

La figura 11 representa gráficamente el porcentaje de sustancia de fármaco AFQ056 disuelto después de 45 minutos frente a partículas de la sustancia de fármaco AFQ056 de valor de tamaño de x_{90} (90% de las partículas son menores o iguales).

15

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona productos farmacéuticos en forma de formulaciones de liberación modificada de AFQ056, que alteran el perfil farmacocinético de AFQ056, resultando en la concentración eficaz y sostenida de fármaco durante un mayor período de tiempo, reduciendo la proporción pico a valle. Las formulaciones de liberación modificada de la presente invención tienen un efecto positivo en estado de alimentación con un Cmax mayor en comparación con el estado en ayunas.

Una forma de liberación modificada es una -dosificación de forma oral sólida
25 que permite la liberación del ingrediente activo durante un período prolongado de tiempo para mantener niveles terapéuticamente eficaces en plasma. La formulación de liberación modificada puede ser una formulación de liberación controlada, una

que exhiba una cinética de liberación sustancialmente de orden cero. También puede ser una formulación de liberación sostenida, que exhiba cinética de primer orden.

Una forma de liberación inmediata es una forma de dosificación oral sólida que permita la liberación de la mayor parte o de todo el ingrediente activo durante un corto período de tiempo, tal como 60 minutos o menos, y que permita la rápida absorción del fármaco.

La dosis de rápida absorción es una liberación de fármaco no intencionada, en un corto período de tiempo de la cantidad total o de una fracción significativa de la sustancia fármaco activa retenida en una forma de dosis de liberación.

El patrón de solubilidad de AFQ056 fue examinado (Figura 1). AFQ056 es difícilmente soluble en agua pero solubles en disolventes orgánicos tales como etanol. En soluciones acuosas puras la solubilidad de AFQ056 aumenta de manera constante junto con el aumento de las concentraciones de etanol. El patrón de solubilidad de AFQ056 en una solución de agua-etanol LDAO es distinto al patrón de solubilidad de AFQ056 en una solución acuosa pura sólo hasta una cantidad de etanol 20% presente en la solución. Se observó que el aumento de la solubilidad de AFQ056 elevando la presencia de etanol es aún más pronunciada que la solubilidad de un fármaco comparable como la aspirina (Roberts et al.; Int. Journal of Pharmaceutics 2007, 332, p. 31 -37). Las solubilidades de AFQ056 son alrededor de 0,02 mg/ml en agua y aumentan hasta aproximadamente 53 mg/ml (aumento del factor de solubilidad 2500x) en etanol a temperatura ambiente. Esto en contraste al 8,4 mg/ml para aspirina en agua, elevándose hasta aproximadamente 237 mg/ml en etanol (aumento del factor de solubilidad 28x). Se observó que las altas concentraciones de etanol aumentan significativamente la velocidad de disolución y por lo tanto tienen un impacto en los parámetros farmacocinéticos. Las figuras 5 y 6 muestran que los parámetros farmacocinéticos predichos de las formas de

liberación inmediata de AFQ056 (cápsulas de 50 mg de AFQ056 y cápsulas de 400 mg de AFQ056) cambian drásticamente en presencia de etanol. El T_{max} se alcanza más rápidamente y ambos C_{max} y AUC_{48h} son más altos para una forma de liberación inmediata en presencia de etanol. Las formas de liberación inmediata de AFQ056 tienen, por tanto, el riesgo inherente de dar lugar a una dosis de rápida absorción y pueden crear graves consecuencias para el paciente si las bebidas que contienen etanol se consumen en paralelo. La distribución de tamaño de partícula es también un factor importante que influye en la disolución de una sustancia farmacológica y se sabe que influye en la liberación del fármaco de la matriz de los comprimidos.

La descripción de la dinámica de llevar AFQ056 a solución esta finalmente relacionada con varios factores tales como las propiedades intrínsecas de AFQ056, la composición de los medios de disolución descritos, las propiedades específicas de HPMC (hipromelosa) que influyen en la tasa de solubilidad/disolución de AFQ056 y la viscosidad resultante en la periferia de los sólidos que se disuelven.

A pesar de las características de solubilidad de AFQ056 (factor de aumento de solubilidad de 2500x en etanol en comparación con agua) se encontró sorprendentemente que la tasa de liberación de las formulaciones de liberación modificada de la presente invención es similar o incluso más lenta en etanol que en agua. La Figura 3 y la Figura 4 ilustran el patrón de liberación de las presentes formulaciones en soluciones contenedoras de etanol. Se especula que la combinación de varios factores tales como la presencia de hipromelosa, el tamaño de partícula y la distribución del tamaño de la sustancia de fármaco resultante en el patrón de liberación observado en las formulaciones de liberación modificada de AFQ056. Sorprendentemente los parámetros farmacocinéticos predichos de la formulación de liberación modificada permanecen casi iguales en presencia de etanol (figura 7). Por lo tanto, se muestra que la forma de liberación modificada es resistente a una dosis de absorción rápida en presencia de etanol.

AFQ056 se puede preparar como se describe en el documento WO 03/047581, cuyos contenidos se incorporan por referencia. En las formulaciones de liberación modificada de la presente invención, AFQ056 está presente como base libre.

5 Los excipientes que se pueden usar en las formulaciones de la presente invención son excipientes estándar comúnmente utilizados para las formas de dosificación de comprimidos e incluyen, pero no se limitan a cargas, agentes de liberación modificada, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, disolventes, agentes de viscosidad, emulsionantes, agentes aglutinantes, buffers, excipientes, agentes
10 colorantes, agentes para mejorar el sabor, agentes de flujo, diluentes, absorbentes y recubrimientos solubles en agua.

Ejemplos de diluentes que se pueden usar en las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a lactosa monohidratada, fosfato dibásico de calcio, carbonato de calcio, alcoholes de azúcar (por ejemplo, manitol),
15 celulosa microcristalina y almidón. Preferiblemente, la lactosa monohidratada se utiliza como un diluyente.

Los ejemplos de agentes de liberación modificada que se pueden usar en las formulaciones de la presente invención sin ser resistentes a las dosis de rápida absorción en presencia de etanol incluyen pero no se limitan a
20 hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), también conocida como hipromelosa, (a) macromoléculas de carbohidratos hidrófilas (acacia, agar, ácido algínico, carboximetilcelulosa, carragenanos, dextrina, goma gellan, goma guar, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hipromelosa, maltodextrina, metilcelulosa, pectina, alginato de propilenglicol, alginato de sodio, almidón, tragacanto y goma de xantano)
25 y (b) macromoléculas nocarbonatadas hidrófilas, incluyendo gelatina, carbómeros de povidona, óxido de polietileno, y alcohol polivinílico. Agentes de liberación modificada que se pueden utilizar en formulaciones de la presente invención que son resistentes a dosis de rápida absorción en presencia de etanol son

preferiblemente, hipromelosa, se utiliza hipromelosa tal como de tipo 2.208 y de tipo 2910. Más preferiblemente, se utilizan Methocel K100 de Premium LV CR, Methocel K4M premium CR, Methocel K15M Premium CR, Methocel K100M Premium CR, Methocel E4M Premium CR, y Methocel E10M Premium CR, en suma,
5 caracterizados por viscosidades entre aproximadamente 80 a aproximadamente 120.000 cP (20 °C).

Ejemplos de aglutinantes que pueden usarse en las formulaciones de la presente invención incluyen pero no se limitan a los derivados de celulosa (por ejemplo, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa), gelatina,
10 polivinilpirrolidona, copovidona, almidón, sacarosa y polietilenglicol. En una forma de realización ideal se utiliza hipromelosa, tipo 2910.

Varios agentes de deslizamiento que se pueden usar en las formulaciones de la presente invención incluyen, por ejemplo dióxido de silicio como sílice precipitado y como sílice coloidal, dióxido de silicio coloidal. Preferiblemente se
15 utiliza el dióxido de silicio coloidal, por ejemplo, Aerosil®.

Diversos disgregantes se pueden utilizar en las formulaciones de la presente invención, incluyendo, pero no limitándose a, glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa de sodio/croscarmelosa sódica, Crospovidona / polivinilpirrolidona reticulada, almidones, celulosas y pululano. Preferiblemente, se
20 utiliza glicolato de almidón sódico.

Los ejemplos de lubricantes que se pueden usar en las formulaciones de la presente invención, incluyen pero no se limitan a estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, ácido esteárico, benzoato de sodio, estearil fumarato de sodio, lauril sulfato de sodio, aceite vegetal hidrogenado, glicéridos (behenato de
25 glicerilo y diestearato). En una realización preferida, el estearato de magnesio se utiliza como lubricante.

Revestimientos que se pueden usar en las formulaciones de la presente invención incluyen pero no se limitan a hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, povidona, alcohol polivinílico, alcohol polivinílico, Macrogol) copolímero injertado y almidones. En una realización ideal se usa hipromelosa, 5 macrogol 4000/glicol polietileno 4000, talco, óxido de hierro (rojo, amarillo, negro), y dióxido de titanio.

Las formulaciones de liberación modificada de la presente invención se pueden preparar por mezcla, granulación acuosa, cribado, secado, compresión de la tableta y pasos de película de recubrimiento, todos los cuales son bien conocidos 10 en la técnica.

Por ejemplo, las formulaciones de liberación modificada se preparan mezclando AFQ056, diluyente, aglutinante y disgregante en un Mezclador Granulador de Alto rendimiento durante aproximadamente 5 minutos. El agua purificada se añade durante el mezclado y la mezcla es amasada en un granulador 15 de alto cizallamiento. El granulado se pasa entonces a través de un tamiz usando un molino de cribado y se seca en un secador de lecho fluido.

Después del secado, el granulado se mezcla con un diluyente, un agente de liberación modificada y un deslizante, seguido por tamizado consecutivo utilizando un molino de cribado y mezclando en un mezclador de difusión (de caída). Un 20 lubricante se tamiza y después se añade a la mezcla desde el mezclador de difusión. La composición se forma entonces por la mezcla final.

Los gránulos resultantes de la composición pueden tener un diámetro desde unos pocos micrómetros a unos pocos cientos de micras; por ejemplo, diámetros de como mucho aproximadamente 450 micras, por ejemplo, de 20 a 450 micras, 25 preferiblemente de 50-200 μm , lo más preferiblemente, de 100-200 μm .

Se prefiere una distribución estrecha de tamaño de partícula. Por ejemplo, una distribución de tamaño de partícula preferido es $x_{10} \leq 50 \mu\text{m}$, $x_{50} \leq \mu\text{m}$ de 100-

150 y $x_{90} \leq 200 - 450 \mu\text{m}$, es decir, 10% de las partículas son más pequeñas que 50 μm , 50% de las partículas son más pequeñas que 150 μm , y 90% de las partículas son más pequeñas que 450 μm .

5 La mezcla se comprime en núcleos de comprimidos utilizando una prensa de comprimidos rotatoria. Una mezcla de revestimiento en agua purificada se dispersa y los núcleos de los comprimidos son recubiertos con una película bombos de recubrimiento con sistema de recubrimiento perforado.

10 Preferiblemente, las formulaciones de liberación modificada se preparan mezclando AFQ056, lactosa monohidratada, hipromelosa (tipo 2208) y glicolato sódico de almidón en un granulador de alto cizallamiento durante aproximadamente 5 minutos. El agua purificada se añade durante el mezclado y la mezcla es amasada en un granulador de alto cizallamiento. El granulado se pasa entonces a través de un tamiz usando un molino de cribado y se seca en un secador de lecho fluido.

15 Después del secado, el granulado se mezcla con hipromelosa (tipo 2208), lactosa monohidratada y dióxido de silicio coloidal seguido de tamizado consecutivo utilizando un molino de cribado y mezclando en un mezclador de difusión (de caída). El estearato de magnesio se tamiza y después se añade a la mezcla desde el mezclador de difusión. La composición se forma con un mezclado final. La mezcla se comprime en núcleos de comprimidos utilizando una prensa de comprimidos rotatoria. Una mezcla de revestimiento en agua purificada se dispersa y los núcleos de los comprimidos son recubiertos con una película en bombos de recubrimiento con sistema perforado de recubrimiento.

25 Las formulaciones de liberación modificada de la presente invención son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (PD) y cantidades eficaces de tales formulaciones deben administrarse a dichos pacientes.

Las frases "cantidad eficaz", "cantidad efectiva" o "cantidades eficaces" describen concentraciones o cantidades de la sustancia fármaco de acuerdo con la

presente invención, que se puede usar para producir un cambio favorable en las complicaciones motoras inducidas por L-dopa tales como discinesias (DIL). La(s) cantidad(es) eficaz(ces) diaria(s) total(es) se puede administrar en dosis divididas (por ejemplo, múltiples cápsulas o comprimidos).

5 Preferiblemente, la cantidad eficaz diaria total se entrega en una forma de dosificación única (por ejemplo, un comprimido), que en total, proporciona una cantidad eficaz de AFQ056. Por lo tanto, los productos farmacéuticos de la presente invención se pueden administrar varias veces al día, dos veces al día (bid) o una vez al día (OD). Una dosis una vez al día es preferible, ya que puede conducir a un
10 mayor cumplimiento del paciente.

 De acuerdo con la presente invención, una sola forma de dosificación de la formulación de liberación modificada de la presente invención proporciona AFQ056 en una cantidad de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg. Preferiblemente, una sola forma de dosificación de la formulación de liberación
15 modificada de la presente invención proporciona AFQ056 en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg.

 Los productos farmacéuticos de la presente invención se pueden usar para tratar trastornos del sistema nervioso mediados en su totalidad o en parte por mGluR5. Tales trastornos incluyen la discinesia la enfermedad de Parkinson
20 inducida por L-dopa, síndrome X frágil (síndrome de Martin-Bell), discinesia en el síndrome X frágil, trastornos obsesivos compulsivos, autismo, cistitis aguda, enfermedades degenerativas, traumáticas y crónicas del sistema nervioso, tales como la enfermedad de Parkinson , demencia senil, enfermedad de Alzheimer, la corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple,
25 enfermedades psiquiátricas tales como la esquizofrenia y la ansiedad, depresión, dolor, comezón y drogas de abuso, por ejemplo alcohol, trastornos de abuso de cocaína y de uso de nicotina.

Los productos farmacéuticos de la presente invención se pueden usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson disquinesia inducida por L-dopa, el síndrome de X frágil (síndrome de Martin-Bell), discinesia en el síndrome de X frágil, trastornos obsesivos compulsivos, autismo, cistitis aguda, y para el tratamiento, prevención o retraso de la progresión de los procesos degenerativos, agudos, traumáticos y crónicos del sistema nervioso, tales como la enfermedad de Parkinson, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, enfermedades psiquiátricas tales como la esquizofrenia y la ansiedad, la depresión, el dolor, la picazón y el drogas de abuso tales como trastornos por consumo de alcohol, el abuso de nicotina y la cocaína.

En una realización preferida, los productos farmacéuticos de la presente invención se utilizan para tratar la discinesia de la enfermedad de Parkinson inducida por Levodopa (PD-LID).

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención, los cuales no están destinados en modo alguno a limitar el alcance de la misma.

EJEMPLO 1

Se elaboraron ls siguientes formulaciones (composiciones de los núcleos de la tableta) de AFQ056:

Tabla 1

	IR-Caps	Forma A	Forma B	Forma C
	[mg/dosis]	[mg/dosis]	[mg/dosis]	[mg/dosis]
AFQ056	100.00	100.00	100.00	99.00

Lactosa monohidratada	100.00	22.00	22.00	21.78
Celulosa Microcristalina	20.00	-	-	-
Glicolato sódico de almidón	16.25	12.50	12.50	12.375
Hipromelosa	10.00	42.80	69.50	71.775
Dióxido de sílicio coloidal	1.25	0.90	1.00	0.99
Estearato de magnesio	2.50	1.80	2.00	1.98
Total	250.00	180.00	207.00	207.00

	IR-Caps	Forma A	Forma B	Forma C
	[%]	[%]	[%]	[%]
AFQ056	40.00	55.56	48.31	47.62
Hipromelosa	4.00	23.78	33.57	34.52
Lactosa monohidratada	40.00	12.22	10.63	10.48
Celulosa Microcristalina	8.40	-	-	-
Glicolato sódico de almidón	6.50	6.94	6.04	5.95
Estearato de magnesio	1.00	1.00	0.97	0.95
Dióxido de sílicio coloidal	0.50	0.50	0.48	0.48

5

Ya que las formulaciones orales anteriores han mostrado un aumento en la exposición en la ingesta concomitante de una comida alta en grasas, en la medida en que ha resultado ser dependiente de la formulación, este estudio está diseñado para evaluar el efecto de los alimentos (mediante la administración de un desayuno alto en grasas) en el PK de las formas de liberación modificada.

10

El efecto de un desayuno alto en grasas sobre la farmacocinética y la biodisponibilidad relativa de tres formulaciones de liberación prolongadas de

AFQ056 en una dosis única de 100 mg (con referencia a la PK en estado de ayuno) se evaluó. Además, la tolerabilidad de tres formulaciones de liberación prolongada diferentes de AFQ056 a una dosis única de 100 mg en condiciones de ayuno y de alimentación fue puesta a prueba

5 Un ensayo abierto, aleatorizado, con cinco períodos y un estudio cruzado de siete tratamientos en sujetos sanos se llevó a cabo. Un total de cuarenta y cinco (45) sujetos están inscritos para obtener datos sobre al menos 30 participantes. Cada sujeto recibe un total de 5 dosis únicas de AFQ056; tres dosis en ayunas y dos dosis en condiciones de alimentación.

10 El estudio consiste en un periodo de selección (hasta 27 días), 5 períodos de referencia, 4 periodos de limpieza de 7-2 días inclusive. 5 períodos de tratamiento seguidos de un estudio de evaluación de terminación de 5-10 días (inclusive) después de la última administración del fármaco.

15 Los sujetos que cumplan con los criterios de elegibilidad en el proceso de detección son admitidos en las evaluaciones de línea de base para el período de tratamiento 1. Los sujetos son admitidos en el sitio de estudio por lo menos 12 horas antes de la dosificación en cada período para las evaluaciones iniciales. Todos los resultados de la evaluación de seguridad de línea de base deben estar disponibles antes de la dosificación. Después de un ayuno nocturno, los sujetos se asignaron al
20 azar a una de las secuencias de tratamiento (Tabla 2).

- Tratamiento 1: AFQ056 100 mg Forma-A. estado de ayuno
- Tratamiento 2: AFQ056 100 mg Forma-A, estado de alimentación
- Tratamiento 3: AFQ056 100 mg Forma-B. estado de ayuno
- Tratamiento 4: AFQ056 100 mg Forma-B. estado de alimentación
- 25 • Tratamiento 5: AFQ056 99 mg Forma-C. estado de ayuno
- Tratamiento 6: AFQ056 99 mg Form-C, estado de alimentación
- Tratamiento 7: AFQ056 50 mg Cápsula, estado de ayuno

Tabla 2 Tratamiento secuencia, periodo

Secuencia	Periodo 1	Período 2	Período 3	Período 4	Período 5
1	1	2	3	4	7
2	2	3	4	1	7
3	3	4	7	1	2
4	4	7	1	2	3
5	7	1	2	3	4
Secuencia					
6	1	2	5	6	7
7	2	5	6	7	1
8	5	6	7	1	2
3	3	4	7	1	2
4	4	7	1	2	3
9	6	7	1	2	5
10	7	1	2	5	6
Secuencia					
11	3	4	5	6	7
12	4	5	6	7	3
13	5	6	7	3	4
14	6	7	3	4	5
15	7	3	4	5	6

Después de cada dosis única de AFQ056, las evaluaciones farmacocinéticas se hacen hasta 72 h después de la dosis. Un período de lavado de 7 ± 2 días inclusivo separa cada período de tratamiento. El período de lavado se calcula entre la dosis con la dosis y la línea de base del período posterior puede solaparse con el 5º día después de la dosificación.

La duración total del estudio de cada sujeto tiene una duración mínima de 53 días y un máximo de 70 días a partir del proceso de detección hasta la terminación del estudio. Los sujetos son tratados durante aproximadamente 20 días en total (4 días por cada período) para todas las secuencias.

El estudio tiene un diseño de 5-secuencias x 5-periodos de clasificación abierta 3-latino que es adecuado para comparar la farmacocinética incluyendo la biodisponibilidad relativa de tres formulaciones de liberación modificada de AFQ056. La formulación de liberación inmediata en cápsula (tamaño O, IR) se utiliza
5 como una referencia para permitir comparaciones con los datos obtenidos en los ensayos realizados previamente. Este diseño del estudio permite comparar el perfil farmacocinético de AFQ056 entre tres formulaciones de liberación modificada (MR) relativas a la formulación IR en condiciones de ayuno, y permite evaluar el efecto de los alimentos sobre la farmacocinética de las tres formas de RM. El diseño
10 cuadrados latinos fue seleccionado, ya que ofrece la máxima precisión de la comparación entre los diferentes tratamientos con el número mínimo de sujetos de estudio. El diseño cruzado permite la investigación de las cinco condiciones de tratamiento dentro de cada sujeto y se utiliza para dar cuenta de la variabilidad interindividual. Un período de lavado de al menos 5 días asegura el lavado completo
15 de AFQ056 basado en una vida media de 7 a 17 horas para dosis de 50 mg y de 100 mg. Un muestreo post dosis de 72 horas se considera suficiente para la caracterización de los perfiles farmacocinéticos de todas las formulaciones, incluidas las formas de RM (liberación modificada).

Las comparaciones del perfil concentración-tiempo para las condiciones de
20 ayuno y alimentación para todas las formulaciones se proporcionan en la Figura 9.

La desviación estándar (SD) del perfil promedio de concentración-tiempo en plasma de las formulaciones seleccionadas de liberación modificada de forma B, de personas en ayuno frente a personas alimentadas, se representa en la figura 10.

Los resultados del análisis PK no compartimentales se resumen en la Tabla 3. Para
25 una mejor comparabilidad, los parámetros PK se normalizaron a la dosis en caso de ser necesario.

Tabla 3: Parámetros clave PK (promedio +/- DS) de análisis preliminares para la formulación de mercado (MF) IR y la formulación de liberación modificada (MR).

	Estado de alimentación	n	Tmax ¹⁾ [h]	Cmax/Dosis [ng/mL]	AUC0-24h/dosis [ng*h/mL]	Proporción Cmax/AUC
MR Formulación A	Ayuno	23	3.0 (2.0-6.0)	1.760 (0.754)	13.027 (4.950)	0.137 (0.33)
	Alimentación	23	4.0 (1.5-10.0)	3.437 (1.777)	17.612 (9.919)	0.206 (0.054)
MR Formulación B	Ayuno	21	4.0 (1.5-6.0)	1.076 (0.456)	12.165 (5.766)	0.092 (0.023)
	Alimentación	21	6.0 (2.0-24.0)	2.555 (1.067)	16.070 (7.418)	0.168 (0.051)
MR Formulación	Ayuno	21	3.0 (2.0-8.0)	0.926 (0.281)	12.828 (6.989)	0.083 (0.036)
	Alimentación	22	4.0 (2.0-8.0)	2.570 (0.868)	17.595 (7.600)	0.158 (0.047)
IR Capsula	Ayuno	33	1.0 (0.5-6.0)	2.955 (1.340)	14.071 (6.956)	0.221 (0.070)
1) valores de Tmax son medios (rango)						

- 5 Los resultados indican que las formas de liberación modificada (MR) muestran una disminución de la Cmax (Tmax a) con muy poca pérdida de AUC. Las proporciones Cmax AUC son favorables para todas las formas de liberación modificada sobre la forma de liberación intermedia (IR) con la mejor relación en las formas B y C. Todas las formas de MR tienen un efecto positivo en estado de
- 10 alimentación con un aumento de la Cmax en comparación con el estado de ayuno.

EJEMPLO 2

El núcleo del comprimido se formula usando excipientes comunes para tales formas de dosificación farmacéuticas. La liberación de la sustancia fármaco desde el núcleo del comprimido se produce a través de un mecanismo de erosión y difusión, y es controlado por el contenido de hipromelosa (tipo 2.208) del producto formulado. Un estudio farmacocinético se realiza usando diferentes formulaciones de comprimido de 100 mg de liberación modificada con el fin de evaluar el impacto de retrasar la liberación del ingrediente activo.

La misma proporción de excipientes en el núcleo del comprimido de 100 mg se utiliza para crear las concentraciones de la dosis adicional. Las concentraciones de dosis más bajas, por ejemplo, 25 mg, 50 mg y 75 mg de lactosa monohidratada se utilizan como compensación por la sustancia farmacéutica a fin de mantener el peso y el tamaño de la tableta. Los núcleos de los comprimidos de la dosis con concentraciones de menos de o igual a 100 mg son comprimidos en tabletas redondas que poseen un diámetro de 8 mm.

Para las concentraciones de la dosis más altas, por ejemplo 150 mg, 200 mg y 250 mg, el peso y el tamaño de la tableta se incrementan. El mismo principio de formulación se aplica es decir, utilizando lactosa monohidratada como compensación por sustancia fármaco. Los núcleos de los comprimidos de concentraciones de la dosis de más de 100 mg se comprimen a tabletas redondeas que poseen un diámetro de 11 mm. La Tabla 4 resume la composición del núcleo de la tableta de las de la dosis a diferentes concentraciones.

Tabla 4 Composición general de los núcleos de las tabletas MR FCT de AFQ056

Ingrediente	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg	250 mg
AFQ056	25.00	50.00	100.00	150.00	200.00	250.00
Lactosa monohidratada	96.30	71.20	22.00	152.00	100.50	55.00

Glicolato sódico de almidón	3.13	6.25	12.50	18.75	25.00	31.25
Hipromelosa	79.48	76.36	69.5	120.75	115.90	105.25
Estearato de magnesio	2.00	2.00	2.00	4.50	4.40	4.50
Dióxido de sílice coloidal	1.00	1.00	1.00	2.00	2.20	2.00
Peso del núcleo de la tableta	206.9	206.8	207.0	448.0	448.0	448.0

La disolución de tabletas de liberación modificada recubiertas con una película de AFQ056 se produce a través de un mecanismo de erosión y difusión, con un tiempo de liberación objetivo de aproximadamente 6 a 7 horas para > 80% del ingrediente activo (Tabla 5). El método de disolución utiliza aparato de disolución 2 (paleta) a 100 rpm con 900 ml de agua + 0,5% LDAO. Perfiles de disolución comparativos de tabletas de liberación modificada recubiertas con película de AFQ056 se proporcionan en la Figura 8.

10

Tabla 5 Resultados de la disolución para tabletas cubiertas de AFQ058 MR

Cantidad (%) de AFQ056 liberada en:					
Concentración/Lote No	60 min	180 min	240 min	360 min	420 min
25 mg/ X 217 0911	13.9	51.4	67.3	90.1	95.6
50 mg/ X 218 0911	19.1	59.4	75.9	94.6	98.6
100 mg/ X 220 0911	16.1	58.2	73.8	95.3	98.6
150 mg/ X 221 0911	20.4	651.1	76.5	95.2	98.1

200 mg/ X 266 111	20.0	57.4	71.5	90.8	95.4
-------------------	------	------	------	------	------

EJEMPLO 3

La distribución de tamaño de partícula es un factor importante en la disolución de las formas de liberación modificada de la presente invención. Los siguientes experimentos se llevan a cabo a fin de determinar cómo el tamaño de la partícula tiene efectos en la disolución en diversos puntos en el tiempo.

La figura 11 representa gráficamente el porcentaje de AFQ056 disuelto después de 45 minutos en comparación con el tamaño de partícula en x90. Como puede discernirse a partir de la figura, la distribución de tamaño de partícula es un factor clave en la velocidad de disolución y por lo tanto en el rendimiento de la Forma MR. La sustancia de fármaco tiene una distribución de tamaño de partícula de $x_{10} \leq 50 \mu\text{m}$, $x_{50} \leq 100 \mu\text{m}$ y $x_{90} \leq 200 \mu\text{m}$.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de liberación modificada estable que comprende ester metílico del ácido $(-)-(3aR,4S,7aR)$ -4-Hidroxi-4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico en forma de base libre como ingrediente farmacéutico activo y un agente de liberación modificada, tal que el ingrediente farmacéutico activo se libere de la formulación de una manera controlada durante un período de 6 horas, o durante un período de 7 horas, de modo que al menos el 80% del ingrediente farmacéutico activo haya sido liberado al final de este periodo.
2. La formulación de liberación modificada según la reivindicación 1 que tiene las siguientes características de liberación en agua: aproximadamente 14% a aproximadamente 20% después de 60 minutos; alrededor del 51% a aproximadamente el 61% después de 180 minutos; aproximadamente 67% a aproximadamente 77% después de 240 minutos; aproximadamente 90% a aproximadamente 95% después de 360 minutos; y aproximadamente 95% a aproximadamente 99% después de 420 minutos. Las características de liberación antes mencionados se obtienen mediante el uso de equipos de velocidad de disolución estándar (por ejemplo, de paletas de acuerdo al ejemplo dado: USP) a 100 rpm con 900 ml de agua + 0,5% LDAO.
3. La formulación de liberación modificada según la reivindicación 1 o 2, donde el agente de liberación modificada es hidroxipropilmetilcelulosa.
4. La formulación de liberación modificada según la reivindicación 3 en el que la sustancia fármaco tiene una distribución de tamaño de partícula de $x_{10} \leq 50 \mu\text{m}$, $x_{50} \leq 100 \mu\text{m}$ y $x_{90} \leq 200 \mu\text{m}$.

5. La formulación de liberación modificada según la reivindicación 4 que exhibe una velocidad similar o disminuida de liberación en medio que contiene etanol en comparación con un medio acuoso con 0,5% LDAO.
- 5 6. La formulación de liberación modificada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un revestimiento.
7. La formulación de liberación modificada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en forma de una dosificación unitaria única que
10 comprende aproximadamente de 25 mg a aproximadamente 250 mg ester metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hidroxi-4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico en forma de base libre, a unos 69 mg a aproximadamente 135 mg hipromelosa (tipo 2208 caracterizado por viscosidades entre
aproximadamente 80 a aproximadamente 120 cP (20 °C)), alrededor de 20
15 mg a aproximadamente 160 mg de lactosa monohidratada, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 38 mg de glicolato de almidón sódico, alrededor de 2 mg a aproximadamente 4,5 mg de estearato de magnesio y aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2,2 mg de dióxido de silicio coloidal.
- 20 8. La formulación de liberación modificada según la reivindicación 7 en la que ester metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hidroxi-4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico en forma de base libre está presente en una cantidad de alrededor de 25 - 250 mg.
- 25 9. La formulación de liberación modificada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en forma de dosificación unitaria única que

comprende igual a o menos que 100 mg de AFQ056 comprimido para tabletas redondas con un diámetro de aproximadamente 8 mm.

- 5 10. La formulación de liberación modificada según las reivindicaciones 1 -8 en forma de dosificación unitaria que comprenden más de 100 mg de AFQ056 comprimido en tabletas redondas con un diámetro de aproximadamente 11 mm.
- 10 11. Un procedimiento para la producción de una formulación de liberación modificada según la reivindicación 1, que comprende
- (i) mezclar AFQ056 con diluyente, aglutinante y disgregante en un granulador de alto cizallamiento
 - (ii) la adición de agua purificada bajo mezcla
 - 15 (iii) amasar la mezcla en un granulador de alta cizalla
 - (iv) hacer pasar el granulado a través de un tamiz utilizando un molino de cribado
 - (v) secar el granulado en un secador de lecho fluido
 - (vi) mezclar el granulado seco con un agente de liberación modificada, diluyente y deslizante seguido por tamizado consecutivo utilizando molino de cribado y mezclando en un mezclador de difusión
 - 20 (vii) tamizar un lubricante y añadir a la mezcla desde el mezclador de difusión
 - (viii) la formación de la composición
- 25 12. La formulación de liberación modificada según las reivindicaciones de la 1 - 10 para el uso en el tratamiento de la enfermedad de disquinesia de la enfermedad de Parkinson inducida por L-dopa, el síndromeX frágil (síndrome de Martin-Bell), discinesia en el síndrome de X frágil, trastornos obsesivos

compulsivos, el autismo, la cistitis aguda, y para el tratamiento, la prevención o retraso de la progresión de los procesos degenerativos agudos, traumáticos y crónicos del sistema nervioso, tales como la enfermedad de Parkinson, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, enfermedades psiquiátricas tales como la esquizofrenia y la ansiedad, la depresión, el dolor, la picazón y drogas de abuso como el alcohol y el abuso de nicotina y trastornos por consumo de cocaína.

Box No. VIII (iii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO CLAIM PRIORITY

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 213; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)):

in relation to this international application NOVARTIS AG is entitled to claim priority of earlier application no. US 61/834,104 by virtue of the following:

an assignment from Dirk SPICKERMANN to NOVARTIS PHARMA STEIN A.G. dated May 14, 2014;

an assignment from NOVARTIS PHARMA STEIN A.G. to NOVARTIS AG dated June 2, 2014;

an assignment from Hubert THOMA dated May 22, 2014, Karsten PUTZBACH, Kaus-Peter MOLL, Bruno GALLI, Arnaud GRANDEURY, Jean-Marie GLANTZMANN, and Martin MUELLER-ZSIGMONDY, dated May 14, 2014 and Mike UFFER dated June 7, 2014 to NOVARTIS PHARMA AG;

and

an assignment from NOVARTIS PHARMA AG to NOVARTIS AG dated June 11, 2014;

an assignment from Samit HIRAWAT to NOVARTIS PHARMACEUTICALS CORPORATION dated February 26, 2014;

and

an assignment from NOVARTIS PHARMACEUTICALS CORPORATION to NOVARTIS AG dated March 24, 2014



This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (iii)".

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 55086-WO-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/IB2014/062136	International filing date (<i>day/month/year</i>) 11 June 2014 (11-06-2014)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 12 June 2013 (12-06-2013)
Applicant GALLI, BRUNO		

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

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒

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

1. **Basis of the report**

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

☒

the international application in the language in which it was filed

☐

a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐

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

c. ☐

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

2. ☐

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

3. ☐

Unity of invention is lacking (see Box No III)

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

☒

the text is approved as submitted by the applicant

☐

the text has been established by this Authority to read as follows:

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

☒

the text is approved as submitted by the applicant

☐

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

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

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

☐

as suggested by the applicant

☐

as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

☐

as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☒

none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2014/062136

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/20 A61K31/4439
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2012/039999 A1 (CHATTERJI ASHISH [US] ET AL) 16 February 2012 (2012-02-16) abstract paragraphs [0027], [0044], [0060], [0063], [0133]; claims 1-47; figures 1-8 -----	1-12
A	WO 2012/139876 A1 (MERZ PHARMA GMBH & CO KGAA [DE]; RUSS HERMANN [DE]; BORTA ANDREAS [DE]) 18 October 2012 (2012-10-18) page 1, line 29 - page 2, line 13 page 5, lines 1-8 page 36, line 17 - page 39, line 35 example 4 -----	1-12
A	WO 2010/048095 A2 (HOUSE EAR INST [US]; OTONOMY INC [US]; FRIEDMAN RICK [US]; VOLLRATH BE) 29 April 2010 (2010-04-29) paragraphs [0084], [0093] - [0096] -----	1-12



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 September 2014

Date of mailing of the international search report

09/10/2014

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Toulacis, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2014/062136

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2012039999	A1	16-02-2012	AR 082602 A1 19-12-2012
		AU 2011288555 A1 24-01-2013	
		CA 2804749 A1 16-02-2012	
		CN 103068374 A 24-04-2013	
		EP 2603206 A2 19-06-2013	
		JP 2013533299 A 22-08-2013	
		KR 20130028991 A 20-03-2013	
		RU 2013108057 A 20-09-2014	
		SG 187550 A1 28-03-2013	
		TW 201211024 A 16-03-2012	
		US 2012039999 A1 16-02-2012	
		WO 2012019989 A2 16-02-2012	
WO 2012139876	A1	18-10-2012	AR 086004 A1 13-11-2013
		WO 2012139876 A1 18-10-2012	
WO 2010048095	A2	29-04-2010	AU 2009307825 A1 29-04-2010
		CA 2751761 A1 29-04-2010	
		EP 2344151 A2 20-07-2011	
		JP 2012506436 A 15-03-2012	
		US 2011263652 A1 27-10-2011	
		WO 2010048095 A2 29-04-2010	

LISTA DE INVENTORES

PCT/IB2014/062136

Bruno GALLI

Novartis Pharma AG
Postfach
CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Suizo

Hubert THOMA

Novartis Pharma AG
Postfach
CH-4002 Basel
Nacionalidad: Alemán

Arnaud GRANDEURY

Novartis Pharma AG
Postfach
CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Francés

Dirk SPICKERMANN

Novartis Pharma
Stein
Postfach CH-4332 Stein
Suiza
Nacionalidad: Alemán

Karsten PUTZBACH

Novartis Pharma AG
Postfach
CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Alemán

Klaus-Peter MOLL

Novartis Pharma AG
Postfach
CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Alemán

Mike UFER

Novartis Pharma AG
Postfach
CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Alemán

Jean-Marie GLANTZMANN

Novartis Pharma AG

Postfach

CH-4002 Basel

Suiza

Nacionalidad: Francés

Martin MUELLER-ZSIGMONDY

Novartis Pharma AG

Postfach

CH-4002 Basel

Suiza

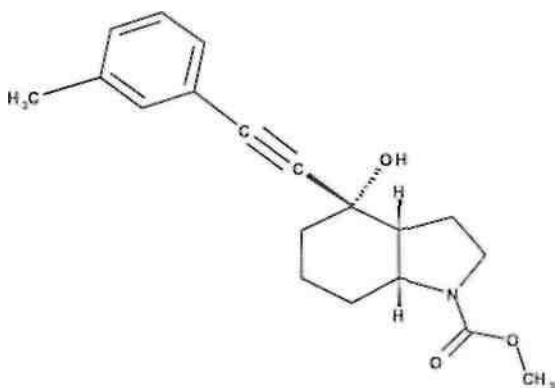
Nacionalidad: Alemán

FORMULACIÓN DE LIBERACIÓN MODIFICADA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La sustancia fármaco AFQ056 es un antagonista no competitivo, subtipo-selectivo del receptor metabotrópico de glutamato 5 (mGluR5). El glutamato es el principal neurotransmisor excitador en el sistema nervioso y como tal, está implicado en una variedad de funciones fisiológicas y fisiopatológicas. La transmisión glutamatérgica excesiva ha demostrado desempeñar un papel tanto en trastornos del movimiento como en trastornos psiquiátricos y el uso farmacológico de antagonistas de los receptores de glutamato ha demostrado ser eficaz en estas indicaciones.

El nombre químico sistémico para AFQ056 es éster metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)octahidro-4-hidroxi-4-[(3-metilfenil)etinil]-1H-indol-1-carboxílico, y es también conocido como éster metílico del ácido -(-)(3aR,4S,7aR)-4-hidroxi-4M-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico. AFQ056 tiene la fórmula molecular $C_{19}H_{23}NO_3$ y la siguiente fórmula estructural:



La sustancia de fármaco AFQ056 es un polvo de blanco a prácticamente blanco, que es difícilmente soluble en agua pero es soluble en disolventes orgánicos (su coeficiente de distribución es Log P = 4,7). AFQ056 es una molécula quiral con

3 átomos de carbono asimétricos y tiene un punto de fusión de aproximadamente 115 °C. Un solo polimorfo ha sido identificado.

WO 03/047581 describe la preparación de AFQ056 y su uso como un producto farmacéutico, especialmente en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso incluyendo la enfermedad de Parkinson. La enfermedad de Parkinson (PD) es un trastorno del movimiento degenerativo que afecta aproximadamente de 100 a 250 casos por cada 100.000 personas. El tratamiento con L-dopa, un precursor de la dopamina, constituye el pilar estándar y el tratamiento de oro de la PD. Uno de los principales problemas asociados al tratamiento con L-dopa a largo plazo es el desarrollo de complicaciones motoras inducidas por L-dopa tales como discinesias (LIDs).

AFQ056 previamente ha sido formulado en forma de cápsulas de gelatina dura y en forma de polvo para suspensión oral, ambos con propiedades de liberación inmediata (IR). Resultados en pacientes con enfermedad de Parkinson administrados con AFQ056 demuestran una reducción en discinesias inducidas por L-dopa sin inducir algún empeoramiento clínico o estadísticamente significativo de los síntomas parkinsonianos motores subyacentes. Los eventos adversos más frecuentes observados en los pacientes se encuentran en el sistema nervioso, los órganos y sistemas psiquiátricos, incluyendo mareos, discinesia, náuseas, fatiga, y alucinaciones. Los resultados también revelaron que una proporción significativa de los pacientes no lograron o mantuvieron la dosis objetivo durante todo el estudio, presuntamente debido a problemas de tolerancia tales como mareos. La formulación IR utilizada en estos estudios requiere una dosificación dos veces al día.

Las ventajas de las formulaciones de liberación modificada son los niveles prolongados de fármacos en plasma de sangre en comparación con una formulación de liberación inmediata. Las formulaciones de liberación modificada por lo general

contienen más del fármaco que las dosis individuales administradas en forma de dosis de liberación inmediata. Si la formulación libera el fármaco a una velocidad más rápida que la velocidad de liberación controlada prevista (a menudo referida como dosis de rápida absorción), hay un riesgo de sobredosis con posibles consecuencias graves para el paciente.

Un problema de seguridad adicional puede ocurrir cuando el medicamento interactúa con el alcohol (etanol) y da lugar a cambios en el patrón farmacocinético. Las formulaciones orales se toman a menudo con una bebida comúnmente disponible, tales como agua, bebidas carbonatadas, etc., o de vez en cuando con una bebida (que contiene etanol) que contiene alcohol. La dosis de rápida absorción necesita evitarse también cuando el paciente consume bebidas alcohólicas horas después de la ingestión de la formulación de liberación modificada. La dosis de rápida absorción debe evitarse también cuando los pacientes desean abusar de una droga debido a sus efectos secundarios inherentes, como alucinaciones, etc.

EEUU 2003/0118641 se refiere a formulaciones opioides de liberación sostenida abuso-resistentes, utilizando una resina de intercambio iónico. WO 2008/086804 describe la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden poliglicoles que mitigan el riesgo de dosis de rápida absorción inducida por alcohol y que reducen el riesgo de abuso de fármacos. EEUU 2008/0085305 se refiere a formulaciones de liberación sostenida robustas basadas en gomas hidrófilas que resisten la dosis de rápida absorción cuando se ingieren con alcohol. Roberts et al. (Int. Journal of Pharmaceutics 2007, 332, p. 31 -37) describen la influencia de etanol en una forma de dosificación oral que comprende matrices de hipromelosa y aspirina. En lo que concierne al más profundo conocimiento de los inventores no se ha desarrollado una formulación de liberación modificada, que tenga en cuenta las especificidades de AFQ056 y al mismo tiempo, elimine el riesgo de una dosis de rápida absorción inducida por alcohol después de la co-ingestión.

Por lo tanto, hay una necesidad de una formulación de liberación modificada segura, preferiblemente una dosis una vez al día, con una relación Cmax/AUC disminuida relevante para la tolerabilidad, la eficacia y la adhesión, permitiendo así a más pacientes ser tratados con dosis clínicamente eficaces de AFQ056. Además,

5 hay una necesidad de una formulación farmacéutica que previene el abuso de drogas, en particular con respecto a un consumo concomitante de bebidas alcohólicas.

RESUMEN DE LA INVENCION

10

La presente invención proporciona productos de fármaco que comprende AFQ056 con propiedades de liberación de la sustancia fármaco, modificadas. En una realización de la invención, se proporciona una formulación de liberación modificada que comprende ester metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hidroxi-4m-toliletinil-

15 octahidro-indol-1-carboxílico en forma de base libre, y un agente de liberación modificada, preferentemente hidroxipropilmetilcelulosa (también conocida como hipromelosa), junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización de la invención, se proporciona una formulación de liberación modificada que comprende ester metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-

20 Hidroxi-4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico en forma de base libre como ingrediente farmacéutico activo y un agente de liberación modificada, preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa, de tal manera que el ingrediente farmacéutico activo se libere de la formulación de una manera controlada durante un período de 6 horas, o durante un período de 7 horas, de modo que al menos

25 80% de el ingrediente farmacéutico activo haya sido liberado al final de este período.

Los productos farmacéuticos en la forma de formulaciones de liberación modificada de la presente invención liberan AFQ056 en un intervalo de

aproximadamente 14% a aproximadamente 20% después de 60 minutos; alrededor del 51% a aproximadamente el 61% después de 180 minutos; aproximadamente 67% a aproximadamente 77% después de 240 minutos; aproximadamente 90% a aproximadamente 95% después de 360 minutos; y aproximadamente 95% a
5 aproximadamente 99% después de 420 minutos.

En otra realización de la invención, se proporciona una formulación de liberación modificada que comprende ester metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hidroxi-4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico en forma de base libre que exhibe una tasa de liberación similar o disminuida en medio contenedor de etanol en comparación
10 con un medio puramente acuoso.

La sustancia de fármaco tiene una distribución de tamaño de partícula de $x_{10} \leq 50 \mu\text{m}$, $x_{50} \leq 100 \mu\text{m}$ y $x_{90} \leq 200 \mu\text{m}$.

En una realización de la invención, los productos farmacéuticos de la presente invención son formas de dosificación unitaria individuales con AFQ056
15 presente en una cantidad de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg. En una realización ideal, AFQ056 está presente en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 75 a 150 mg, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 100 mg.

20 En otra realización, la composición farmacéutica comprende un recubrimiento.

En una realización adicional se proporciona una forma de dosificación unitaria que comprende de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg AFQ056, alrededor de 69 mg a aproximadamente 135 mg hipromelosa (tipo 2208
25 caracterizado por viscosidades entre aproximadamente 80 a aproximadamente 120 cP (2% en agua a 20 °C)) de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 160 mg de lactosa monohidrato, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 38 mg

glicolato de almidón sódico, alrededor de 2 mg a aproximadamente 4,5 mg Estearato de magnesio y aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2,2 mg de dióxido de silicio coloidal.

En otra realización, el producto farmacéutico es una composición farmacéutica que comprende ester metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hidroxi-4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico bajo la forma de una sola unidad de dosificación que comprende un comprimido igual a o menor a 100 mg AFQ056 en tabletas redondas con un diámetro de aproximadamente 8 mm. En todavía otra realización, el producto de fármaco que comprende AFQ056 se encuentra en la forma de una dosificación unitaria que comprende más de 100 mg AFQ056 de comprimido en tabletas redondas con un diámetro de aproximadamente 11mm.

En otra realización de la invención, se proporciona un proceso para la producción de una composición que comprende AFQ056 y el cual posee propiedades de liberación modificadas. El proceso comprende

- (i) mezclar AFQ056 con un diluyente, un aglutinante y un disgregante en un granulador de alto cizallamiento
- (ii) la adición de agua purificada mientras se mezcla
- (iii) amasar la mezcla en un granulador de alto cizallamiento
- (iv) hacer pasar el granulado a través de un tamiz utilizando un molino de cribado
- (v) secar el granulado en un secador de lecho fluido
- (vi) mezclar el granulado seco con un agente de liberación modificada, diluyente y deslizante en un mezclador de difusión seguido de un tamizado y mezclado consecutivo
- (vii) tamizar un lubricante y añadirlo a la mezcla de la etapa (vi)

(viii) el mezclado final de la mezcla de la etapa (vii) en un mezclador de difusión.

(ix) la formación de la composición.

5 En otra realización de la invención, se proporciona el uso de una formulación de liberación modificada en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la discinesia inducida por L-dopa en la enfermedad de Parkinson, síndrome X frágil (síndrome de Martin-Bell), discinesia en el síndrome de X frágil, trastornos obligatorios obsesivos, autismo, cistitis, y para el tratamiento, prevención o retraso de la progresión de los procesos degenerativos agudos, traumáticos y crónicos del
10 sistema nervioso, tales como la enfermedad de Parkinson, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple, enfermedades tales como la esquizofrenia y la ansiedad, depresión, dolor, comezón y drogas de abuso tales como alcohol, abuso de nicotina y trastornos por el uso de cocaína.

15 También se proporciona un método de tratamiento de un paciente con la enfermedad de Parkinson y que exhiba discinesia inducida por L-dopa, mediante la administración de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

20 En otra realización, se proporciona un método de tratamiento de un paciente con la enfermedad de Parkinson y que exhiba discinesia inducida por L-dopa que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz del producto de que comprende el fármaco AFQ056 con un perfil de liberación modificada de Cmax / AUC de aproximadamente, 0,08 a aproximadamente 0,18 y un Tmax de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 6 horas.

25

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra los perfiles de disolución y de la correlación in vivo - in vitro (IVIVC) de dos formulaciones de liberación modificada y de una formulación para una cápsula (forma de liberación inmediata 50 mg). Los perfiles calculados están en línea con las concentraciones plasmáticas humanas medidos. La Figura 1

5 muestra la validez del modelo de predicción utilizado. Los perfiles medidos in vitro junto con el modelo (no mostrado) permiten predecir los perfiles humanos derivados de la liberación modificada in vitro y los datos de disolución-Formulación de liberación inmediata.

La Figura 2 representa gráficamente la solubilidad de AFQ056 a 37 °C en

10 diferentes medios acuosos. La Figura 2 muestra que elevar los niveles de etanol en la solución acuosa pura, lleva a un aumento constante en la solubilidad de AFQ056. Hasta la cantidad de aproximadamente 20% de etanol en las soluciones, el LDAO (N-óxido de laurildimetilamina) en solución de agua y la solución de agua-etanol muestran un patrón diferente solubilidad de AFQ056. En presencia de

15 aproximadamente el 40% de etanol en las soluciones, tanto el LDAO en solución acuosa como la solución de agua-etanol muestran una solubilidad similar para AFQ056.

La Figura 3 muestra la tasa de disolución de la forma de liberación modificada. Todas las concentraciones de la dosis de liberación modificada

20 muestran consistentemente una velocidad de disolución inferior en presencia de etanol 20%.

La Figura 4 representa gráficamente las velocidades de disolución de la forma de liberación modificada y de la forma de liberación inmediata en presencia de etanol, esta última muestra consistentemente una tendencia a una tasa de

25 disolución más rápida en presencia de 20% y 40% de etanol, lo que se espera en cuanto a solubilidad a las respectivas concentraciones etanólicas.

La figura 5 muestra el perfil de disolución de la forma de liberación inmediata (cápsula) que comprende 50 mg de AFQ056. Después de unos 30 minutos el LDAO 0,5% en una solución acuosa que contiene etanol 40%, consigue una disolución del 100%. La figura 5 muestra también que en la simulación de los parámetros farmacocinéticos humanos (simulación de PK humana aplicando el modelo de correlación in vitro-in vivo) el valor Tmax en la solución que contiene etanol se logra más rápido y la Cmax y el AUC_{48h} son ambos más altos en comparación a las concentraciones plasmáticas observadas en el estudio X2101.

La figura 6 representa gráficamente el perfil de disolución de la forma de liberación inmediata (cápsula) que comprende 400 mg de AFQ. Después de unos 30 minutos el LDAO en la solución acuosa que contiene etanol 40%, consigue una disolución de casi el 100%. En la simulación de los parámetros de PK humanos (simulación de PK humanos aplicando el modelo de correlación in vitro in- vivo) el valor Tmax en la solución que contiene etanol se logra más rápido y la Cmax y el AUC_{48h} son a la vez mayores en comparación con las concentraciones plasmáticas observadas en el estudio X2101.

La figura 7 representa gráficamente el perfil de disolución de la forma de liberación modificada que comprende 200 mg AFQ056. Después de 8 horas se observó una disolución de menos de 80% para el LDAO en la solución acuosa que contiene etanol 40%. En la simulación de los parámetros de PK humanos (simulación de PK humanos aplicando el modelo de correlación in-vitro in vivo) el valor Tmax la solución que contiene etanol es casi idéntico y ambos, la Cmax y la AUC_{48h} son casi iguales a las concentraciones plasmáticas observadas en el estudio X2101.

La Figura 8 proporciona un perfil de disolución comparativo de tabletas recubiertas con película AFQ056 de liberación modificada estudiadas en un experimento humano. Se muestra que los comprimidos de liberación modificada

liberan el ingrediente farmacéutico activo en una forma controlada casi linealmente durante varias horas. Al final de un período de 6 horas, o al final de un periodo de 7 horas, al menos el 80% del ingrediente farmacéutico activo ha sido liberado.

5 La figura 9 representa gráficamente perfiles promedio de concentración-tiempo (SD) de plasma de las formas de liberación modificada en comparación con una forma de liberación inmediata de cápsula, en condiciones de ayuno y condiciones de alimentación.

La figura 10 representa gráficamente perfiles promedio de concentración-tiempo (SD) de plasma de una formulación B de liberación modificada seleccionada
10 bajo condiciones de ayuno con respecto condiciones de alimentación.

La figura 11 representa gráficamente el porcentaje de sustancia de fármaco AFQ056 disuelto después de 45 minutos frente a partículas de la sustancia de fármaco AFQ056 de valor de tamaño de ≥ 90 (90% de las partículas son menores o iguales).

15

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona productos farmacéuticos en forma de formulaciones de liberación modificada de AFQ056, que alteran el perfil farmacocinético de AFQ056, resultando en la concentración eficaz y sostenida de fármaco durante un mayor período de tiempo, reduciendo la proporción pico a valle. Las formulaciones de liberación modificada de la presente invención tienen un efecto positivo en estado de alimentación con un Cmax mayor en comparación con el estado en ayunas.

Una forma de liberación modificada es una -dosificación de forma oral sólida
25 que permite la liberación del ingrediente activo durante un período prolongado de tiempo para mantener niveles terapéuticamente eficaces en plasma. La formulación de liberación modificada puede ser una formulación de liberación controlada, una

que exhiba una cinética de liberación sustancialmente de orden cero. También puede ser una formulación de liberación sostenida, que exhiba cinética de primer orden.

Una forma de liberación inmediata es una forma de dosificación oral sólida que permita la liberación de la mayor parte o de todo el ingrediente activo durante un corto período de tiempo, tal como 60 minutos o menos, y que permita la rápida absorción del fármaco.

La dosis de rápida absorción es una liberación de fármaco no intencionada, en un corto período de tiempo de la cantidad total o de una fracción significativa de la sustancia fármaco activa retenida en una forma de dosis de liberación.

El patrón de solubilidad de AFQ056 fue examinado (Figura 1). AFQ056 es difícilmente soluble en agua pero solubles en disolventes orgánicos tales como etanol. En soluciones acuosas puras la solubilidad de AFQ056 aumenta de manera constante junto con el aumento de las concentraciones de etanol. El patrón de solubilidad de AFQ056 en una solución de agua-etanol LDAO es distinto al patrón de solubilidad de AFQ056 en una solución acuosa pura sólo hasta una cantidad de etanol 20% presente en la solución. Se observó que el aumento de la solubilidad de AFQ056 elevando la presencia de etanol es aún más pronunciada que la solubilidad de un fármaco comparable como la aspirina (Roberts et al.; Int. Journal of Pharmaceutics 2007, 332, p. 31 -37). Las solubilidades de AFQ056 son alrededor de 0,02 mg/ml en agua y aumentan hasta aproximadamente 53 mg/ml (aumento del factor de solubilidad 2500x) en etanol a temperatura ambiente. Esto en contraste al 8,4 mg/ml para aspirina en agua, elevándose hasta aproximadamente 237 mg/ml en etanol (aumento del factor de solubilidad 28x). Se observó que las altas concentraciones de etanol aumentan significativamente la velocidad de disolución y por lo tanto tienen un impacto en los parámetros farmacocinéticos. Las figuras 5 y 6 muestran que los parámetros farmacocinéticos predichos de las formas de

liberación inmediata de AFQ056 (cápsulas de 50 mg de AFQ056 y cápsulas de 400 mg de AFQ056) cambian drásticamente en presencia de etanol. El T_{max} se alcanza más rápidamente y ambos C_{max} y AUC_{48h} son más altos para una forma de liberación inmediata en presencia de etanol. Las formas de liberación inmediata de AFQ056 tienen, por tanto, el riesgo inherente de dar lugar a una dosis de rápida absorción y pueden crear graves consecuencias para el paciente si las bebidas que contienen etanol se consumen en paralelo. La distribución de tamaño de partícula es también un factor importante que influye en la disolución de una sustancia farmacológica y se sabe que influye en la liberación del fármaco de la matriz de los comprimidos.

La descripción de la dinámica de llevar AFQ056 a solución esta finalmente relacionada con varios factores tales como las propiedades intrínsecas de AFQ056, la composición de los medios de disolución descritos, las propiedades específicas de HPMC (hipromelosa) que influyen en la tasa de solubilidad/disolución de AFQ056 y la viscosidad resultante en la periferia de los sólidos que se disuelven.

A pesar de las características de solubilidad de AFQ056 (factor de aumento de solubilidad de 2500x en etanol en comparación con agua) se encontró sorprendentemente que la tasa de liberación de las formulaciones de liberación modificada de la presente invención es similar o incluso más lenta en etanol que en agua. La Figura 3 y la Figura 4 ilustran el patrón de liberación de las presentes formulaciones en soluciones contenedoras de etanol. Se especula que la combinación de varios factores tales como la presencia de hipromelosa, el tamaño de partícula y la distribución del tamaño de la sustancia de fármaco resultante en el patrón de liberación observado en las formulaciones de liberación modificada de AFQ056. Sorprendentemente los parámetros farmacocinéticos predichos de la formulación de liberación modificada permanecen casi iguales en presencia de etanol (figura 7). Por lo tanto, se muestra que la forma de liberación modificada es resistente a una dosis de absorción rápida en presencia de etanol.

AFQ056 se puede preparar como se describe en el documento WO 03/047581, cuyos contenidos se incorporan por referencia. En las formulaciones de liberación modificada de la presente invención, AFQ056 está presente como base libre.

5 Los excipientes que se pueden usar en las formulaciones de la presente invención son excipientes estándar comúnmente utilizados para las formas de dosificación de comprimidos e incluyen, pero no se limitan a cargas, agentes de liberación modificada, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, disolventes, agentes de viscosidad, emulsionantes, agentes aglutinantes, buffers, excipientes, agentes
10 colorantes, agentes para mejorar el sabor, agentes de flujo, diluentes, absorbentes y recubrimientos solubles en agua.

Ejemplos de diluentes que se pueden usar en las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a lactosa monohidratada, fosfato dibásico de calcio, carbonato de calcio, alcoholes de azúcar (por ejemplo, manitol),
15 celulosa microcristalina y almidón. Preferiblemente, la lactosa monohidratada se utiliza como un diluyente.

Los ejemplos de agentes de liberación modificada que se pueden usar en las formulaciones de la presente invención sin ser resistentes a las dosis de rápida absorción en presencia de etanol incluyen pero no se limitan a
20 hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), también conocida como hipromelosa, (a) macromoléculas de carbohidratos hidrófilas (acacia, agar, ácido algínico, carboximetilcelulosa, carragenanos, dextrina, goma gellan, goma guar, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hipromelosa, maltodextrina, metilcelulosa, pectina, alginato de propilenglicol, alginato de sodio, almidón, tragacanto y goma de xantano)
25 y (b) macromoléculas nocarbonatadas hidrófilas, incluyendo gelatina, carbómeros de povidona, óxido de polietileno, y alcohol polivinílico. Agentes de liberación modificada que se pueden utilizar en formulaciones de la presente invención que son resistentes a dosis de rápida absorción en presencia de etanol son

preferiblemente, hipromelosa, se utiliza hipromelosa tal como de tipo 2.208 y de tipo 2910. Más preferiblemente, se utilizan Methocel K100 de Premium LV CR, Methocel K4M premium CR, Methocel K15M Premium CR, Methocel K100M Premium CR, Methocel E4M Premium CR, y Methocel E10M Premium CR, en suma,
5 caracterizados por viscosidades entre aproximadamente 80 a aproximadamente 120.000 cP (20 °C).

Ejemplos de aglutinantes que pueden usarse en las formulaciones de la presente invención incluyen pero no se limitan a los derivados de celulosa (por ejemplo, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa), gelatina,
10 polivinilpirrolidona, copovidona, almidón, sacarosa y polietilenglicol. En una forma de realización ideal se utiliza hipromelosa, tipo 2910.

Varios agentes de deslizamiento que se pueden usar en las formulaciones de la presente invención incluyen, por ejemplo dióxido de silicio como sílice precipitado y como sílice coloidal, dióxido de silicio coloidal. Preferiblemente se
15 utiliza el dióxido de silicio coloidal, por ejemplo, Aerosil®.

Diversos disgregantes se pueden utilizar en las formulaciones de la presente invención, incluyendo, pero no limitándose a, glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa de sodio/croscarmelosa sódica, Crospovidona / polivinilpirrolidona reticulada, almidones, celulosas y pululano. Preferiblemente, se
20 utiliza glicolato de almidón sódico.

Los ejemplos de lubricantes que se pueden usar en las formulaciones de la presente invención, incluyen pero no se limitan a estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, ácido esteárico, benzoato de sodio, estearil fumarato de sodio, lauril sulfato de sodio, aceite vegetal hidrogenado, glicéridos (behenato de
25 glicerilo y diestearato). En una realización preferida, el estearato de magnesio se utiliza como lubricante.

Revestimientos que se pueden usar en las formulaciones de la presente invención incluyen pero no se limitan a hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, povidona, alcohol polivinílico, alcohol polivinílico, Macrogol) copolímero injertado y almidones. En una realización ideal se usa hipromelosa, 5 macrogol 4000/glicol polietileno 4000, talco, óxido de hierro (rojo, amarillo, negro), y dióxido de titanio.

Las formulaciones de liberación modificada de la presente invención se pueden preparar por mezcla, granulación acuosa, cribado, secado, compresión de la tableta y pasos de película de recubrimiento, todos los cuales son bien conocidos 10 en la técnica.

Por ejemplo, las formulaciones de liberación modificada se preparan mezclando AFQ056, diluyente, aglutinante y disgregante en un Mezclador Granulador de Alto rendimiento durante aproximadamente 5 minutos. El agua purificada se añade durante el mezclado y la mezcla es amasada en un granulador 15 de alto cizallamiento. El granulado se pasa entonces a través de un tamiz usando un molino de cribado y se seca en un secador de lecho fluido.

Después del secado, el granulado se mezcla con un diluyente, un agente de liberación modificada y un deslizante, seguido por tamizado consecutivo utilizando un molino de cribado y mezclando en un mezclador de difusión (de caída). Un 20 lubricante se tamiza y después se añade a la mezcla desde el mezclador de difusión. La composición se forma entonces por la mezcla final.

Los gránulos resultantes de la composición pueden tener un diámetro desde unos pocos micrómetros a unos pocos cientos de micras; por ejemplo, diámetros de como mucho aproximadamente 450 micras, por ejemplo, de 20 a 450 micras, 25 preferiblemente de 50-200 μm , lo más preferiblemente, de 100-200 μm .

Se prefiere una distribución estrecha de tamaño de partícula. Por ejemplo, una distribución de tamaño de partícula preferido es $x_{10} \leq 50 \mu\text{m}$, $x_{50} \leq \mu\text{m}$ de 100-

150 y $x_{90} \leq 200 - 450 \mu\text{m}$, es decir, 10% de las partículas son más pequeñas que 50 μm , 50% de las partículas son más pequeñas que 150 μm , y 90% de las partículas son más pequeñas que 450 μm .

5 La mezcla se comprime en núcleos de comprimidos utilizando una prensa de comprimidos rotatoria. Una mezcla de revestimiento en agua purificada se dispersa y los núcleos de los comprimidos son recubiertos con una película bombos de recubrimiento con sistema de recubrimiento perforado.

10 Preferiblemente, las formulaciones de liberación modificada se preparan mezclando AFQ056, lactosa monohidratada, hipromelosa (tipo 2208) y glicolato sódico de almidón en un granulador de alto cizallamiento durante aproximadamente 5 minutos. El agua purificada se añade durante el mezclado y la mezcla es amasada en un granulador de alto cizallamiento. El granulado se pasa entonces a través de un tamiz usando un molino de cribado y se seca en un secador de lecho fluido.

15 Después del secado, el granulado se mezcla con hipromelosa (tipo 2208), lactosa monohidratada y dióxido de silicio coloidal seguido de tamizado consecutivo utilizando un molino de cribado y mezclando en un mezclador de difusión (de caída). El estearato de magnesio se tamiza y después se añade a la mezcla desde el mezclador de difusión. La composición se forma con un mezclado final. La mezcla se comprime en núcleos de comprimidos utilizando una prensa de
20 comprimidos rotatoria. Una mezcla de revestimiento en agua purificada se dispersa y los núcleos de los comprimidos son recubiertos con una película en bombos de recubrimiento con sistema perforado de recubrimiento.

25 Las formulaciones de liberación modificada de la presente invención son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (PD) y cantidades eficaces de tales formulaciones deben administrarse a dichos pacientes.

Las frases "cantidad eficaz", "cantidad efectiva" o "cantidades eficaces" describen concentraciones o cantidades de la sustancia fármaco de acuerdo con la

presente invención, que se puede usar para producir un cambio favorable en las complicaciones motoras inducidas por L-dopa tales como discinesias (DIL). La(s) cantidad(es) eficaz(ces) diaria(s) total(es) se puede administrar en dosis divididas (por ejemplo, múltiples cápsulas o comprimidos).

5 Preferiblemente, la cantidad eficaz diaria total se entrega en una forma de dosificación única (por ejemplo, un comprimido), que en total, proporciona una cantidad eficaz de AFQ056. Por lo tanto, los productos farmacéuticos de la presente invención se pueden administrar varias veces al día, dos veces al día (bid) o una vez al día (OD). Una dosis una vez al día es preferible, ya que puede conducir a un
10 mayor cumplimiento del paciente.

 De acuerdo con la presente invención, una sola forma de dosificación de la formulación de liberación modificada de la presente invención proporciona AFQ056 en una cantidad de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg. Preferiblemente, una sola forma de dosificación de la formulación de liberación
15 modificada de la presente invención proporciona AFQ056 en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg.

 Los productos farmacéuticos de la presente invención se pueden usar para tratar trastornos del sistema nervioso mediados en su totalidad o en parte por mGluR5. Tales trastornos incluyen la discinesia la enfermedad de Parkinson
20 inducida por L-dopa, síndrome X frágil (síndrome de Martin-Bell), discinesia en el síndrome X frágil, trastornos obsesivos compulsivos, autismo, cistitis aguda, enfermedades degenerativas, traumáticas y crónicos del sistema nervioso, tales como la enfermedad de Parkinson , demencia senil, enfermedad de Alzheimer, la corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple,
25 enfermedades psiquiátricas tales como la esquizofrenia y la ansiedad, depresión, dolor, comezón y drogas de abuso, por ejemplo alcohol, trastornos de abuso de cocaína y de uso de nicotina.

Los productos farmacéuticos de la presente invención se pueden usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson disquinesia inducida por L-dopa, el síndrome de X frágil (síndrome de Martin-Bell), discinesia en el síndrome de X frágil, trastornos obsesivos compulsivos, autismo, cistitis aguda, y para el tratamiento, prevención o retraso de la progresión de los procesos degenerativos, agudos, traumáticos y crónicos del sistema nervioso, tales como la enfermedad de Parkinson, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, enfermedades psiquiátricas tales como la esquizofrenia y la ansiedad, la depresión, el dolor, la picazón y el drogas de abuso tales como trastornos por consumo de alcohol, el abuso de nicotina y la cocaína.

En una realización preferida, los productos farmacéuticos de la presente invención se utilizan para tratar la discinesia de la enfermedad de Parkinson inducida por Levodopa (PD-LID).

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención, los cuales no están destinados en modo alguno a limitar el alcance de la misma.

EJEMPLO 1

Se elaboraron ls siguientes formulaciones (composiciones de los núcleos de la tableta) de AFQ056:

Tabla 1

	IR-Caps	Forma A	Forma B	Forma C
	[mg/dosis]	[mg/dosis]	[mg/dosis]	[mg/dosis]
AFQ056	100.00	100.00	100.00	99.00

Lactosa monohidratada	100.00	22.00	22.00	21.78
Celulosa Microcristalina	20.00	-	-	-
Glicolato sódico de almidón	16.25	12.50	12.50	12.375
Hipromelosa	10.00	42.80	69.50	71.775
Dióxido de sílicio coloidal	1.25	0.90	1.00	0.99
Estearato de magnesio	2.50	1.80	2.00	1.98
Total	250.00	180.00	207.00	207.00

	IR-Caps	Forma A	Forma B	Forma C
	[%]	[%]	[%]	[%]
AFQ056	40.00	55.56	48.31	47.62
Hipromelosa	4.00	23.78	33.57	34.52
Lactosa monohidratada	40.00	12.22	10.63	10.48
Celulosa Microcristalina	8.40	-	-	-
Glicolato sódico de almidón	6.50	6.94	6.04	5.95
Estearato de magnesio	1.00	1.00	0.97	0.95
Dióxido de sílicio coloidal	0.50	0.50	0.48	0.48

5

Ya que las formulaciones orales anteriores han mostrado un aumento en la exposición en la ingesta concomitante de una comida alta en grasas, en la medida en que ha resultado ser dependiente de la formulación, este estudio está diseñado para evaluar el efecto de los alimentos (mediante la administración de un desayuno alto en grasas) en el PK de las formas de liberación modificada.

10

El efecto de un desayuno alto en grasas sobre la farmacocinética y la biodisponibilidad relativa de tres formulaciones de liberación prolongadas de

AFQ056 en una dosis única de 100 mg (con referencia a la PK en estado de ayuno) se evaluó. Además, la tolerabilidad de tres formulaciones de liberación prolongada diferentes de AFQ056 a una dosis única de 100 mg en condiciones de ayuno y de alimentación fue puesta a prueba

5 Un ensayo abierto, aleatorizado, con cinco períodos y un estudio cruzado de siete tratamientos en sujetos sanos se llevó a cabo. Un total de cuarenta y cinco (45) sujetos están inscritos para obtener datos sobre al menos 30 participantes. Cada sujeto recibe un total de 5 dosis únicas de AFQ056; tres dosis en ayunas y dos dosis en condiciones de alimentación.

10 El estudio consiste en un periodo de selección (hasta 27 días), 5 períodos de referencia, 4 periodos de limpieza de 7-2 días inclusive. 5 períodos de tratamiento seguidos de un estudio de evaluación de terminación de 5-10 días (inclusive) después de la última administración del fármaco.

15 Los sujetos que cumplan con los criterios de elegibilidad en el proceso de detección son admitidos en las evaluaciones de línea de base para el período de tratamiento 1. Los sujetos son admitidos en el sitio de estudio por lo menos 12 horas antes de la dosificación en cada período para las evaluaciones iniciales. Todos los resultados de la evaluación de seguridad de línea de base deben estar disponibles antes de la dosificación. Después de un ayuno nocturno, los sujetos se asignaron al
20 azar a una de las secuencias de tratamiento (Tabla 2).

- Tratamiento 1: AFQ056 100 mg Forma-A. estado de ayuno
- Tratamiento 2: AFQ056 100 mg Forma-A, estado de alimentación
- Tratamiento 3: AFQ056 100 mg Forma-B. estado de ayuno
- Tratamiento 4: AFQ056 100 mg Forma-B. estado de alimentación
- 25 · Tratamiento 5: AFQ056 99 mg Forma-C. estado de ayuno
- Tratamiento 6: AFQ056 99 mg Form-C, estado de alimentación
- Tratamiento 7: AFQ056 50 mg Cápsula, estado de ayuno

Tabla 2 Tratamiento secuencia, periodo

Secuencia	Periodo 1	Período 2	Período 3	Período 4	Período 5
1	1	2	3	4	7
2	2	3	4	1	7
3	3	4	7	1	2
4	4	7	1	2	3
5	7	1	2	3	4
Secuencia					
6	1	2	5	6	7
7	2	5	6	7	1
8	5	6	7	1	2
3	3	4	7	1	2
4	4	7	1	2	3
9	6	7	1	2	5
10	7	1	2	5	6
Secuencia					
11	3	4	5	6	7
12	4	5	6	7	3
13	5	6	7	3	4
14	6	7	3	4	5
15	7	3	4	5	6

Después de cada dosis única de AFQ056, las evaluaciones farmacocinéticas se hacen hasta 72 h después de la dosis. Un período de lavado de 7 ± 2 días inclusivo separa cada período de tratamiento. El período de lavado se calcula entre la dosis con la dosis y la línea de base del período posterior puede solaparse con el 5° día después de la dosificación.

La duración total del estudio de cada sujeto tiene una duración mínima de 53 días y un máximo de 70 días a partir del proceso de detección hasta la terminación del estudio. Los sujetos son tratados durante aproximadamente 20 días en total (4 días por cada período) para todas las secuencias.

El estudio tiene un diseño de 5-secuencias x 5-periodos de clasificación abierta 3-latino que es adecuado para comparar la farmacocinética incluyendo la biodisponibilidad relativa de tres formulaciones de liberación modificada de AFQ056. La formulación de liberación inmediata en cápsula (tamaño O, IR) se utiliza
5 como una referencia para permitir comparaciones con los datos obtenidos en los ensayos realizados previamente. Este diseño del estudio permite comparar el perfil farmacocinético de AFQ056 entre tres formulaciones de liberación modificada (MR) relativas a la formulación IR en condiciones de ayuno, y permite evaluar el efecto de los alimentos sobre la farmacocinética de las tres formas de RM. El diseño
10 cuadrados latinos fue seleccionado, ya que ofrece la máxima precisión de la comparación entre los diferentes tratamientos con el número mínimo de sujetos de estudio. El diseño cruzado permite la investigación de las cinco condiciones de tratamiento dentro de cada sujeto y se utiliza para dar cuenta de la variabilidad interindividual. Un período de lavado de al menos 5 días asegura el lavado completo
15 de AFQ056 basado en una vida media de 7 a 17 horas para dosis de 50 mg y de 100 mg. Un muestreo post dosis de 72 horas se considera suficiente para la caracterización de los perfiles farmacocinéticos de todas las formulaciones, incluidas las formas de RM (liberación modificada).

Las comparaciones del perfil concentración-tiempo para las condiciones de
20 ayuno y alimentación para todas las formulaciones se proporcionan en la Figura 9.

La desviación estándar (SD) del perfil promedio de concentración-tiempo en plasma de las formulaciones seleccionadas de liberación modificada de forma B, de personas en ayuno frente a personas alimentadas, se representa en la figura 10.

Los resultados del análisis PK no compartimentales se resumen en la Tabla 3. Para
25 una mejor comparabilidad, los parámetros PK se normalizaron a la dosis en caso de ser necesario.

Tabla 3: Parámetros clave PK (promedio +/- DS) de análisis preliminares para la formulación de mercado (MF) IR y la formulación de liberación modificada (MR).

	Estado de alimentación	n	Tmax ¹⁾ [h]	Cmax/Dosis [ng/mL]	AUC0-24h/dosis [ng*h/mL]	Proporción Cmax/AUC
MR Formulación A	Ayuno	23	3.0 (2.0-6.0)	1.760 (0.754)	13.027 (4.950)	0.137 (0.33)
	Alimentación	23	4.0 (1.5-10.0)	3.437 (1.777)	17.612 (9.919)	0.206 (0.054)
MR Formulación B	Ayuno	21	4.0 (1.5-6.0)	1.076 (0.456)	12.165 (5.766)	0.092 (0.023)
	Alimentación	21	6.0 (2.0-24.0)	2.555 (1.067)	16.070 (7.418)	0.168 (0.051)
MR Formulación	Ayuno	21	3.0 (2.0-8.0)	0.926 (0.281)	12.828 (6.989)	0.083 (0.036)
	Alimentación	22	4.0 (2.0-8.0)	2.570 (0.868)	17.595 (7.600)	0.158 (0.047)
IR Capsula	Ayuno	33	1.0 (0.5-6.0)	2.955 (1.340)	14.071 (6.956)	0.221 (0.070)
1) valores de Tmax son medios (rango)						

- 5 Los resultados indican que las formas de liberación modificada (MR) muestran una disminución de la Cmax (Tmax a) con muy poca pérdida de AUC. Las proporciones Cmax AUC son favorables para todas las formas de liberación modificada sobre la forma de liberación intermedia (IR) con la mejor relación en las formas B y C. Todas las formas de MR tienen un efecto positivo en estado de
- 10 alimentación con un aumento de la Cmax en comparación con el estado de ayuno.

EJEMPLO 2

El núcleo del comprimido se formula usando excipientes comunes para tales formas de dosificación farmacéuticas. La liberación de la sustancia fármaco desde el núcleo del comprimido se produce a través de un mecanismo de erosión y difusión, y es controlado por el contenido de hipromelosa (tipo 2.208) del producto formulado. Un estudio farmacocinético se realiza usando diferentes formulaciones de comprimido de 100 mg de liberación modificada con el fin de evaluar el impacto de retrasar la liberación del ingrediente activo.

La misma proporción de excipientes en el núcleo del comprimido de 100 mg se utiliza para crear las concentraciones de la dosis adicional. Las concentraciones de dosis más bajas, por ejemplo, 25 mg, 50 mg y 75 mg de lactosa monohidratada se utilizan como compensación por la sustancia farmacéutica a fin de mantener el peso y el tamaño de la tableta. Los núcleos de los comprimidos de la dosis con concentraciones de menos de o igual a 100 mg son comprimidos en tabletas redondas que poseen un diámetro de 8 mm.

Para las concentraciones de la dosis más altas, por ejemplo 150 mg, 200 mg y 250 mg, el peso y el tamaño de la tableta se incrementan. El mismo principio de formulación se aplica es decir, utilizando lactosa monohidratada como compensación por sustancia fármaco. Los núcleos de los comprimidos de concentraciones de la dosis de más de 100 mg se comprimen a tabletas redondeas que poseen un diámetro de 11 mm. La Tabla 4 resume la composición del núcleo de la tableta de las de la dosis a diferentes concentraciones.

Tabla 4 Composición general de los núcleos de las tabletas MR FCT de AFQ056

Ingrediente	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg	250 mg
AFQ056	25.00	50.00	100.00	150.00	200.00	250.00
Lactosa monohidratada	96.30	71.20	22.00	152.00	100.50	55.00

Glicolato sódico de almidón	3.13	6.25	12.50	18.75	25.00	31.25
Hipromelosa	79.48	76.36	69.5	120.75	115.90	105.25
Estearato de magnesio	2.00	2.00	2.00	4.50	4.40	4.50
Dióxido de sílice coloidal	1.00	1.00	1.00	2.00	2.20	2.00
Peso del núcleo de la tableta	206.9	206.8	207.0	448.0	448.0	448.0

La disolución de tabletas de liberación modificada recubiertas con una película de AFQ056 se produce a través de un mecanismo de erosión y difusión, con un tiempo de liberación objetivo de aproximadamente 6 a 7 horas para > 80% del ingrediente activo (Tabla 5). El método de disolución utiliza aparato de disolución 2 (paleta) a 100 rpm con 900 ml de agua + 0,5% LDAO. Perfiles de disolución comparativos de tabletas de liberación modificada recubiertas con película de AFQ056 se proporcionan en la Figura 8.

10

Tabla 5 Resultados de la disolución para tabletas cubiertas de AFQ058 MR

Cantidad (%) de AFQ056 liberada en:					
Concentración/Lote No	60 min	180 min	240 min	360 min	420 min
25 mg/ X 217 0911	13.9	51.4	67.3	90.1	95.6
50 mg/ X 218 0911	19.1	59.4	75.9	94.6	98.6
100 mg/ X 220 0911	16.1	58.2	73.8	95.3	98.6
150 mg/ X 221 0911	20.4	651.1	76.5	95.2	98.1

200 mg/ X 266 111	20.0	57.4	71.5	90.8	95.4
-------------------	------	------	------	------	------

EJEMPLO 3

La distribución de tamaño de partícula es un factor importante en la disolución de las formas de liberación modificada de la presente invención. Los siguientes experimentos se llevan a cabo a fin de determinar cómo el tamaño de la partícula tiene efectos en la disolución en diversos puntos en el tiempo.

La figura 11 representa gráficamente el porcentaje de AFQ056 disuelto después de 45 minutos en comparación con el tamaño de partícula en x90. Como puede discernirse a partir de la figura, la distribución de tamaño de partícula es un factor clave en la velocidad de disolución y por lo tanto en el rendimiento de la Forma MR. La sustancia de fármaco tiene una distribución de tamaño de partícula de x10 $\leq 50 \mu\text{m}$, x50 $\leq 100 \mu\text{m}$ y x90 $\leq 200 \mu\text{m}$.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de liberación modificada estable que comprende ester metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hidroxi-4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico en forma de base libre como ingrediente farmacéutico activo y un agente de liberación modificada, tal que el ingrediente farmacéutico activo se libere de la formulación de una manera controlada durante un período de 6 horas, o durante un período de 7 horas, de modo que al menos el 80% del ingrediente farmacéutico activo haya sido liberado al final de este periodo.
2. La formulación de liberación modificada según la reivindicación 1 que tiene las siguientes características de liberación en agua: aproximadamente 14% a aproximadamente 20% después de 60 minutos; alrededor del 51% a aproximadamente el 61% después de 180 minutos; aproximadamente 67% a aproximadamente 77% después de 240 minutos; aproximadamente 90% a aproximadamente 95% después de 360 minutos; y aproximadamente 95% a aproximadamente 99% después de 420 minutos. Las características de liberación antes mencionados se obtienen mediante el uso de equipos de velocidad de disolución estándar (por ejemplo, de paletas de acuerdo al ejemplo dado: USP) a 100 rpm con 900 ml de agua + 0,5% LDAO.
3. La formulación de liberación modificada según la reivindicación 1 o 2, donde el agente de liberación modificada es hidroxipropilmetilcelulosa.
4. La formulación de liberación modificada según la reivindicación 3 en el que la sustancia fármaco tiene una distribución de tamaño de partícula de $x_{10} \leq 50 \mu\text{m}$, $x_{50} \leq 100 \mu\text{m}$ y $x_{90} \leq 200 \mu\text{m}$.

5. La formulación de liberación modificada según la reivindicación 4 que exhibe una velocidad similar o disminuida de liberación en medio que contiene etanol en comparación con un medio acuoso con 0,5% LDAO.
- 5 6. La formulación de liberación modificada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un revestimiento.
7. La formulación de liberación modificada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en forma de una dosificación unitaria única que
10 comprende aproximadamente de 25 mg a aproximadamente 250 mg ester metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hidroxi-4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico en forma de base libre, a unos 69 mg a aproximadamente 135 mg hipromelosa (tipo 2208 caracterizado por viscosidades entre aproximadamente 80 a aproximadamente 120 cP (20 °C)), alrededor de 20
15 mg a aproximadamente 160 mg de lactosa monohidratada, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 38 mg de glicolato de almidón sódico, alrededor de 2 mg a aproximadamente 4,5 mg de estearato de magnesio y aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2,2 mg de dióxido de silicio coloidal.
- 20 8. La formulación de liberación modificada según la reivindicación 7 en la que ester metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hidroxi-4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico en forma de base libre está presente en una cantidad de alrededor de 25 - 250 mg.
- 25 9. La formulación de liberación modificada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en forma de dosificación unitaria única que

comprende igual a o menos que 100 mg de AFQ056 comprimido para tabletas redondas con un diámetro de aproximadamente 8 mm.

10. La formulación de liberación modificada según las reivindicaciones 1 -8 en forma de dosificación unitaria que comprenden más de 100 mg de AFQ056 comprimido en tabletas redondas con un diámetro de aproximadamente 11 mm.

11. Un procedimiento para la producción de una formulación de liberación modificada según la reivindicación 1, que comprende

(i) mezclar AFQ056 con diluyente, aglutinante y disgregante en un granulador de alto cizallamiento

(ii) la adición de agua purificada bajo mezcla

(iii) amasar la mezcla en un granulador de alta cizalla

(iv) hacer pasar el granulado a través de un tamiz utilizando un molino de cribado

(v) secar el granulado en un secador de lecho fluido

(vi) mezclar el granulado seco con un agente de liberación modificada, diluyente y deslizante seguido por tamizado consecutivo utilizando molino de cribado y mezclando en un mezclador de difusión

(vii) tamizar un lubricante y añadir a la mezcla desde el mezclador de difusión

(viii) la formación de la composición

12. La formulación de liberación modificada según las reivindicaciones de la 1 - 10 para el uso en el tratamiento de la enfermedad de disquinesia de la enfermedad de Parkinson inducida por L-dopa, el síndrome X frágil (síndrome de Martin-Bell), discinesia en el síndrome de X frágil, trastornos obsesivos

compulsivos, el autismo, la cistitis aguda, y para el tratamiento, la prevención o retraso de la progresión de los procesos degenerativos agudos, traumáticos y crónicos del sistema nervioso, tales como la enfermedad de Parkinson, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, enfermedades psiquiátricas tales como la esquizofrenia y la ansiedad, la depresión, el dolor, la picazón y drogas de abuso como el alcohol y el abuso de nicotina y trastornos por consumo de cocaína.

RESUMEN

Son proporcionados productos de fármaco en la forma de formulaciones de liberación modificada que comprenden la sustancia farmacológica ester metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hidroxi-4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico (AFQ056), así como procedimientos para preparar tales medicamentos. Los productos farmacéuticos son útiles en el tratamiento de pacientes con la enfermedad de Parkinson y que exhiben discinesia inducida por L-dopa.

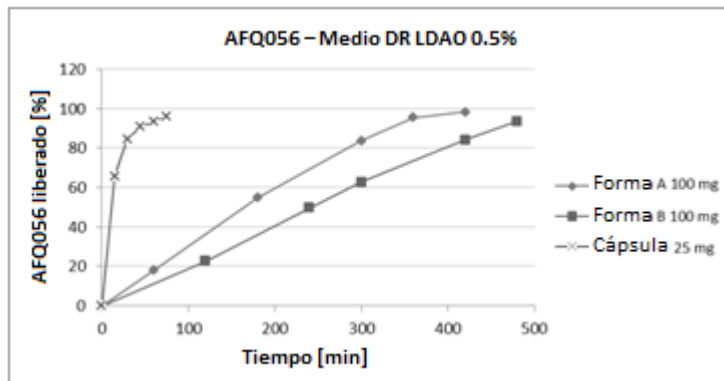
10

15

20

Figura 1

Perfil de Disolución



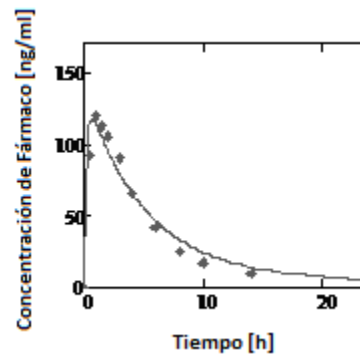
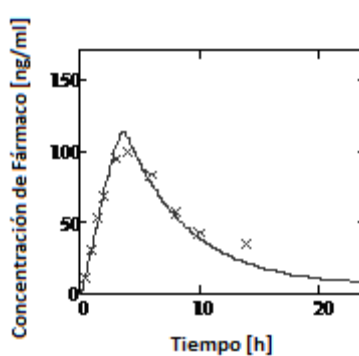
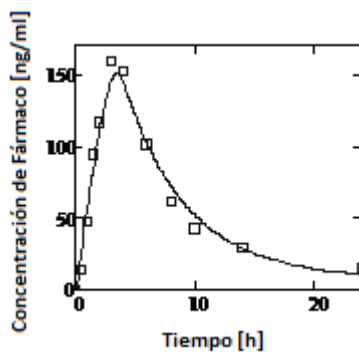
Correlación In vitro-In vivo (IVIVC): Modelo PK mecanístico

5

Forma A 100 mg

Forma B 100 mg

Cápsula 50 mg

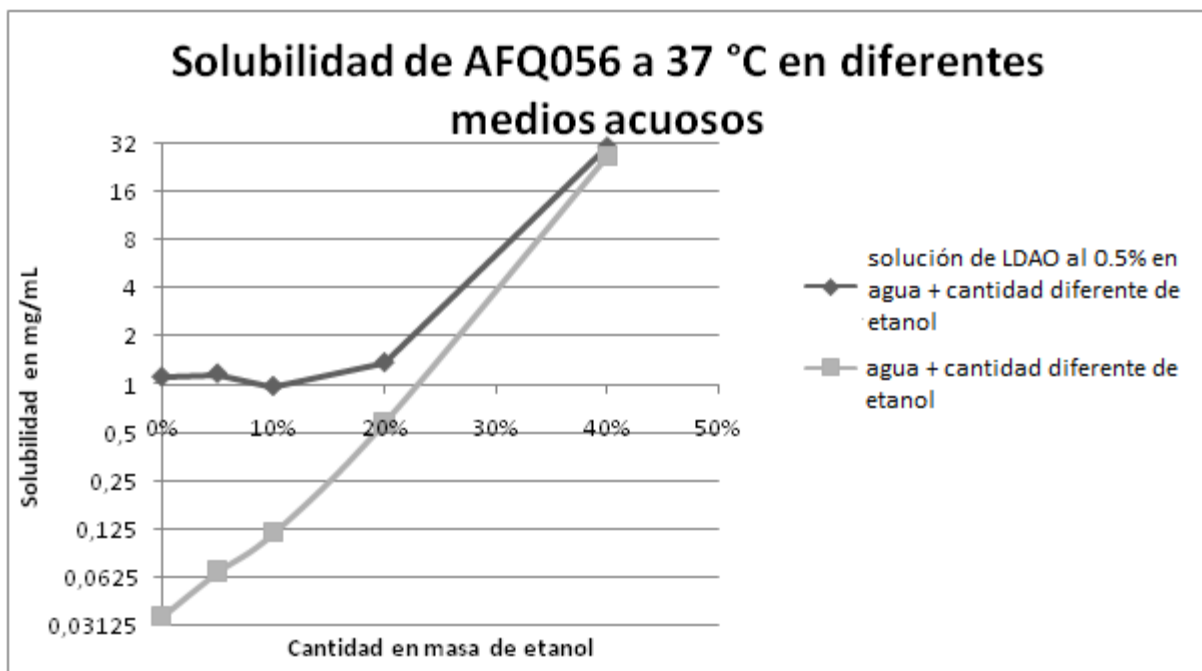


Concentración plasmática calculada (símbolos) versus observada (líneas)

Parámetros PK:

	AUC _{48h} [h*ng/mL] (observado)	C _{max} [ng/mL] (observado)
Forma A 100 mg	1440 (1438)	145.2 (159.3)
Forma B 100 mg	1046 (1317)	109.3 (99.5)
Cápsula 50 mg	865 (745)	115.9 (119.7)

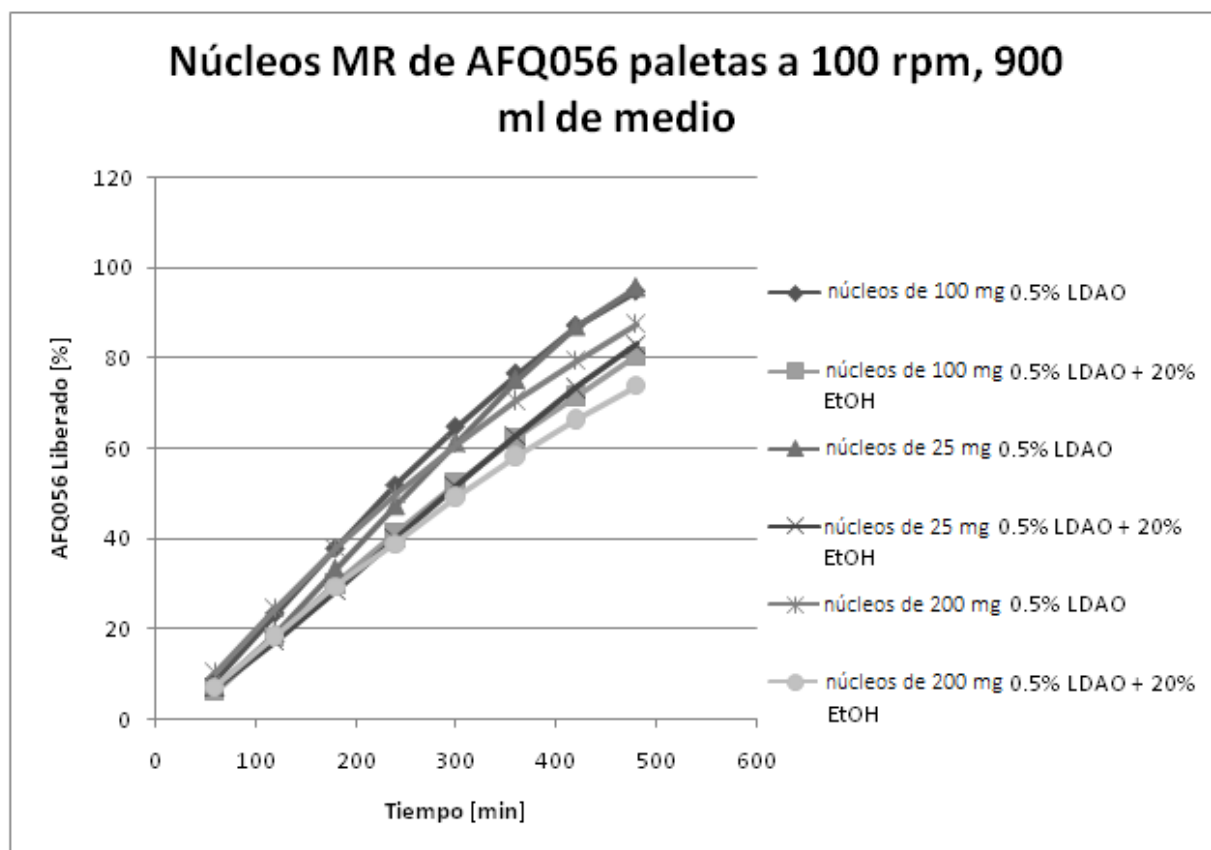
Figura 2



LDAO (N-óxido de Laurildimetilamina) al 0.5% es el medio para evaluar la tasa de disolución, aumentar los niveles de etanol lleva a un aumento continuo de la solubilidad de AFQ056 en una solución acuosa de LDAO al 0.5%

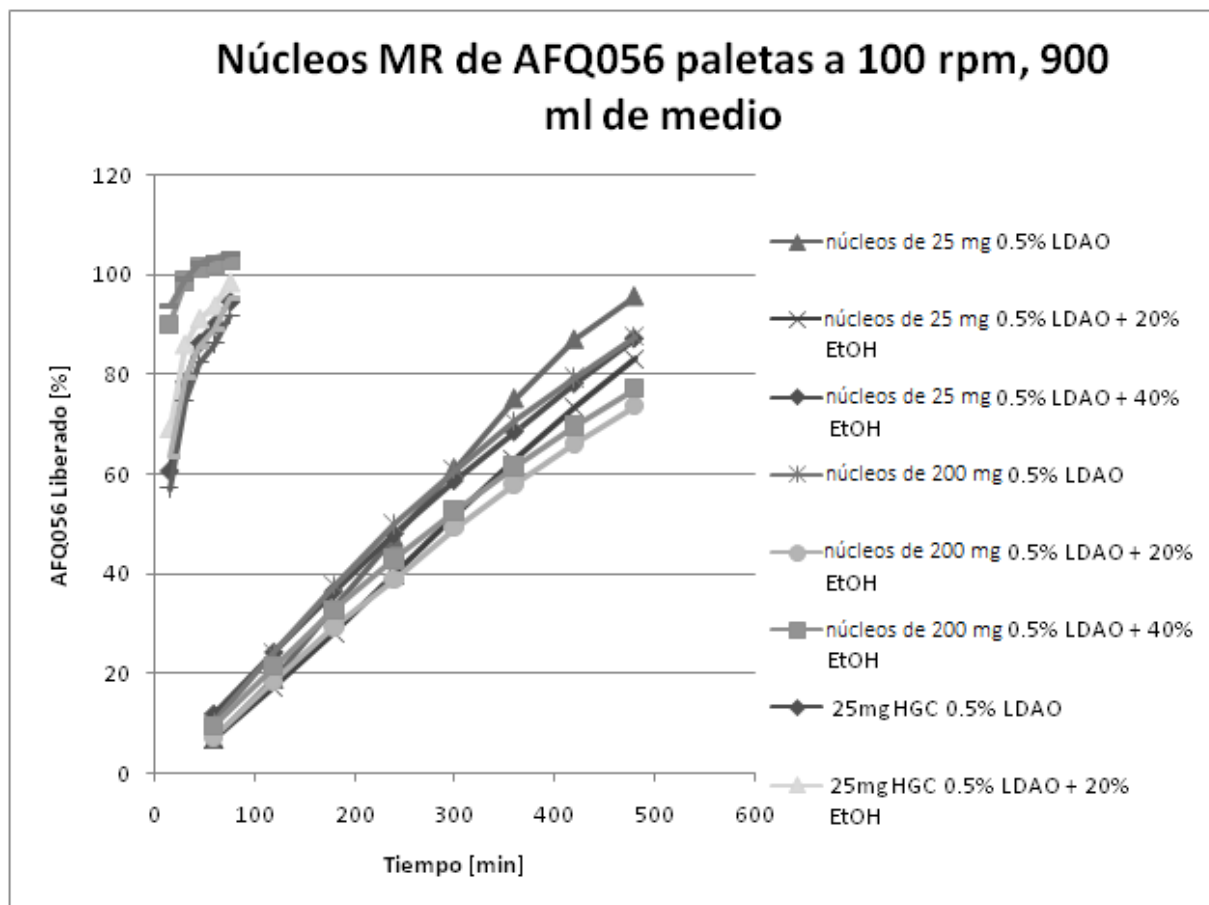
- Hasta 20% de etanol, la solubilidad de AFQ056 se mantiene comparable
- En presencia de 40% de etanol la solubilidad con/sin LDAO está dominada por la presencia de etanol

Figura 3



Quando se evaluó con un método de velocidad de disolución biorrelevante, todas las potencias de dosis de liberación modificada mostraron de manera consistente una velocidad de disolución inferior en presencia de 20% de etanol. A partir de las solubilidades, se podría esperar la misma velocidad de disolución.

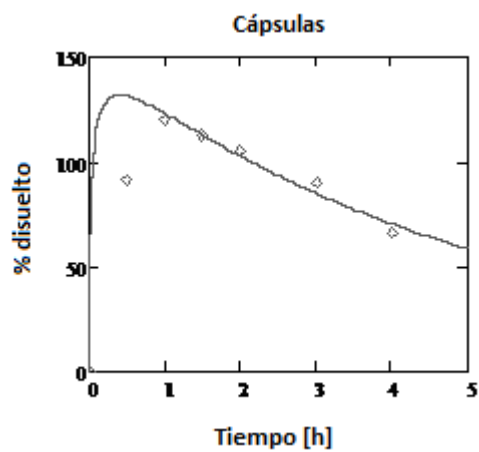
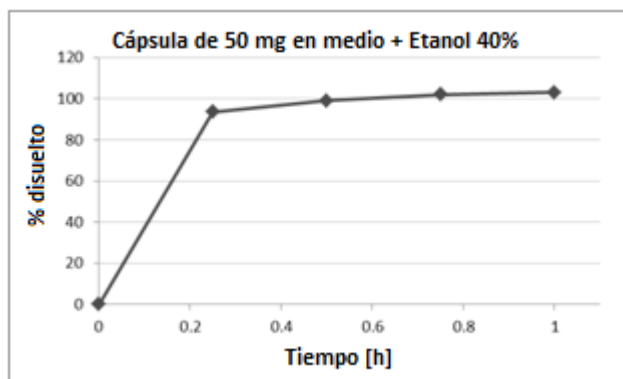
Figura 4



Cuando se evaluó con un método de velocidad de disolución biorrelevante, las potencias de as
 5 dosis de liberación inmediata (IR) muestran una tendencia consistente a una mayor velocidad de
 disolución en presencia de etanol al 20% y 40% lo cual es esperado. No obstante, las formas de
 liberación inmediata (IR) independientemente de su potencia se disuelven de una manera similar
 o a una velocidad inferior en presencia de etanol. Incluso en presencia de 40% de etanol a pesar
 de la alta solubilidad, no se nota un aumento en la tasa de disolución.

Figura 5

Perfil de disolución: Cápsula de 50 mg de liberación inmediata (IR)



Perfil simulado de la concentración plasmática (línea) se compara con el perfil observado de la concentración plasmática de las cápsulas de 50 mg (símbolos)

	Tmax [h]	Cmax [ng/mL]	AUC _{48h} [h*ng/mL]
Cápsula de 50 mg en estudio X2167	1.0	115.9	865
simulación de PKh para la cápsula de 50 mg en medio de disolución + EtOH al 40%	0.4 (más rápido)	130.1 (mayor)	947 (mayor)

Parámetros farmacocinéticos simulados comparados con datos en humanos

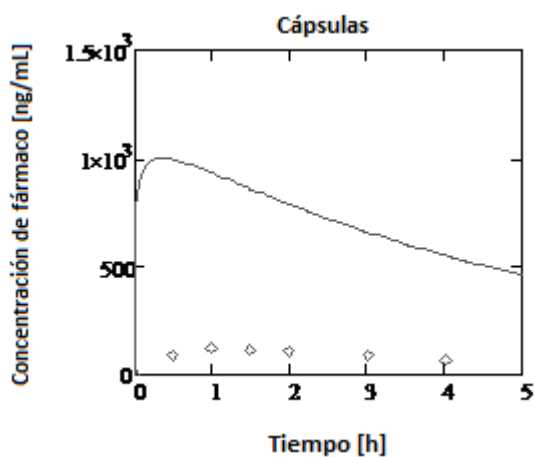
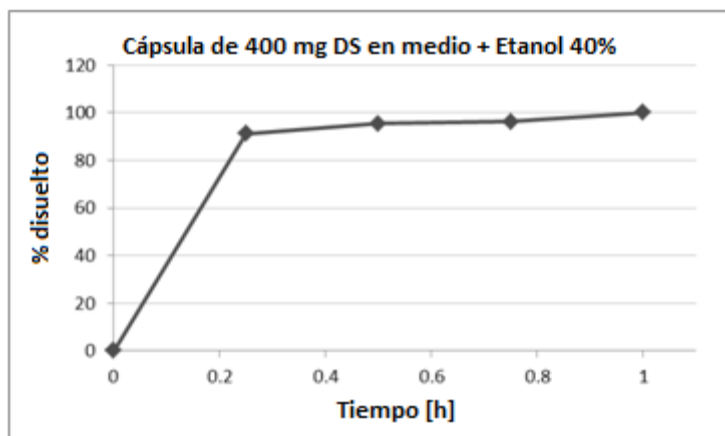
5

10

15

Figura 6

Cápsula de 400 mg de liberación inmediata (IR)

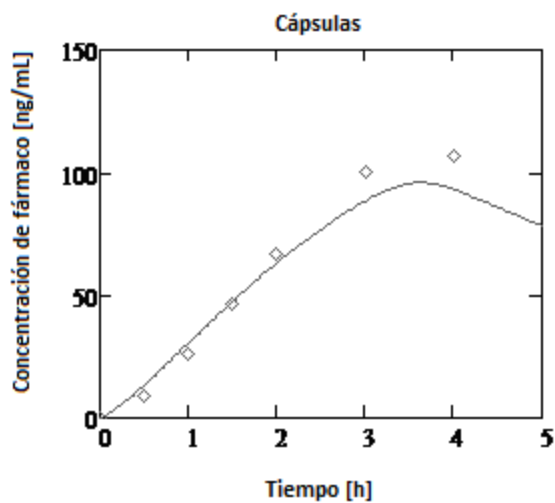
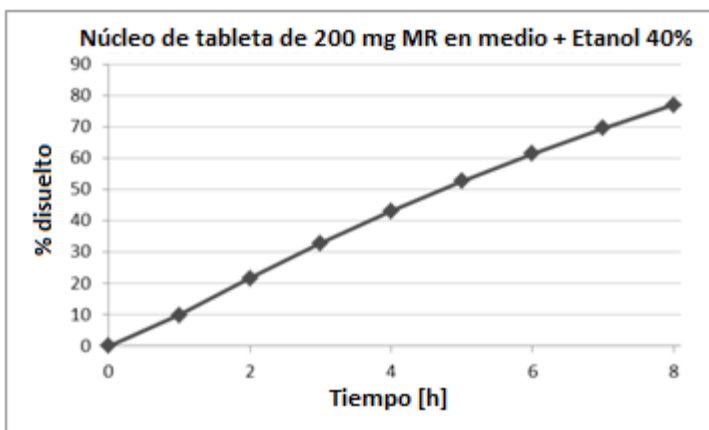


Perfil simulado de la concentración plasmática (línea) se compara con el perfil observado de la concentración plasmática de las cápsulas de 400 mg (símbolos)

	Tmax [h]	Cmax [ng/mL]	AUC _{48h} [h*ng/mL]
Cápsula de 400 mg en estudio X2101	3.48	315	1980
Simulación de PK-h para la cápsula de 50 mg en medio de disolución + EtOH al 40%	0.4 (más rápido)	997.1 (mayor)	7249 (mayor)

Figura 7

Perfil de disolución: Núcleos de Tabletas de 200 mg de liberación modificada (MR)



Perfil simulado de la concentración plasmática (línea) comparado con los datos observados de la farmacocinética de la forma B MR (símbolos)

	Tmax [h]	Cmax [ng/mL]	AUC _{48h} [h*ng/mL]
Tableta de forma B de 100 mg en estudio X2167	4.0	99.5	1046
Simulación de PK-h para la tableta de 200 mg en medio de disolución + EtOH al 40% (normalizado a 100 mg)	3.5 (casi idéntico)	95.6 (casi idéntico)	905 (menor)

Parámetros farmacocinéticos simulados comparados con datos en humanos

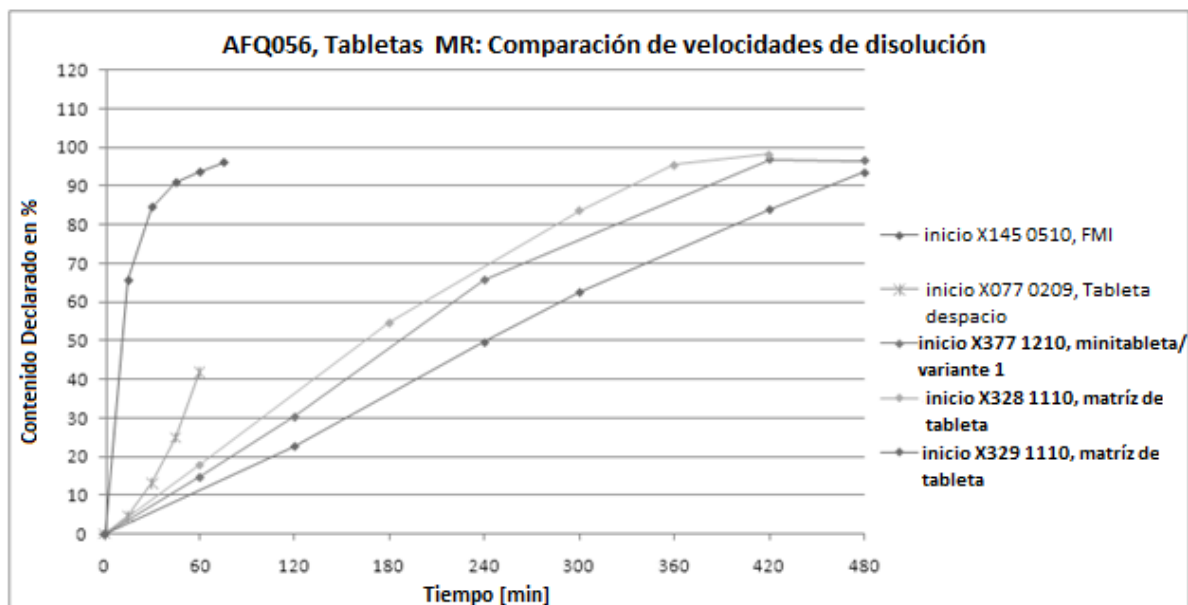
5

10

15

40

Figura 8

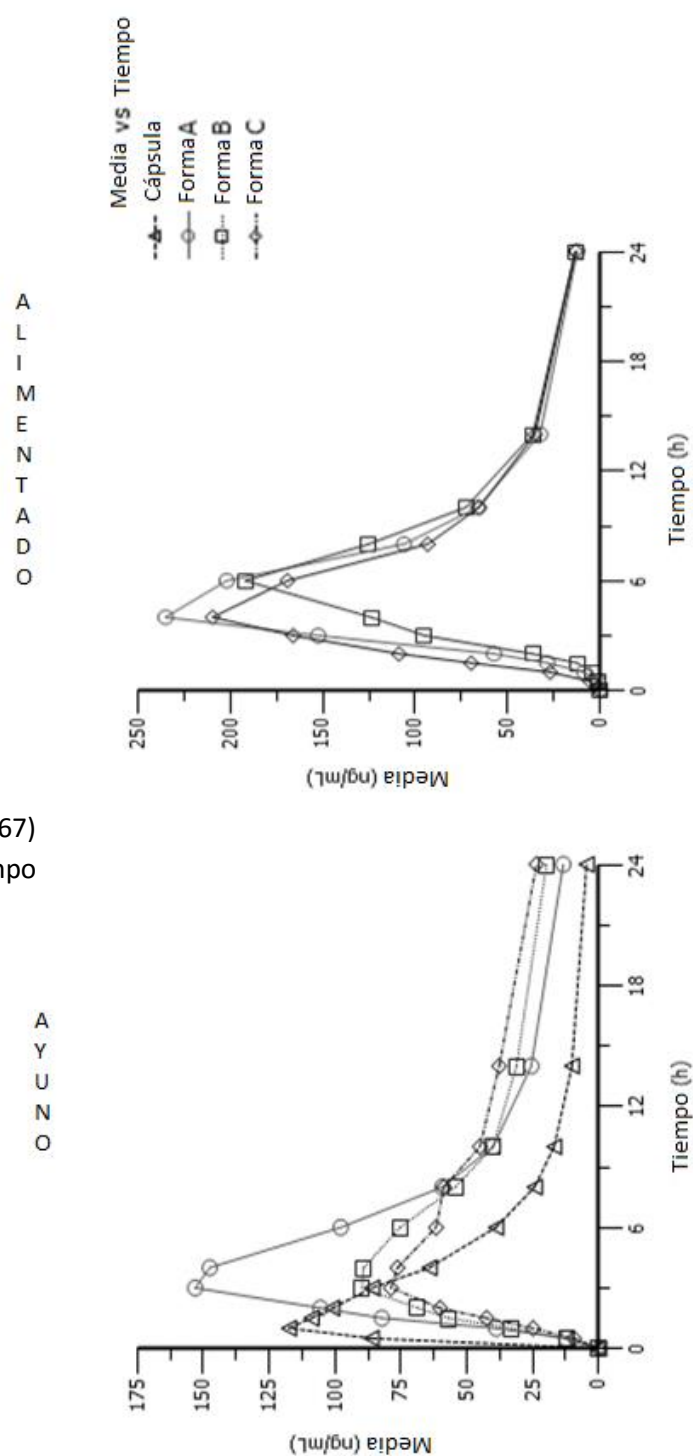


Tiempo		Contenido Declarado en %							
X145		X377 tiempo		X328 tiempo		X329 tiempo		X077 tiempo	
[min]	inicio	[min]	inicio	[min]	inicio	[min]	inicio	[min]	inicio
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	65.6	60	14.7	60	17.9	120	22.7	15	4.5
30	84.5	120	30.2	180	54.7	240	49.6	30	13.1
45	90.8	240	65.7	300	83.7	300	62.6	45	24.9
60	93.5	420	96.8	360	95.5	420	84.0	60	41.9
75	96.0	480	96.5	420	98.2	480	93.5		

Método: - paletas, 0.5% LDAO en agua, 900 ml, 100 rpm (X377, X328, X329)
 - paletas, 0.5% LDAO en agua, 900 ml, 75 rpm (X145)
 - paletas, 0.5% SDS en agua, 1000 ml, 50 rpm (X077)

5

Figura 9



Resultados PK preliminares en humanos (A2167)
concentración plasmática media en el tiempo
(SD)

Figura 10

Resultados PK

Perfil de concentración plasmática media en el tiempo (SD) de la forma B MR en ayuno versus alimentado

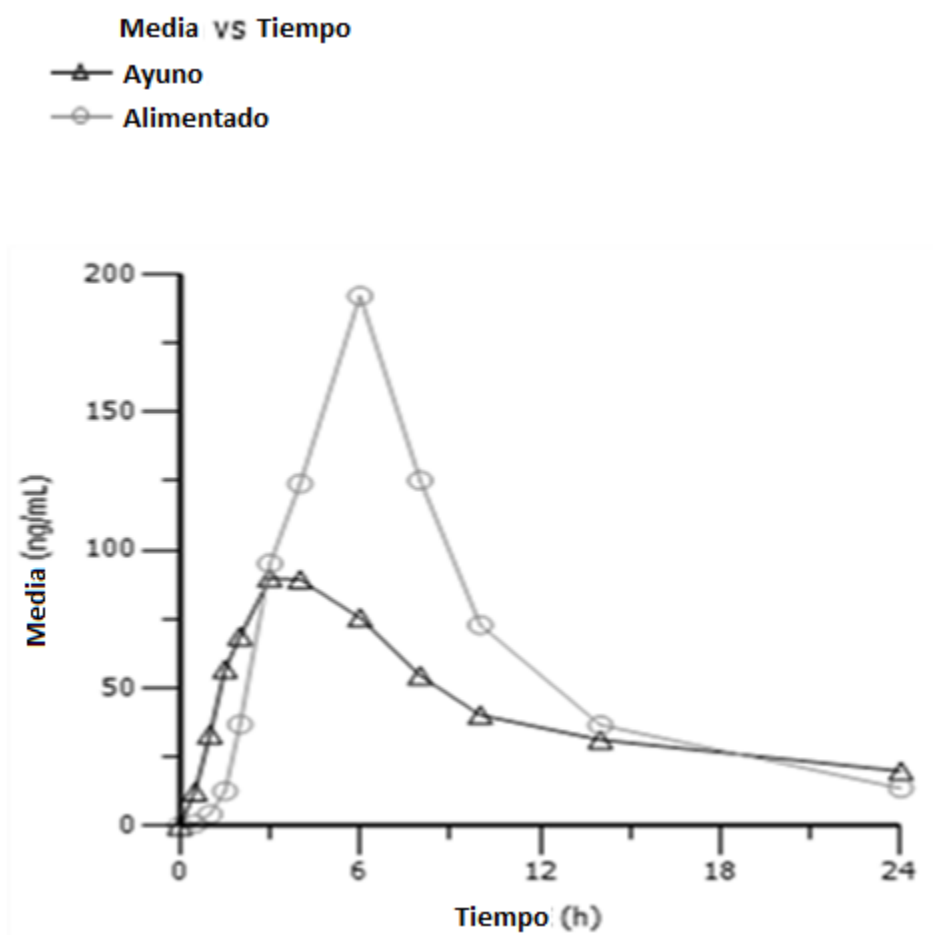
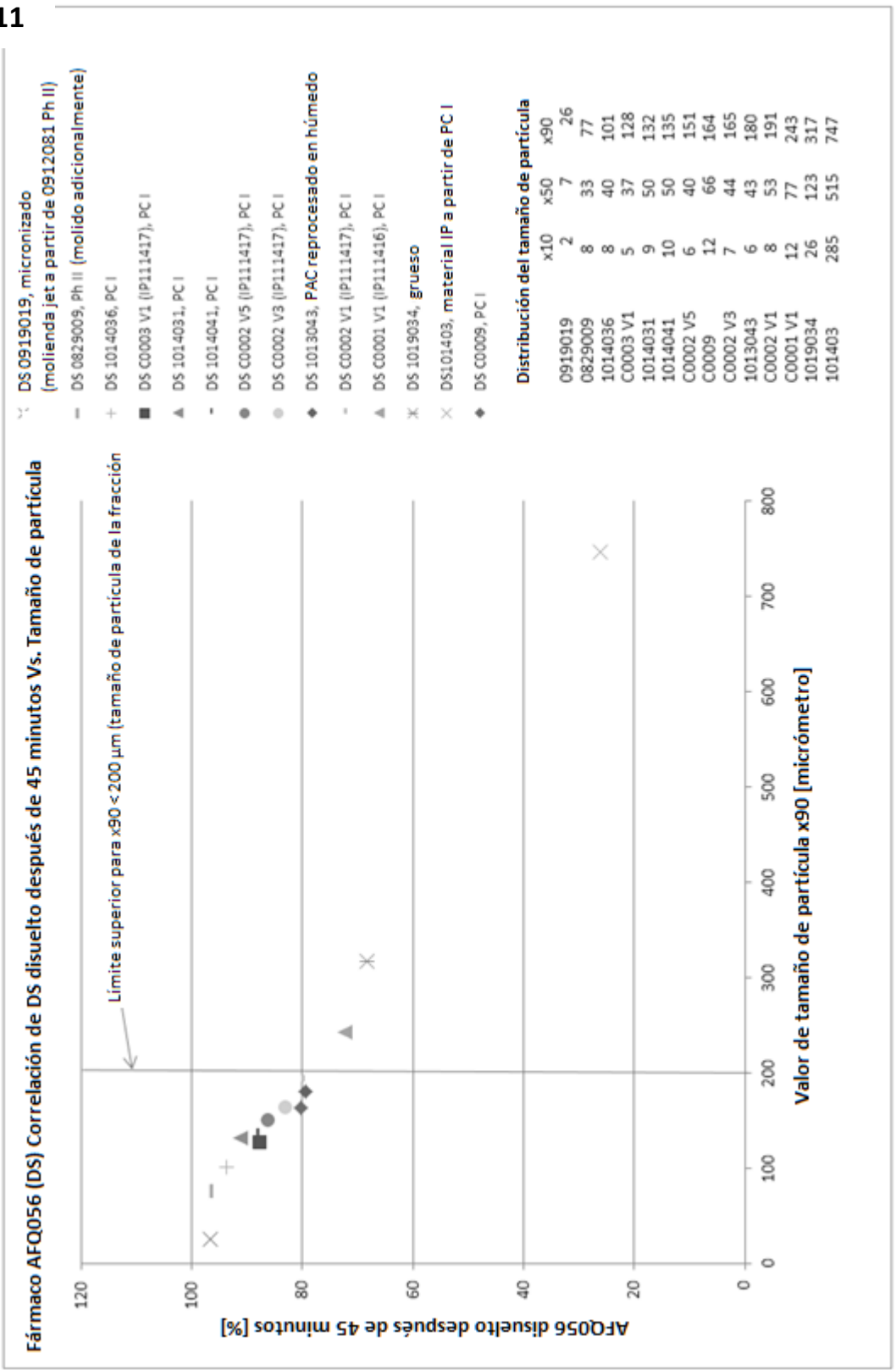


Figura 11



Distribución de tamaño de partícula

	x10	x50	x90
0919019	2	7	26
0829009	8	33	77
1014036	8	40	101
C0003 V1	5	37	128
1014031	9	50	132
1014041	10	50	135
C0002 V5	6	40	151
C0009	12	66	164
C0002 V3	7	44	165
1013043	6	43	180
C0002 V1	8	53	191
C0001 V1	12	77	243
1019034	26	123	317
101403	285	515	747



- (51) **International Patent Classification:**
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
- (21) **International Application Number:**
PCT/IB2014/062136
- (22) **International Filing Date:**
11 June 2014 (11.06.2014)
- (25) **Filing Language:** English
- (26) **Publication Language:** English
- (30) **Priority Data:**
61/834,104 12 June 2013 (12.06.2013) US
- (71) **Applicant (for all designated States except US):** **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).
- (72) **Inventors; and**
- (71) **Applicants (for US only):** **GALLI, Bruno** [CH/CH]; c/o Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **THOMA, Hubert** [DE/CH]; c/o Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **GRANDEURY, Arnaud** [FR/CH]; c/o Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **SPICKERMANN, Dirk** [DE/CH]; c/o Novartis Pharma Stein, Postfach, CH-4332 Stein (CH). **PUTZBACH, Karsten** [DE/CH]; c/o Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **MOLL, Klaus-Peter** [DE/CH]; c/o Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **UFER, Mike** [DE/CH]; c/o Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **GLANTZMANN, Jean-Marie** [FR/CH]; c/o Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **MUELLER-ZSIGMONDY, Martin** [DE/CH]; c/o Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH).
- (74) **Agent:** **ROUQUAYROL, Céline**; c/o Novartis Pharma AG, Patent Department, Forum 1, Novartis Campus, CH-4056 Basel (CH).
- (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, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Declarations under Rule 4.17:**
- *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*
- Published:**
- *with international search report (Art. 21(3))*
- *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

(54) **Title:** MODIFIED RELEASE FORMULATION

(57) **Abstract:** Drug products in the form of modified release formulations comprising the drug substance (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hydroxy-4m-tolylethynyl-octahydro-indole-1-carboxylic acid methyl ester (AFQ056), as well as processes for making such drug products are 5 provided. The drug products are useful in treating patients with Parkinson's disease and exhibiting L-dopa induced dyskinesia.



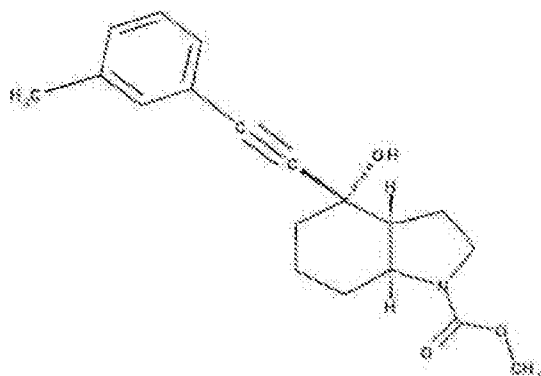
MODIFIED RELEASE FORMULATION

5

BACKGROUND OF THE INVENTION

The drug substance AFQ056 is a subtype-selective, non-competitive antagonist at the metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5). Glutamate is the main excitatory neurotransmitter in the nervous system and as such is involved in a variety of physiological and pathophysiological functions. Excessive glutamatergic transmission has been shown to play a role in both movement disorders and psychiatric conditions and the pharmacological use of glutamate receptor antagonists has shown efficacy in these indications.

The systemic chemical name for AFQ056 is (-)-(3aR,4S,7aR)-Octahydro-4-hydroxy-4-[(3-methylphenyl)ethynyl]-1H-indole-1-carboxylic acid methyl ester, and is also known as (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hydroxy-4m-tolyethynyl-octahydro-indole-1-carboxylic acid methyl ester. AFQ056 has the molecular formula $C_{19}H_{23}NO_3$ and the following structural formula:



AFQ056 drug substance is a white to practically white powder, which is hardly soluble in water but soluble in organic solvents (distribution coefficient is $\log P=4.7$). AFQ056 is a chiral molecule with 3 asymmetric carbon atoms and has a melting point of about 115°C . One single polymorph has been identified.

WO 03/047581 describes the preparation of AFQ056 and its use as a pharmaceutical, especially in the treatment of nervous system disorders including Parkinson's disease. Parkinson's disease (PD) is a degenerative movement disorder that affects approximately 100-250 cases per 100,000 individuals. Treatment with L-dopa, a precursor of dopamine, constitutes the mainstay and gold standard in the treatment of PD. One of the major problems associated with long-term L-dopa treatment is the development of L-dopa induced motor complications such as dyskinesias (LIDs).

AFQ056 has previously been formulated as a hard gelatin capsule and as a powder for oral suspension, both with immediate release (IR) properties. Results in Parkinson's disease patients administered AFQ056 demonstrate a reduction in L-dopa induced dyskinesias without inducing any clinically or statistically significant worsening of the underlying Parkinsonian motor symptoms. The most frequent adverse events observed in patients are in the nervous system and psychiatric system organ class, including dizziness, dyskinesia, nausea, fatigue, and hallucinations. Results also revealed that a significant proportion of patients did not achieve and maintain the target dose throughout the study, presumably due to tolerability issues such as dizziness. The IR formulation used in these studies required twice-daily dosing.

Advantages of modified release formulations are the prolonged blood plasma levels of drug compared to an immediate release formulation. Modified release formulations usually contain more of the drug than the single dose administered in an immediate release dose form. If the formulation releases the drug at a rate that is faster than the intended controlled release rate (often referred to as dose dumping), there is a risk of overdosing with potential severe consequences for the patient.

An additional safety concern can occur where the drug may interact with alcohol (ethanol) and lead to changes in the pharmacokinetic pattern. Oral formulations are often taken with a commonly available beverage such as water, carbonated beverage etc. or occasionally with an alcohol-containing (ethanol-containing) beverage. Dose dumping needs to be prevented also when the patient consumes alcoholic beverages hours after ingestion of the modified release formulation. Dose dumping needs to be prevented also when patients desire to abuse a drug due to its inherent side effects, like hallucinations etc.

US 2003/0118641 relates to abuse-resistant sustained release opioid formulations using an ionic exchange resin. WO 2008/086804 describes the preparation of pharmaceutical compositions comprising polyglycols that mitigate the risk of alcohol induced dose dumping and that reduce the risk of drug abuse. US 2008/0085305 refers to robust sustained release formulations based on hydrophilic gums that resist dose dumping when ingested with alcohol. Roberts et al. (Int. Journal of Pharmaceutics 2007, 332, p. 31-37) describe the influence of ethanol on an oral dosage form comprising hypromellose matrices and aspirin. To the best of the inventors' knowledge no modified release formulation has been developed that takes into account the specificities of AFQ056 and at the same time eliminates the risk for alcohol induced dose dumping after co-ingestion.

Therefore, there is a need for a safe modified release formulation, preferably a once daily dose, with a lowered C_{max}/AUC ratio relevant for tolerability, efficacy and compliance, thus allowing more patients to be treated with clinically efficacious doses of AFQ056. Furthermore, there is a need for a pharmaceutical formulation that
5 prevents drug abuse, in particular regarding a concomitant consumption of alcoholic beverages.

SUMMARY OF THE INVENTION

10 The present invention provides drug products comprising AFQ056 having modified drug substance release properties. In one embodiment of the invention there is provided a modified release formulation comprising (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hydroxy-4m-tolyethynyl-octahydro-indole-1-carboxylic acid methyl ester in free base form, and a modified release agent, preferably hydroxy propyl methylcellulose (also known as
15 hypromellose), together with one or more pharmaceutically acceptable excipients.

In one embodiment of the invention there is provided a modified release formulation comprising (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hydroxy-4m-tolyethynyl-octahydro-indole-1-carboxylic acid methyl ester in free base form as active pharmaceutical ingredient and a modified release agent, preferably hydroxyl propyl methylcellulose, such that the
20 active pharmaceutical ingredient is released from the formulation in a controlled fashion over a period of 6 hours, or over a period of 7 hours, so that at least 80% of the active pharmaceutical ingredient has been released at the end of this period.

The drug products in the form of modified release formulations of the present invention release AFQ056 in a range of from about 14 % to about 20 % after 60
25 minutes; about 51% to about 61% after 180 minutes; about 67% to about 77% after 240 minutes; about 90% to about 95% after 360 minutes; and about 95% to about 99% after 420 minutes.

In another embodiment of the invention there is provided a modified release formulation comprising (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hydroxy-4m-tolyethynyl-octahydro-indole-
30 1-carboxylic acid methyl ester in free base form that exhibits a similar or decreased release rate in ethanol containing media as compared to a purely aqueous media.

The drug substance has a particle size distribution of $x_{10} \leq 50 \mu\text{m}$, $x_{50} \leq 100 \mu\text{m}$ and $x_{90} \leq 200 \mu\text{m}$.

In one embodiment of the invention, the drug products of the present invention
35 are single unit dosage forms with AFQ056 present in an amount of about 25 mg to about 250 mg. In a preferred embodiment, AFQ056 is present in an amount of about

50 to about 200 mg, more preferably in an amount of about 75 to 150 mg, more preferably in an amount of about 100 mg.

In another embodiment, the pharmaceutical composition comprises a coating.

In a further embodiment a single unit dosage form is provided comprising
5 about 25 mg to about 250 mg AFQ056, about 69 mg to about 135 mg hypromellose (type 2208 characterized by viscosities between about 80 to about 120 cP (2% in water at 20°C)) about 20 mg to about 160 mg lactose monohydrate, about 3 mg to about 38 mg sodium starch glycolate, about 2 mg to about 4.5 mg Magnesium stearate and about 1 mg to about 2.2 mg colloidal silicon dioxide.

10 In another embodiment, the drug product is a pharmaceutical composition comprising (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hydroxy-4m-tolyethynyl-octahydro-indole-1-carboxylic acid methyl ester in the form of a single unit dosage form comprising equal to or less than 100 mg AFQ056 compressed to round tablets with a diameter of about 8 mm. In still another embodiment, the drug product comprising AFQ056 is in the form of a
15 single unit dosage form comprising more than 100 mg AFQ056 compressed to round tablets with a diameter of about 11 mm.

In another embodiment of the invention, there is provided a process for the production of a composition comprising AFQ056 and having modified release properties. The process comprises

- 20 (i) mixing AFQ056 with filler, binder and disintegrant in a high shear granulator
(ii) adding purified water under mixing
(iii) kneading the mixture in a high shear granulator
(iv) passing the granulate through a screen using a screening mill
(v) drying the granulate in a fluid bed dryer
25 (vi) mixing the dry granulate with a modified release agent, filler and glidant in a diffusion mixer followed by consecutive sieving and mixing
(vii) sieving a lubricant and adding to the mixture from step (vi)
(viii) final mixing the mixture from step (vii) in a diffusion mixer.
(ix) forming the composition.

30 In another embodiment of the invention there is provided the use of a modified release formulation in the manufacture of a medicament for the treatment of Parkinson's disease L-dopa induced dyskinesia, Fragile X syndrome (Martin-Bell syndrome), dyskinesia in Fragile X syndrome, obsessive compulsory disorders, autism, cystitis, and for the treatment, prevention or delay of progression of acute,
35 traumatic and chronic degenerative processes of the nervous system, such as

Parkinson's disease, senile dementia, Alzheimer's disease, Huntington's chorea, amyotrophic lateral sclerosis and multiple sclerosis, diseases such as schizophrenia and anxiety, depression, pain, itch and drug abuse such as alcohol and nicotine abuse and cocaine use disorders.

5 Also provided is a method of treating a patient with Parkinson's disease and exhibiting L-dopa induced dyskinesia, by administering an effective amount of a pharmaceutical composition of the present invention.

 In another embodiment there is provided a method of treating a patient with Parkinson's disease and exhibiting L-dopa induced dyskinesia, which comprises
10 administering to said patient an effective amount of the drug product comprising AFQ056 with a modified release profile of Cmax/AUC of about, 0.08 to about 0.18 and a Tmax of about 4 hours to about 6 hours.

15

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

 Figure 1 shows the dissolution profiles and the in vivo – in vitro correlation (IVIVC) of two modified release formulations and of a formulation for a capsule
20 (immediate release form 50 mg). The calculated profiles are in line with the measured human plasma concentrations. Figure 1 shows the validity of the used prediction model. The measured in-vitro profiles together with the model (not shown) allow to predict the human profiles derived from the in-vitro modified release and immediate release –formulation dissolution data.

25 Figure 2 graphically depicts the solubility of AFQ056 at 37°C in different aqueous media. Figure 2 shows that raising ethanol levels in the pure aqueous solution lead to a steadily increasing solubility of AFQ056. Up to the amount of about 20% of ethanol in the solutions, the LDAO (Lauryldimethylamine N-oxide) in water solution and the water-ethanol solution show a different solubility pattern of AFQ056.
30 In the presence of about 40% ethanol in the solutions, both the LDAO in water solution and the water-ethanol solution show a similar solubility for AFQ056.

 Figure 3 shows the dissolution rate of the modified release form. All modified release dosage strengths show consistently a lower dissolution rate in the presence of 20% ethanol.

35 Figure 4 graphically depicts the dissolution rates of the modified release form and of the immediate release form in the presence of ethanol, the latter consistently

showing a trend to faster dissolution rate in the presence of 20% and 40% Ethanol which is expected from solubility at the respective ethanolic concentrations.

Figure 5 shows the dissolution profile of the immediate release form (capsule) comprising 50 mg AFQ056. After about 30 minutes in the 0.5% LDAO in water solution containing 40% ethanol, a dissolution of 100% is achieved. Figure 5 shows also that in the simulation of human PK parameters (simulation of human PK applying the in-vitro in-vivo correlation model) the T_{max} value in the ethanol containing solution is achieved faster and the C_{max} and the AUC_{48h} are both higher compared to the observed plasma concentrations in study X2101.

Figure 6 graphically depicts the dissolution profile of the immediate release form (capsule) comprising 400 mg AFQ. After about 30 minutes in the LDAO in water solution containing 40% ethanol, a dissolution of almost 100% is achieved. In the simulation of human PK parameters (simulation of human PK applying the in-vitro in-vivo correlation model) the T_{max} value in the ethanol containing solution is achieved faster and the C_{max} and the AUC_{48h} are both higher compared to the observed plasma concentrations in study X2101.

Figure 7 graphically depicts the dissolution profile of the modified release form comprising 200 mg AFQ056. After 8 hours in the LDAO in water solution containing 40% ethanol, a dissolution of less than 80% was observed. In the simulation of human PK parameters (simulation of human PK applying the in-vitro in-vivo correlation model) the T_{max} value in the ethanol containing solution is almost identical and the C_{max} and the AUC_{48h} are both almost equal to the observed plasma concentrations in study X2101.

Figure 8 provides a comparative dissolution profile of AFQ056 modified release film-coated tablets studied in a human experiment. It is shown that the modified release tablets release the active pharmaceutical ingredient in a controlled fashion almost linearly during several hours. At the end of a period of 6 hours, or at the end of a period of 7 hours, at least 80% of the active pharmaceutical ingredient has been released.

Figure 9 graphically depicts mean (SD) plasma concentration-time profiles of modified release forms compared with a capsule immediate release form, under fasted and fed conditions.

Figure 10 graphically depicts mean (SD) plasma concentration-time profile of a selected modified release formulation B under fasted versus fed conditions.

Figure 11 graphically depicts percent AFQ056 drug substance dissolved after 45 minutes versus AFQ056 drug substance particle size x90 value (90% of the particles are smaller or equal).

5

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides drug products in the form of modified-release formulations of AFQ056, which alter the pharmacokinetic profile of AFQ056, resulting
10 in effective and sustained drug concentration over a longer period of time, reducing the peak to trough ratio. The modified release formulations of the present invention have a positive food effect with increased C_{max} compared to the fasted state.

A modified release form is a solid oral dosage form that permits the release of the active ingredient over an extended period of time to maintain therapeutically
15 effective plasma levels. The modified release formulation may be a controlled release formulation, one that exhibits substantially zero order release kinetics. It may also be a sustained release formulation, which exhibits first order kinetics.

An immediate release form is a solid oral dosage form that permits the release of most or all of the active ingredient over a short period of time, such as 60 minutes or
20 less, and make rapid absorption of the drug possible.

Dose dumping is an unintended, rapid drug release in a short period of time of the entire amount or of a significant fraction of the active drug substance retained in a release dosage form.

The solubility pattern of AFQ056 was examined (Figure 1). AFQ056 is hardly
25 soluble in water but soluble in organic solvents such as ethanol. In pure aqueous solutions the solubility of AFQ056 steadily increases with raising ethanol concentrations. The solubility pattern of AFQ056 in a LDAO water-ethanol solution is distinct from the solubility pattern of AFQ056 in a pure aqueous solution only up to an amount of 20% ethanol present in the solution. It was observed that the increase in
30 solubility of AFQ056 by raising the presence of ethanol is even steeper than the solubility of a comparable drug such as aspirin (Roberts et al.; Int. Journal of Pharmaceutics 2007, 332, p. 31-37). Solubilities of AFQ056 are about 0.02 mg/ml in water and raise up to about 53 mg/ml (factor 2500x solubility increase) in ethanol at room temperature. This is in contrast to 8.4 mg/ml for Aspirin in water raising up to
35 about 237 mg/ml in ethanol (factor 28x solubility increase). It was observed that high concentrations of ethanol significantly raise the dissolution rate and thus have an

impact on the pharmacokinetic parameters. Figures 5 and 6 show that the predicted pharmacokinetic parameters of AFQ056 immediate release forms (50 mg AFQ056 capsule and 400 mg AFQ056 capsule) change dramatically in the presence of ethanol. T_{max} is reached faster and both C_{max} and AUC_{48h} are higher for an immediate release form in the presence of ethanol. Immediate release forms of AFQ056 have therefore the inherent risk of dose dumping and can create severe consequences for the patient if ethanol-containing beverages are consumed in parallel. Particle size distribution is also an important factor influencing the dissolution of a drug substance and is known to influence the drug release from matrix tablets.

Description of the dynamics of getting AFQ056 into solution is finally related to various factors such as the intrinsic properties of AFQ056, the composition of the described dissolution media, specific properties of HPMC (hypromellose) influencing solubility/dissolution rate of AFQ056 and the resulting viscosity in the surrounding of the solids to be dissolved.

Despite the solubility characteristics of AFQ056 (factor 2500x solubility increase in ethanol compared to water) it was surprisingly found that the release rate of the modified release formulations of the present invention is similar or even slower in ethanol than that in water. Figure 3 and figure 4 illustrate the release pattern of the present formulations in ethanol containing solutions. It is speculated that the combination of several factors such as the presence of hypromellose, the particle size and the size distribution of the drug substance result in the observed release pattern of the AFQ056 modified release formulations. Surprisingly the predicted pharmacokinetic parameters of the modified release formulation remain almost equal in the presence of ethanol (figure 7). It is therefore shown that the modified release form is dose dumping resistant in the presence of ethanol.

AFQ056 may be prepared as described in WO 03/047581, the contents of which are incorporated by reference. In the modified release formulations of the present invention, AFQ056 is present as free base.

Excipients that may be used in the formulations of the present invention are standard excipients commonly used for tablet dosage forms and include but are not limited to fillers, modified release agents, disintegrants, lubricants, glidants, solvents, viscosity agents, emulsifiers, binding agents, buffers, bulking agents, coloring agents, taste-improving agents, flow agents, fillers, absorbents and water soluble coatings.

Examples of fillers which may be used in the formulations of the present invention include but are not limited to lactose monohydrate, dibasic calcium

phosphate, calcium carbonate, sugar alcohols (e.g. mannitol), microcrystalline cellulose and starch. Preferably, lactose monohydrate is used as a filler.

Examples of modified release agents which may be used in the formulations of the present invention without being resistant to dose dumping in the presence of ethanol include but are not limited to hydroxy propyl methylcellulose (HPMC), also known as hypromellose, (a) hydrophilic carbohydrate macromolecules (acacia, agar, alginic acid, carboxymethylcellulose, carrageenans, dextrin, gellan gum, guar gum, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hypromellose, maltodextrin, methylcellulose, pectin, propylene glycol alginate, sodium alginate, starch, tragacanth, and xanthan gum) and (b) noncarbohydrate hydrophilic macromolecules, including gelatin, povidone carbomers, polyethylene oxide, and polyvinyl alcohol. Modified release agents which may be used in formulations of the present invention that are dose dumping resistant in the presence of ethanol are preferably, hypromellose such as hypromellose type 2208 and type 2910 is used. More preferably, Methocel K100 Premium LV CR, Methocel K4M Premium CR, Methocel K15M Premium CR, Methocel K100M Premium CR, Methocel E4M Premium CR, and Methocel E10M Premium CR is used, in sum characterized by viscosities between about 80 to about 120000 cP (20°C).

Examples of binders which may be used in the formulations of the present invention include but are not limited to cellulose derivatives (e.g. hypromellose, hydroxypropylcellulose, methylcellulose), gelatin, polyvinylpyrrolidone, copovidone, starch, sucrose and polyethylene glycol. In a preferred embodiment hypromellose, type 2910, is used.

Various glidants may be used in the formulations of the present invention and include e.g. silicon dioxide asprecipitated silica and as colloidal silica, colloidal silicon dioxide. Preferably colloidal silicon dioxide e.g., Aerosil® is used.

Various disintegrants may be used in the formulations of the present invention, including, but not limited to, sodium starch glycolate, carboxymethylcellulose sodium /croscarmellose Sodium, crospovidone/ cross-linked polyvinylpyrrolidone, starches, celluloses and pullulan. Preferably, sodium starch glycolate is used.

Examples of lubricants which may be used in the formulations of the present invention, include but are not limited to magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, stearic acid, sodium benzoate, sodium stearyl fumarate, sodium lauryl sulfate, hydrogenated vegetable oil, glycerides (glyceryl behenate and distearate). In a preferred embodiment, magnesium stearate is used as lubricant.

Coatings which may be used in the formulations of the present invention include but are not limited to hypromellose, hydroxypropyl cellulose, methylcellulose, povidone, polyvinyl alcohol, Macrogol poly(vinyl alcohol) grafted copolymer and starches. In a preferred embodiment hypromellose, macrogol 4000/polyethylene glycol
5 4000, talc, iron oxide (red, yellow, black), and titanium dioxide is used.

The modified release formulations of the present invention may be made by mixing, aqueous granulation, screening, drying, tablet compression and film-coating steps, all of which are well known in the art.

For example, the modified release formulations are made by mixing AFQ056,
10 filler, binder and disintegrant in a high shear granulator for approximately 5 minutes. Purified water is added under mixing and the mixture kneaded in a high shear granulator. The granulate is then passed through a screen using a screening mill and dried in a fluid bed dryer.

After drying, the granulate is mixed with filler, modified release agent and
15 glidant, followed by consecutive sieving using a screening mill and mixing in a diffusion mixer (tumble). A lubricant is sieved and then added to the mixture from the diffusion mixer. The composition is then formed by final mixing.

The resulting granules of the composition may have a diameter from a few microns to a few hundred microns; e.g., diameters of at most about 450 microns, e.g.,
20 20 to 450 microns, preferably 50-200 μm , most preferably, 100-200 μm .

A narrow particle size distribution is preferred. For example, a preferred particle size distribution is $x_{10} \leq 50 \mu\text{m}$, $x_{50} \leq 100-150 \mu\text{m}$ and $x_{90} \leq 200 - 450 \mu\text{m}$, i.e., 10% of particles are smaller than 50 μm , 50% of particles are smaller than 150 μm , and 90 % of particles are smaller than 450 μm .

25 The blend is then compressed into tablet cores using a rotary tablet press. A coating mixture in purified water is dispersed and the tablet cores are film coated in a pan coater with perforated coating system.

Preferably, the modified release formulations are made by mixing AFQ056, lactose monohydrate, hypromellose (type 2208) and sodium starch glycolate in a high
30 shear granulator for approximately 5 minutes. Purified water is added under mixing and the mixture kneaded in a high shear granulator. The granulate is then passed through a screen using a screening mill and dried in a fluid bed dryer.

After drying, the granulate is mixed with hypromellose (type 2208), lactose monohydrate and colloidal silicon dioxide followed by consecutive sieving using a
35 screening mill and mixing in a diffusion mixer (tumble). The magnesium stearate is

sieved and then added to the mixture from the diffusion mixer. The composition is formed by final mixing. The blend is then compressed into tablet cores using a rotary tablet press. A coating mixture in purified water is dispersed and the tablet cores are film coated in a pan coater with perforated coating system.

5 The modified release formulations of the present invention are useful in treating Parkinson's disease (PD) and effective amounts of such formulations are administered to such patients.

 The phrases "effective amount", "amount effective" or "amounts effective" describe concentrations or amounts of the drug substance according to the present
10 invention, which may be used to produce a favorable change in L-dopa induced motor complications such as dyskinesias (LIDs). The total daily effective amount(s) can be administered in divided doses (e.g., multiple capsules or tablets).

 Preferably, the total daily effective amount is delivered in a single dosage form (e.g., one tablet), which in total, delivers an effective amount of AFQ056. Thus, the
15 drug products of the present invention may be administered multiple times a day, twice a day (b.i.d.) or once a day (o.d.). A once a day dose is preferable since it may lead to increased patient compliance.

 In accordance with the present invention, a single dosage form of the modified release formulation of the present invention provides AFQ056 in an amount of about
20 25 mg to about 250 mg. Preferably, a single dosage form of the modified release formulation of the present invention provides AFQ056 in an amount of about 50 to about 200 mg.

 The drug products of the present invention may be used to treat nervous system disorders mediated in full or in part by mGluR5. Such disorders include
25 Parkinson's disease L-dopa induced dyskinesia, Fragile X syndrome (Martin-Bell syndrome), dyskinesia in Fragile X syndrome, obsessive compulsory disorders, autism, cystitis, acute, traumatic and chronic degenerative diseases of the nervous system such as Parkinson's disease, senile dementia, Alzheimer's disease, Huntington's chorea, amyotrophic lateral sclerosis and multiple sclerosis, psychiatric
30 diseases such as schizophrenia and anxiety, depression, pain, itch and drug abuse, e.g. alcohol and nicotine abuse and cocaine use disorders.

 The drug products of the present invention may be used in the manufacture of a medicament for the treatment of Parkinson's disease L-dopa induced dyskinesia, Fragile X syndrome (Martin-Bell syndrome), dyskinesia in Fragile X syndrome,
35 obsessive compulsory disorders, autism, cystitis, and for the treatment, prevention or

- delay of progression of acute, traumatic and chronic degenerative processes of the nervous system, such as Parkinson's disease, senile dementia, Alzheimer's disease, Huntington's chorea, amyotrophic lateral sclerosis and multiple sclerosis, psychiatric diseases such as schizophrenia and anxiety, depression, pain, itch and drug abuse
- 5 such as alcohol and nicotine abuse and cocaine use disorders.

In a preferred embodiment, the drug products of the present invention are used to treat Parkinson's Disease-Levodopa Induced Dyskinesia (PD-LID).

The following examples further illustrate the invention, which are not meant in any way to limit the scope thereof.

10

EXAMPLE 1

The following formulations (tablet core compositions) of AFQ056 are made:

Table 1

	IR-Caps	Form A	Form B	Form C
	[mg/dose]	[mg/dose]	[mg/dose]	[mg/dose]
AFQ056	100.00	100.00	100.00	99.00
Lactose monohydrate	100.00	22.00	22.00	21.78
Microcrystalline Cellulose	20.00	-	-	-
Sodium Starch glycolate	16.25	12.50	12.50	12.375
Hypromellose	10.00	42.80	69.50	71.775
Colloidal Silicon Dioxide	1.25	0.90	1.00	0.99
Magnesium stearate	2.50	1.80	2.00	1.98
Total	250.00	180.00	207.00	207.90

15

	IR-Caps	Form A	Form B	Form C
	[%]	[%]	[%]	[%]
AFQ056	40.00	55.56	48.31	47.62
Hypromellose	4.00	23.78	33.57	34.52
Lactose monohydrate	40.00	12.22	10.63	10.48
Microcrystalline Cellulose	8.40	-	-	-
Sodium Starch glycolate	6.50	6.94	6.04	5.95
Magnesium stearate	1.00	1.00	0.97	0.95
Colloidal Silicon Dioxide	0.50	0.50	0.48	0.48

20

Since previous oral formulations have exhibited an increased exposure upon concomitant intake of a high-fat meal, the extent of which has been found to be formulation-dependent, this study is designed to assess the food-effect (by administration of a high fat breakfast) on the PK of the modified release forms.

The effect of a high-fat breakfast on the pharmacokinetics and relative bioavailability of three prolonged release formulations of AFQ056 at a single dose of -

100 mg (with reference to the fasted state PK) is assessed. In addition, the tolerability of three different prolonged release formulations of AFQ056 at a single dose of 100 mg under fasted and fed conditions is tested

5 An open-label, randomized, five periods, seven treatments cross-over study in healthy subjects is conducted. A total of forty five (45) subjects are enrolled to obtain data on at least 30 completers. Each subject receives a total of 5 single doses of AFQ056; three doses under fasted conditions and two doses under fed conditions.

10 The study consists of a screening period (up to 27 days), 5 baseline periods, 4 wash out periods of 7-2 days inclusive. 5 treatment periods followed by a Study Completion Evaluation 5-10 days (inclusive) after the last drug administration.

15 Subjects who meet the eligibility criteria at screening are admitted to baseline evaluations for treatment period 1. Subjects are admitted to the study site at least 12 hours prior to dosing in each period for baseline evaluations. All baseline safety evaluation results must be available prior to dosing. After an overnight fast, subjects are randomized to one of the treatment sequence (Table 2).

- Treatment 1: AFQ056 100 mg Form-A. fasted
- Treatment 2: AFQ056 100 mg Form-A. fed
- Treatment 3: AFQ056 100 mg Form-B. fasted
- Treatment 4: AFQ056 100 mg Form-B. fed
- 20 • Treatment 5: AFQ056 99 mg Form-C. fasted
- Treatment 6: AFQ056 99 mg Form-C. fed
- Treatment 7: AFQ056 50 mg Capsule, fasted

Table 2 Treatment sequence per

Sequence	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4	Period 5
1	1	2	3	4	7
2	2	3	4	7	1
3	3	4	7	1	2
4	4	7	1	2	3
5	7	1	2	3	4
Sequence					
6	1	2	5	6	7
7	2	5	6	7	1
8	5	6	7	1	2
9	6	7	1	2	5
10	7	1	2	5	6
Sequence					
11	3	4	5	6	7
12	4	5	6	7	3

13	5	6	7	3	4
14	6	7	3	4	5
15	7	3	4	5	6

Following each single dose of AFQ056, pharmacokinetic assessments are made up to 72 h post dose. A wash-out period of 7±2 days inclusive separates each treatment period. The washout period is calculated between dose to dose and
 5 baseline of subsequent period can overlap with the 5th day after dosing.

The total study duration for each subject lasts a minimum of 53 days and a maximum of 70 days from screening to study completion. Subject are domiciled for approximately 20 days in total (4 days for each period) for all sequences.

The study has a 3-Latin, 5-sequences x 5-period open-label design that is
 10 suitable for comparing the pharmacokinetics including relative bioavailability of three modified release formulations of AFQ056. The immediate release capsule formulation (size O, IR) is used as a reference to enable comparisons with data obtained in previously completed trials. This study design allows the comparison of pharmacokinetic profile of AFQ056 from three modified release (MR) formulations
 15 relative to the IR formulation under fasted conditions, and to assess the food effect on the pharmacokinetics of the three MR forms. Latin-square design is selected as it offers maximum precision of comparison across different treatments with minimum number of study subjects. The cross-over design permits investigation of all five treatment conditions within each subject and is used to account for interindividual
 20 variability. A wash out period of at least 5 days ensures complete washout of AFQ056 based on a half life of 7 to 17 hours for 50 mg and for 100 mg doses. Sampling for 72 hours post dose is considered sufficient for characterizing the PK profiles of all formulations, including the MR forms.

Comparisons of the concentration-time profile for the fasted and fed conditions
 25 for all formulations are provided in Figure 9.

Mean (SD) plasma concentration-time profile of selected modified release formulation form B, fasted versus fed, is depicted in Figure 10.

The results of the non-compartmental PK analysis are summarized in Table 3. For better comparability the PK parameters were normalized to dose where necessary.

30

Table 3 Key PK parameters (average +/- SD) from preliminary analysis for market formulation (MF) IR and modified-release (MR) formulation

	Food State	n	Tmax ¹⁾ [h]	Cmax/Dose [ng/mL]	AUC0-24h/dose [ng*h/mL]	Ratio Cmax/AUC
MR Formulation A	Fasted	23	3.0 (2.0-6.0)	1.760 (0.754)	13.027 (4.950)	0.137 (0.33)
	Fed	23	4.0 (1.5-10.0)	3.437 (1.777)	17.612 (9.919)	0.206 (0.054)
MR Formulation B	Fasted	21	4.0 (1.5-6.0)	1.076 (0.456)	12.165 (5.766)	0.092 (0.023)
	Fed	21	6.0 (2.0-24.0)	2.555 (1.067)	16.070 (7.418)	0.168 (0.051)
MR Formulation C	Fasted	21	3.0 (2.0-8.0)	0.926 (0.281)	12.828 (6.989)	0.083 (0.036)
	Fed	22	4.0 (2.0-8.0)	2.570 (0.868)	17.595 (7.600)	0.158 (0.047)
IR Capsule	Fasted	33	1.0 (0.5-6.0)	2.955 (1.340)	14.071 (6.956)	0.221 (0.070)
1) values for Tmax are median (range)						

5

Results indicate that modified release (MR) forms show a decrease in Cmax (at Tmax) with very little loss of AUC. Cmax/AUC ratios are favorable for all modified release forms over the intermediate release (IR) form with the best ratio for Form B and C. All MR forms have a positive food effect with increased Cmax compared to the

10

EXAMPLE 2

The tablet core is formulated using common excipients for such pharmaceutical dosage forms. Release of the drug substance from the tablet core occurs through an erosion and diffusion mechanism, and is controlled by the hypromellose (type 2208)

15

The same ratio of excipients in the 100 mg tablet core is used to create the additional dosage strengths. The lower dosage strengths e.g. 25 mg, 50 mg and 75 mg use lactose monohydrate as compensation for drug substance in order to maintain the

20

tablet weight and size. The tablet cores of dosage strengths less than or equal to 100 mg are compressed to round tablets possessing a diameter of 8 mm.

For the higher dosage strengths e.g. 150 mg, 200 mg and 250 mg, the tablet weight and size are increased. The same formulation principle is applied i.e. using lactose monohydrate as compensation for drug substance. The tablet cores of dosage strengths more than 100 mg are compressed to round tablets possessing a diameter of 11 mm. Table 4 summarizes the tablet core composition of the different dosage strengths.

Table 4 Tablet core composition overview for AFQ056 MR FCT

Amount per film-coated tablet (mg)						
Ingredient	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg	250 mg
AFQ056	25.00	50.00	100.00	150.00	200.00	250.00
Lactose monohydrate	96.30	71.20	22.00	152.00	100.50	55.00
Sodium starch glycolate	3.13	6.25	12.50	18.75	25.00	31.25
Hypromellose	79.48	76.35	69.5	120.75	115.90	105.25
Magnesium Stearate	2.00	2.00	2.00	4.50	4.40	4.50
Colloidal silicon dioxide	1.00	1.00	1.00	2.00	2.20	2.00
Core tablet weight	206.9	206.8	207.0	448.0	448.0	448.0

Dissolution of AFQ056 modified release film-coated tablets occurs through an erosion and diffusion mechanism, with a target release time of approximately 6 to 7 hours for >80% of the active ingredient (Table 5). The dissolution method uses dissolution apparatus 2 (paddle) at 100 rpm with 900 ml of Water + 0.5% LDAO. Comparative dissolution profiles for AFQ056 modified release film-coated tablets are provided in Figure 8.

Table 5 Dissolution results for AFQ056 MR Film-coated tablets

Amount of AFQ056 released (%) in:					
Strength/Batch No.	60 min	180 min	240 min	360 min	420 min
25 mg/ X217 0911	13.9	51.4	67.3	90.1	95.6
50 mg/ X218 0911	19.1	59.4	75.9	94.6	98.6
100 mg/ X220 0911	16.1	58.2	73.8	95.3	98.6

150 mg/ X221 0911	20.4	61.1	76.5	95.2	98.1
200 mg/ X266 1111	20.0	57.4	71.5	90.8	95.4

EXAMPLE 3

Particle size distribution is an important factor in dissolution of the modified release forms of the present invention. The following experiments are performed to in
5 order to determine how particle size effects dissolution at various time points.

Figure 11 graphically depicts the percentage of AFQ056 dissolved after 45 minutes versus particle size at x90. As can be discerned from the figure, particle size distribution is a key factor in dissolution rate and thus the performance of the MR Form. The drug substance has a particle size distribution of $x_{10} \leq 50 \mu\text{m}$, $x_{50} \leq 100$
10 μm and $x_{90} \leq 200 \mu\text{m}$.

15

20

25

30

CLAIMS:

5

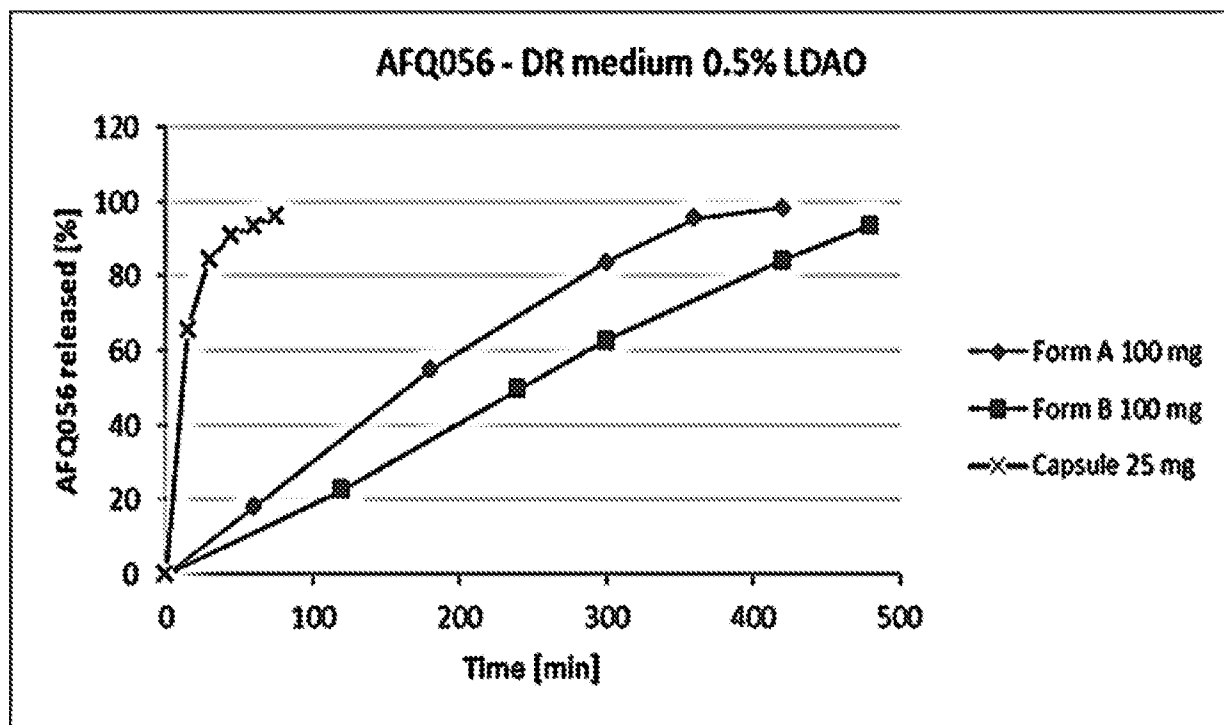
1. A stable modified release formulation comprising (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hydroxy-4m-tolyethynyl-octahydro-indole-1-carboxylic acid methyl ester in free base form as active pharmaceutical ingredient and a modified release agent, such that the active pharmaceutical ingredient is released from the formulation in a controlled fashion over a period of 6 hours, or over a period of 7 hours, so that at least 80% of the active pharmaceutical ingredient has been released at the end of this period.
10
2. The modified release formulation according to claim 1 having the following release characteristics in water: about 14% to about 20% after 60 minutes; about 51% to about 61% after 180 minutes; about 67% to about 77% after 240 minutes; about 90% to about 95% after 360 minutes; and about 95% to about 99% after 420 minutes. The before mentioned release characteristics are obtained by using standard dissolution rate equipment (paddle according to e.g. USP) at 100 rpm with 900 ml of Water + 0.5% LDAO.
15
20
3. The modified release formulation according to claim 1 or 2, wherein the modified release agent is hydroxy propyl methylcellulose.
- 25 4. The modified release formulation according to claim 3 wherein the drug substance has a particle size distribution of $x_{10} \leq 50 \mu\text{m}$, $x_{50} \leq 100 \mu\text{m}$ and $x_{90} \leq 200 \mu\text{m}$.
5. The modified release formulation according to claim 4 that exhibits a similar or decreased release rate in ethanol containing media as compared to a aqueous media with 0.5% LDAO.
30
6. The modified release formulation according to any of the previous claims further comprising a coating.
- 35 7. The modified release formulation according to any of the previous claims in form of a single unit dosage form comprising about 25 mg to about 250 mg

- (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hydroxy-4m-tolylethynyl-octahydro-indole-1-carboxylic acid methyl ester in free base form, about 69 mg to about 135 mg hypromellose (type 2208 characterized by viscosities between about 80 to about 120 cP (20°C)), about 20 mg to about 160 mg lactose monohydrate, about 3 mg to about 38 mg sodium starch glycolate, about 2 mg to about 4.5 mg Magnesium stearate and about 1 mg to about 2.2 mg colloidal silicon dioxide.
- 5
8. The modified release formulation according to claim 7 wherein (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hydroxy-4m-tolylethynyl-octahydro-indole-1-carboxylic acid methyl ester in free
- 10 base form is present in an amount of about 25 - 250 mg.
9. The modified release formulation according to any of the previous claims in single unit dosage form comprising equal to or less than 100 mg AFQ056 compressed to round tablets with a diameter of about 8 mm.
- 15
10. The modified release formulation according to claims 1-8 in single unit dosage form comprising more than 100 mg AFQ056 compressed to round tablets with a diameter of about 11 mm.
- 20
11. A process for the production of a modified release formulation of claim 1, comprising
- (i) mixing AFQ056 with filler, binder and disintegrant in a high shear granulator
- (ii) adding purified water under mixing
- (iii) kneading the mixture in a high shear granulator
- 25 (iv) passing the granulate through a screen using a screening mill
- (v) drying the granulate in a fluid bed dryer
- (vi) mixing the dry granulate with a modified release agent, filler and glidant followed by consecutive sieving using screening mill and mixing in a diffusion mixer
- 30 (vii) sieving a lubricant and adding to the mixture from the diffusion mixer
- (viii) forming the composition
12. The modified release formulation according to claim 1-10 for use in the treatment of Parkinson's disease L-dopa induced dyskinesia, Fragile X syndrome (Martin-Bell syndrome), dyskinesia in Fragile X syndrome, obsessive compulsory disorders, autism, cystitis, and for the treatment, prevention or delay of
- 35

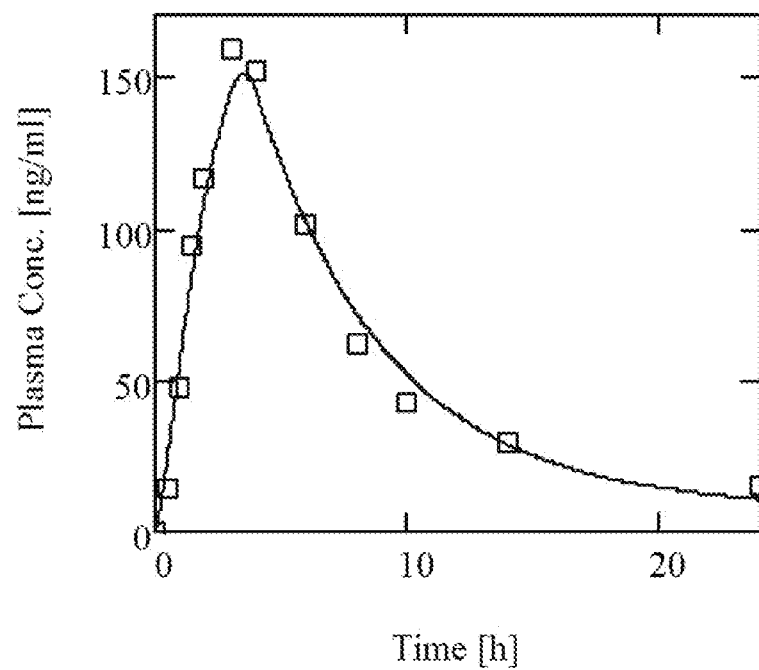
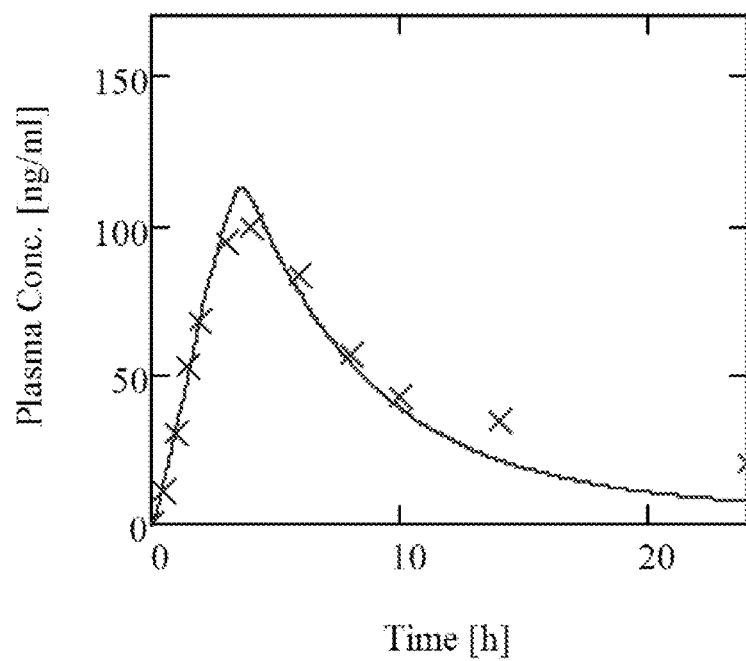
progression of acute, traumatic and chronic degenerative processes of the nervous system, such as Parkinson's disease, senile dementia, Alzheimer's disease, Huntington's chorea, amyotrophic lateral sclerosis and multiple sclerosis, psychiatric diseases such as schizophrenia and anxiety, depression, pain, itch
5 and drug abuse such as alcohol and nicotine abuse and cocaine use disorders.

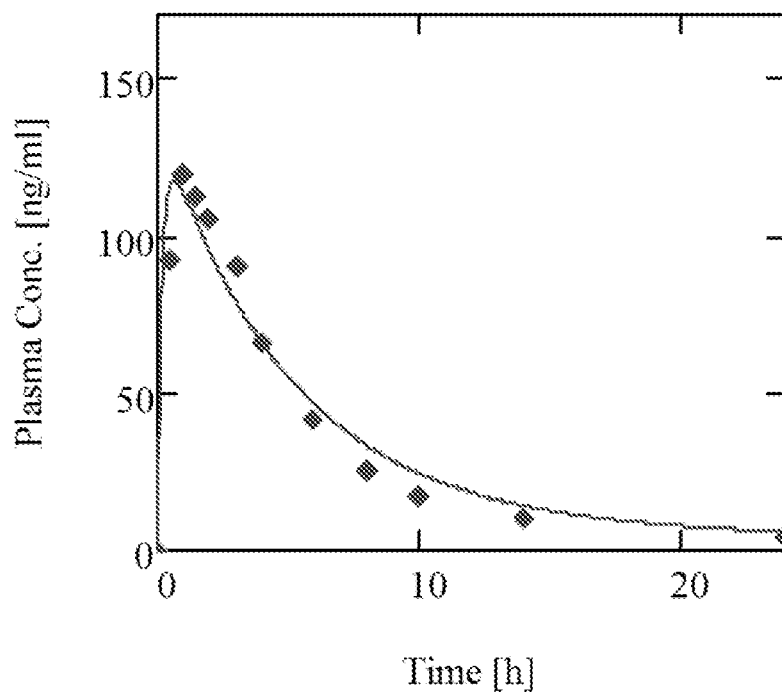
Figure 1

Dissolution Profile



In Vitro – In Vivo Correlation (IVIVC): mechanistic PK model

Form A 100 mg**Form B 100 mg**

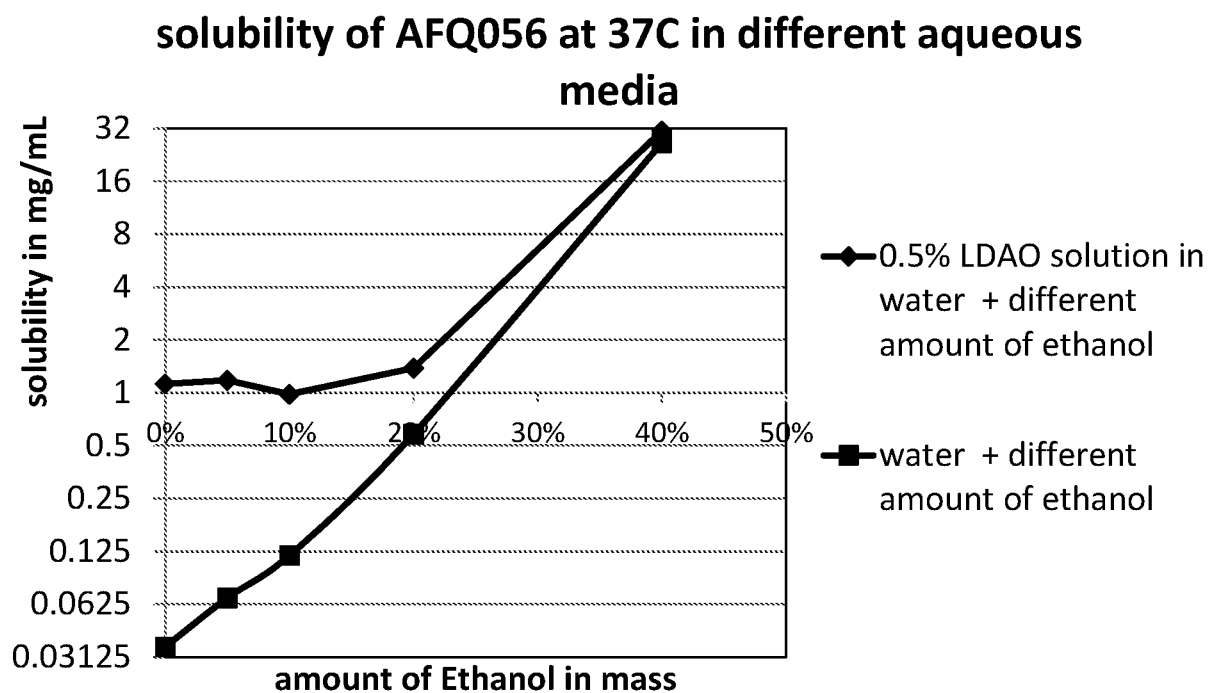
Capsules 50 mg

Calculated (symbols) versus observed (lines) plasma concentration

PK parameters:

	AUC _{48h} [h*ng/mL] (observed)	C _{max} [ng/mL] (observed)
Form A 100 mg	1440 (1438)	145.2 (159.3)
Form B 100 mg	1046 (1317)	109.3 (99.5)
Capsule 50 mg	865 (745)	115.9 (119.7)

Figure 2



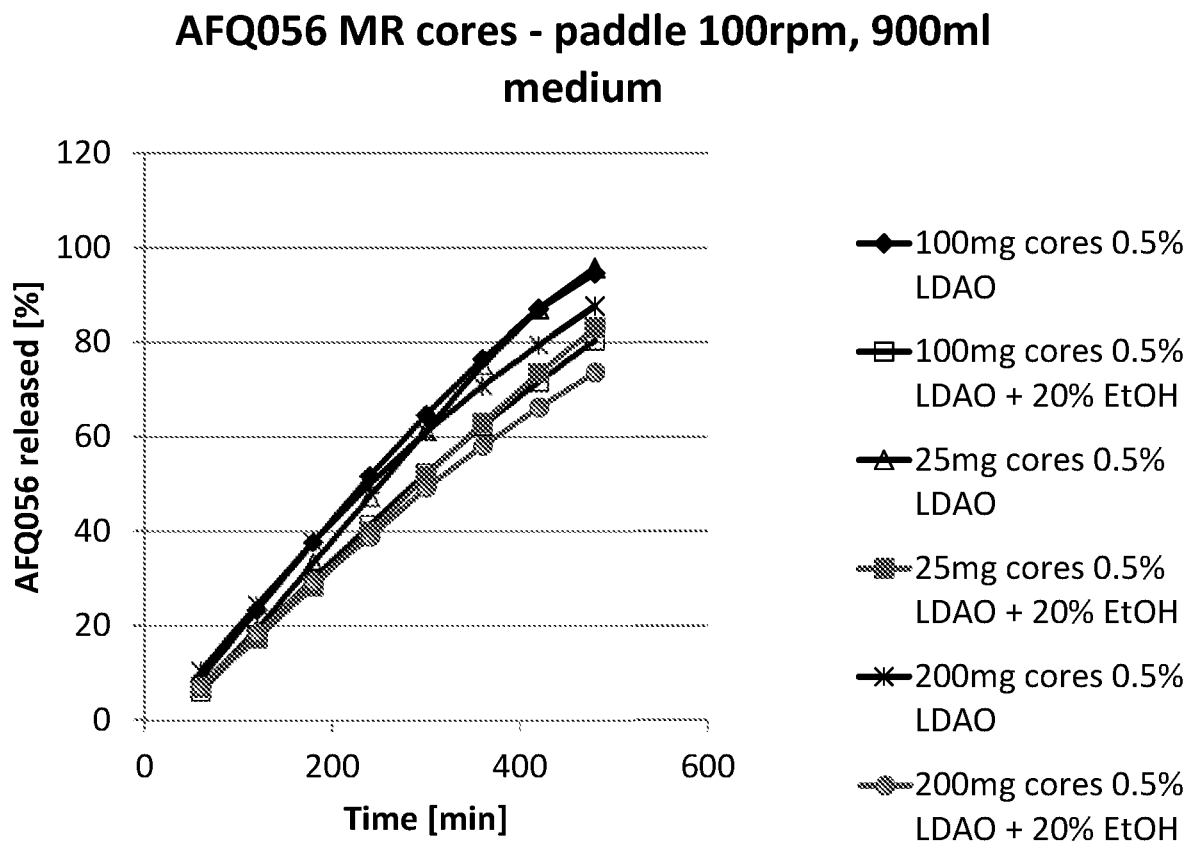
0.5% LDAO (Lauryldimethylamine *N*-oxide) is the medium for testing the dissolution rate

Raising ethanol levels in the pure aqueous solution leads to a steadily increasing solubility of AFQ056

Aqueous 0.5% LDAO solution:

- Up to 20% of ethanol the solubility of AFQ056 remains comparable.
- in the presence of 40% ethanol the solubility with/without LDAO is dominated by the presence of the ethanol

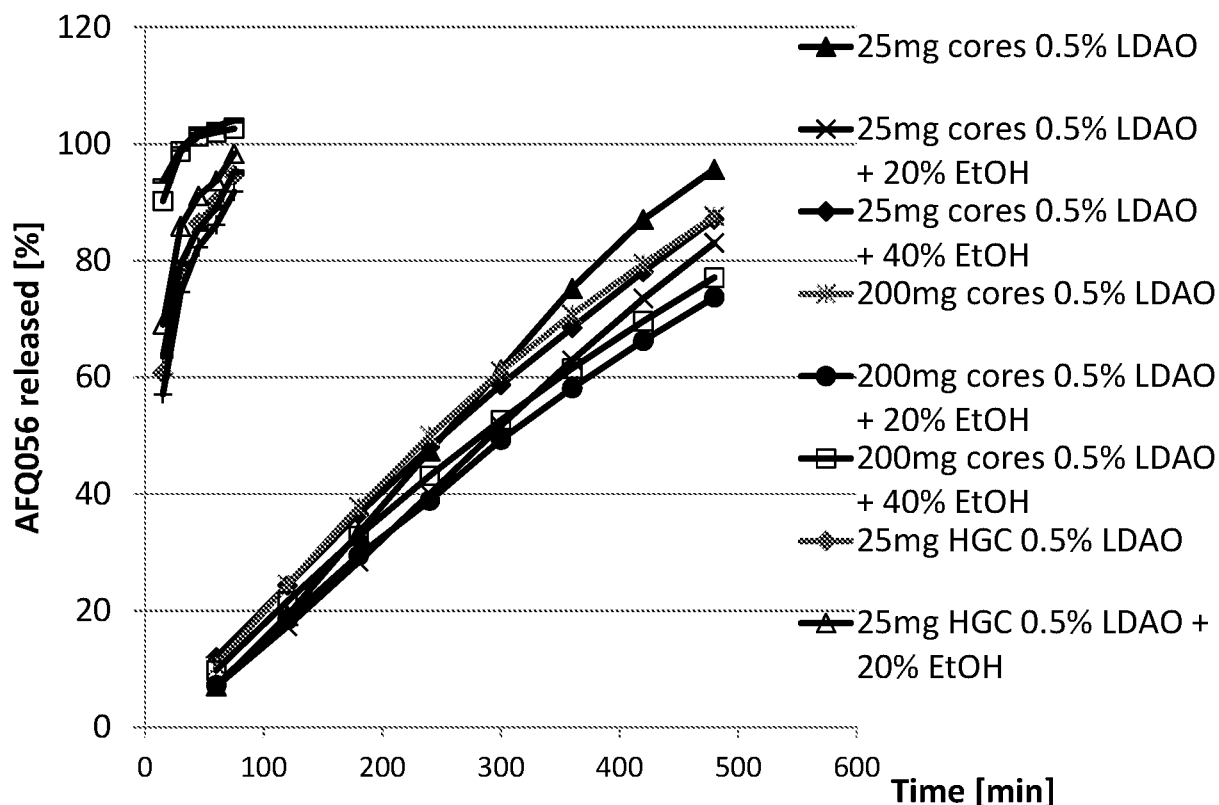
Figure 3



When tested with a biorelevant dissolution rate method all modified release dosage strengths show consistently a lower dissolution rate in the presence of 20% ethanol. Based on the solubilities one would have expected rather the same dissolution rate.

Figure 4

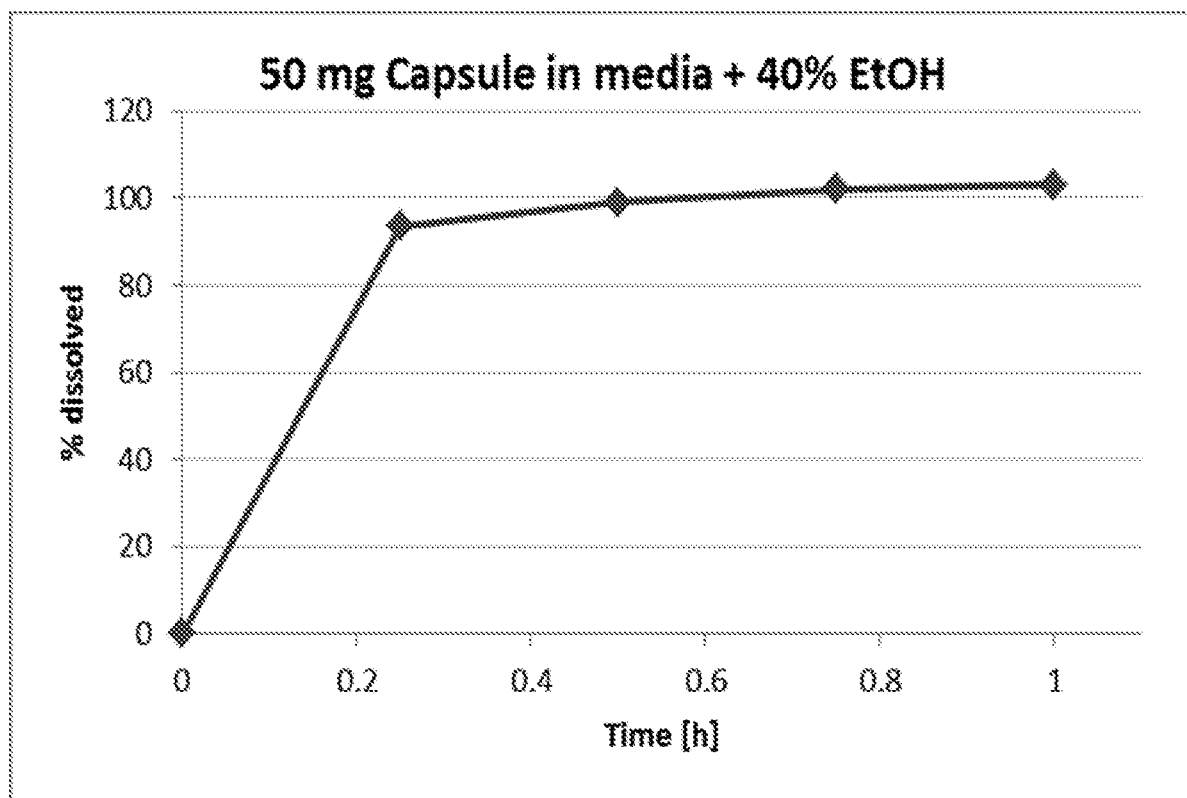
AFQ056 MR cores - paddle 100rpm, 900ml medium

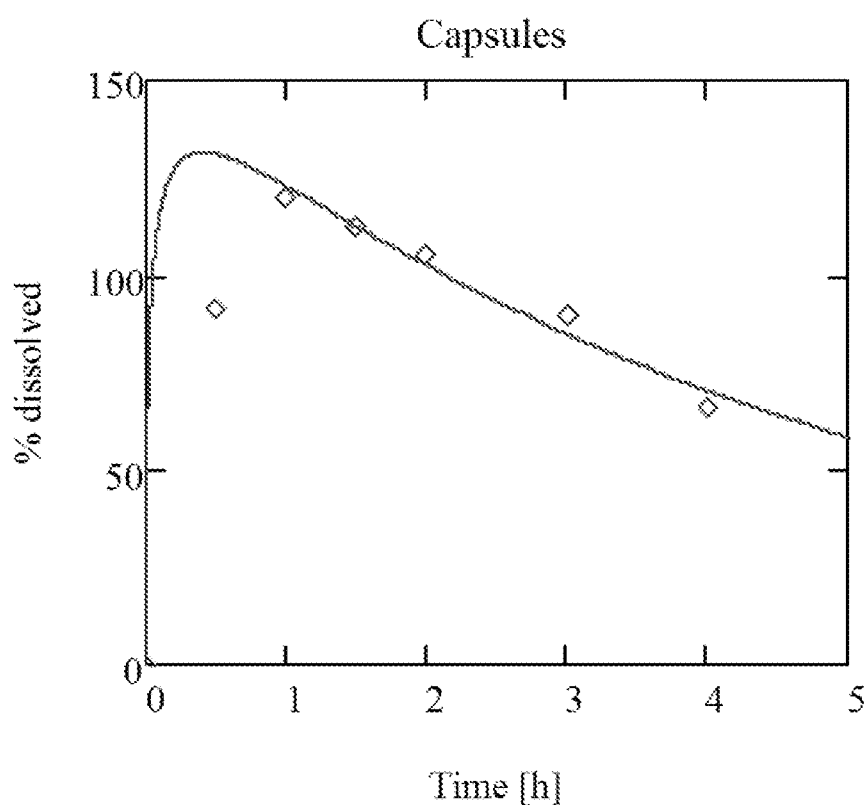


When tested with a biorelevant dissolution rate method immediate release (IR) dosage strengths show consistently a trend to faster dissolution rate in the presence of 20% and 40% ethanol which is expected. However, the modified release (MR) forms independent of their strengths are dissolving similarly or at a slower rate in the presence of ethanol. Even in the presence of 40% ethanol despite the high solubility an increase of the dissolution rate is not noted.

Figure 5

Dissolution profile: Immediate release Form (IR) Capsule 50 mg





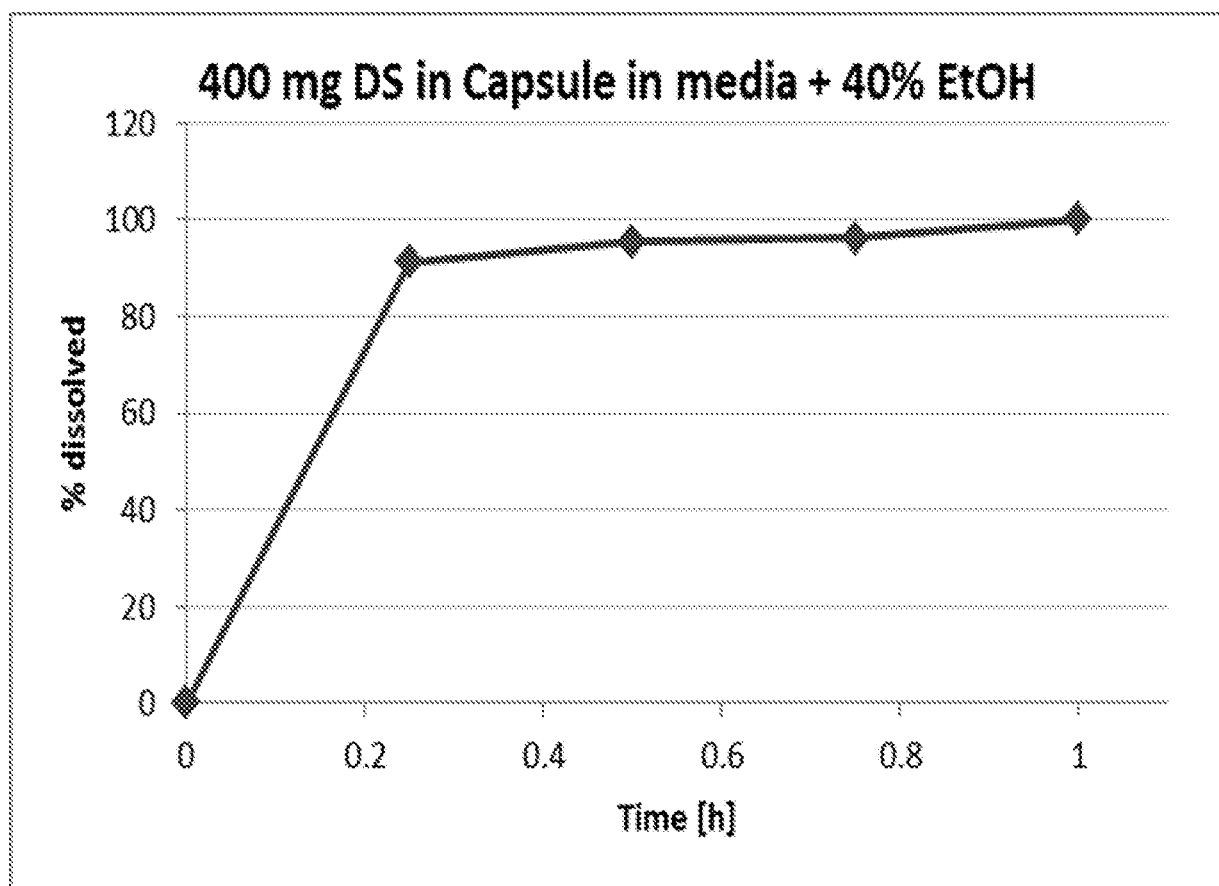
Simulated (line)
plasma concentration
profile is compared to
the observed plasma
concentration profile
of the 50 mg capsule
(symbols)

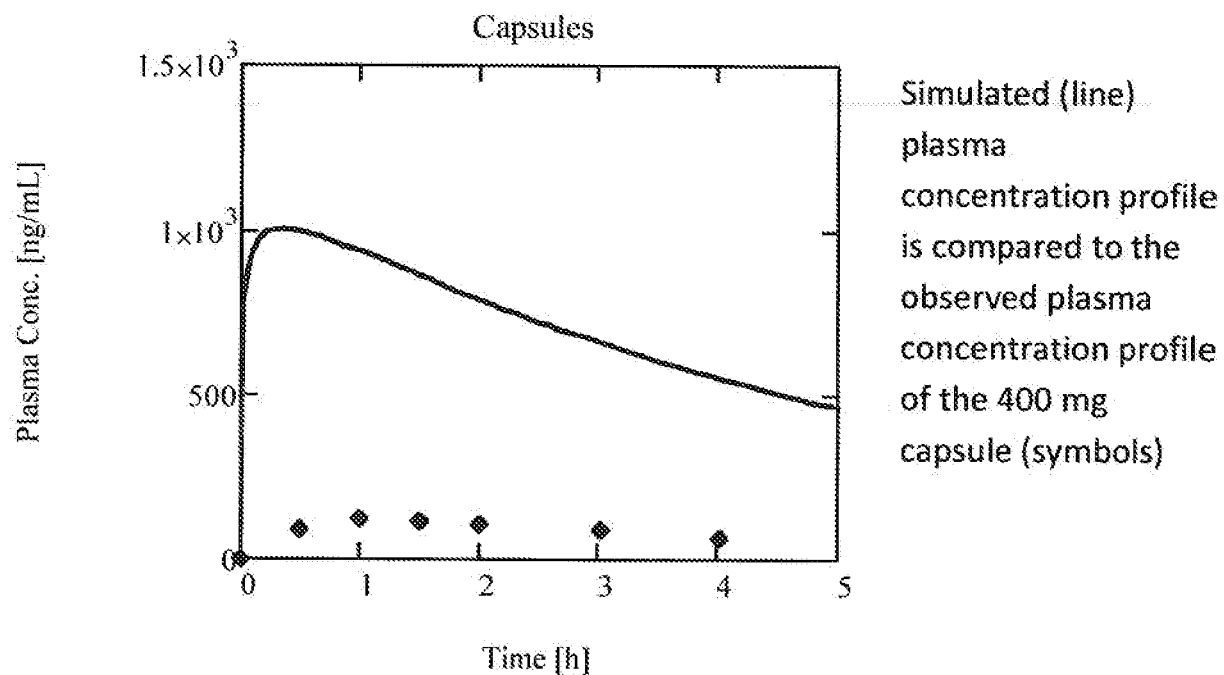
	Tmax [h]	Cmax [ng/mL]	AUC _{48h} [h*ng/mL]
Capsule 50 mg in study X2167	1.0	115.9	865
Simulation hPK from Capsule 50 mg in dissolution medium + 40% EtOH	0.4 (faster)	130.1 (higher)	947 (higher)

Simulated PK parameters compared to human data

Figure 6

Dissolution profile: Immediate release Form (IR) Capsule 400 mg



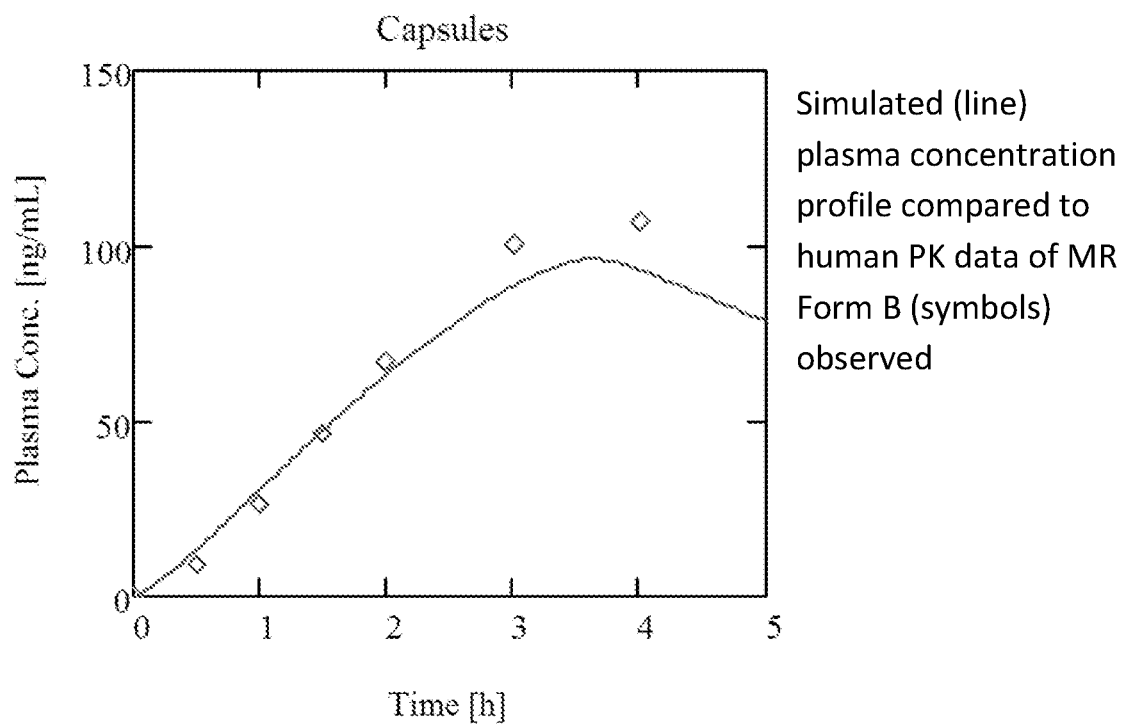
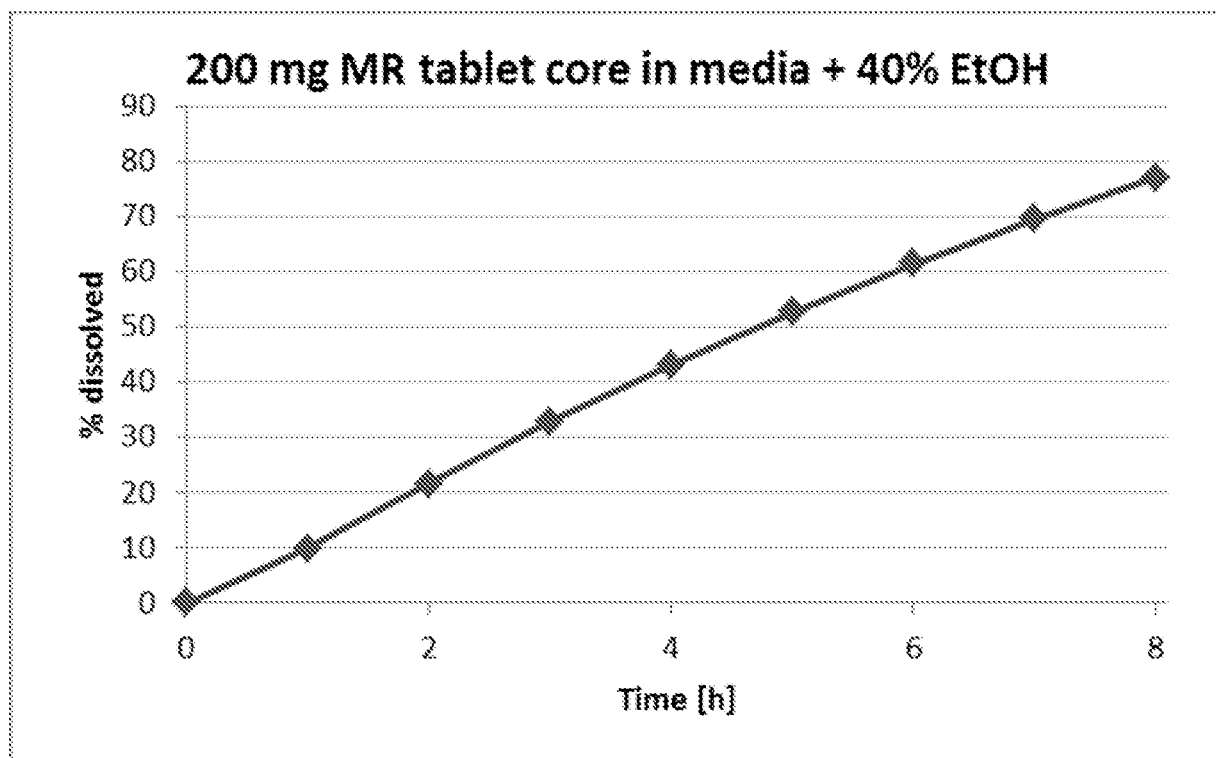


	Tmax [h]	Cmax [ng/mL]	AUC _{48h} [h*ng/mL]
Capsule 400 mg in study X2101	3.48	315	1980
Simulation h-PK from Capsule 400 mg in dissolution medium + 40% EtOH	0.4 (faster)	997.1 (higher)	7249 (higher)

Simulated PK parameters

Figure 7

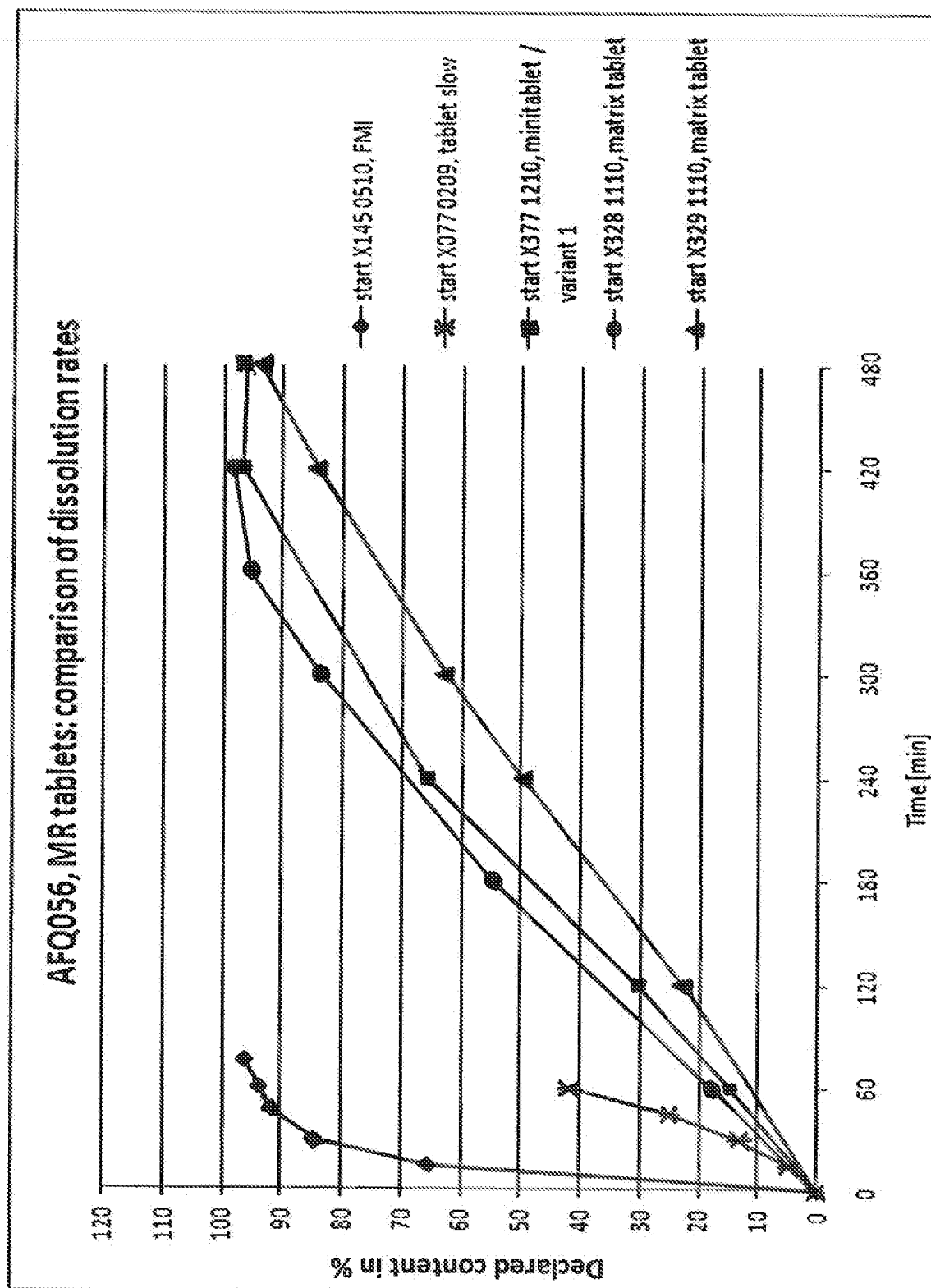
Dissolution Profile: Modified Release (MR) tablet cores of 200 mg



	Tmax [h]	Cmax [ng/mL]	AUC_{48h} [h*ng/mL]
MR tablet Form B 100mg in study X2167	4.0	99.5	1046
Simulation h-PK fromMR tablet 200 mg in dissolution medium + 40% EtOH (normalized to 100 mg)	3.5 (almost equal)	95.6 (almost equal)	905 (lower)

Simulated PK parameters compared to human data

Figure 8



Time		Declared content in %									
X145 [min]	X377 time		X328 time		X329 time		X077 time				
	start	[min]	start	[min]	start	[min]	start	[min]	start	start	start
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	65.6	60	14.7	60	17.9	120	22.7	15	4.5		
30	84.5	120	30.2	180	54.7	240	49.6	30	13.1		
45	90.8	240	65.7	300	83.7	300	62.6	45	24.9		
60	93.5	420	96.8	360	95.5	420	84.0	60	41.9		
75	96.0	480	96.5	420	98.2	480	93.5				

Method: - paddle, 0.5% LDAO in water, 900 ml, 100 rpm (X377, X328, X329)

- paddle, 0.5% LDAO in water, 900 ml, 75 rpm (X145)

- paddle, 0.5% SDS in water, 1000 ml, 50 rpm (X077)

Figure 9

Preliminary human PK results (A2167)

Mean (SD) plasma concentration-time

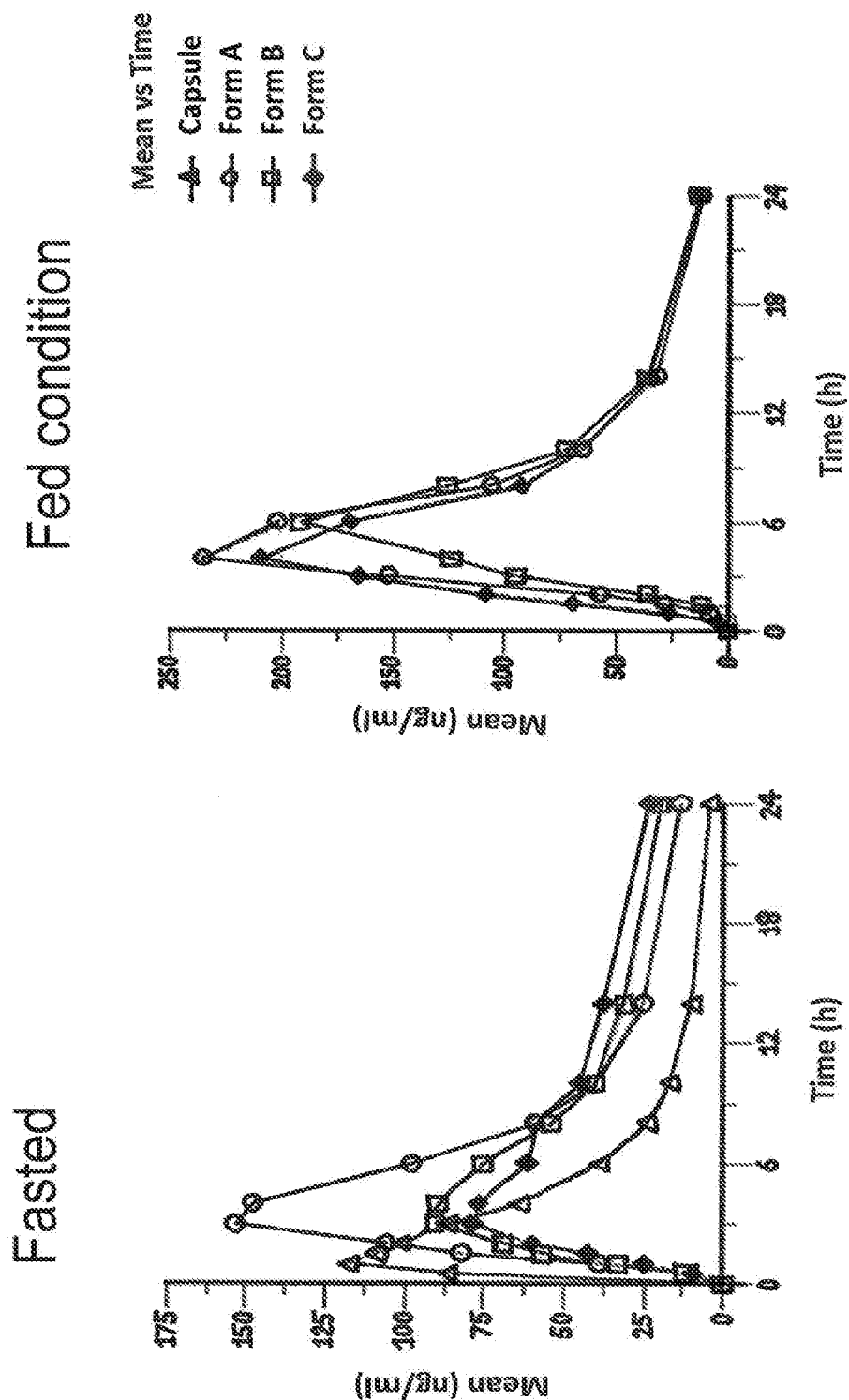


Figure 10

PK Results

Mean (SD) plasma concentration-time profile of MR form B fasted versus fed

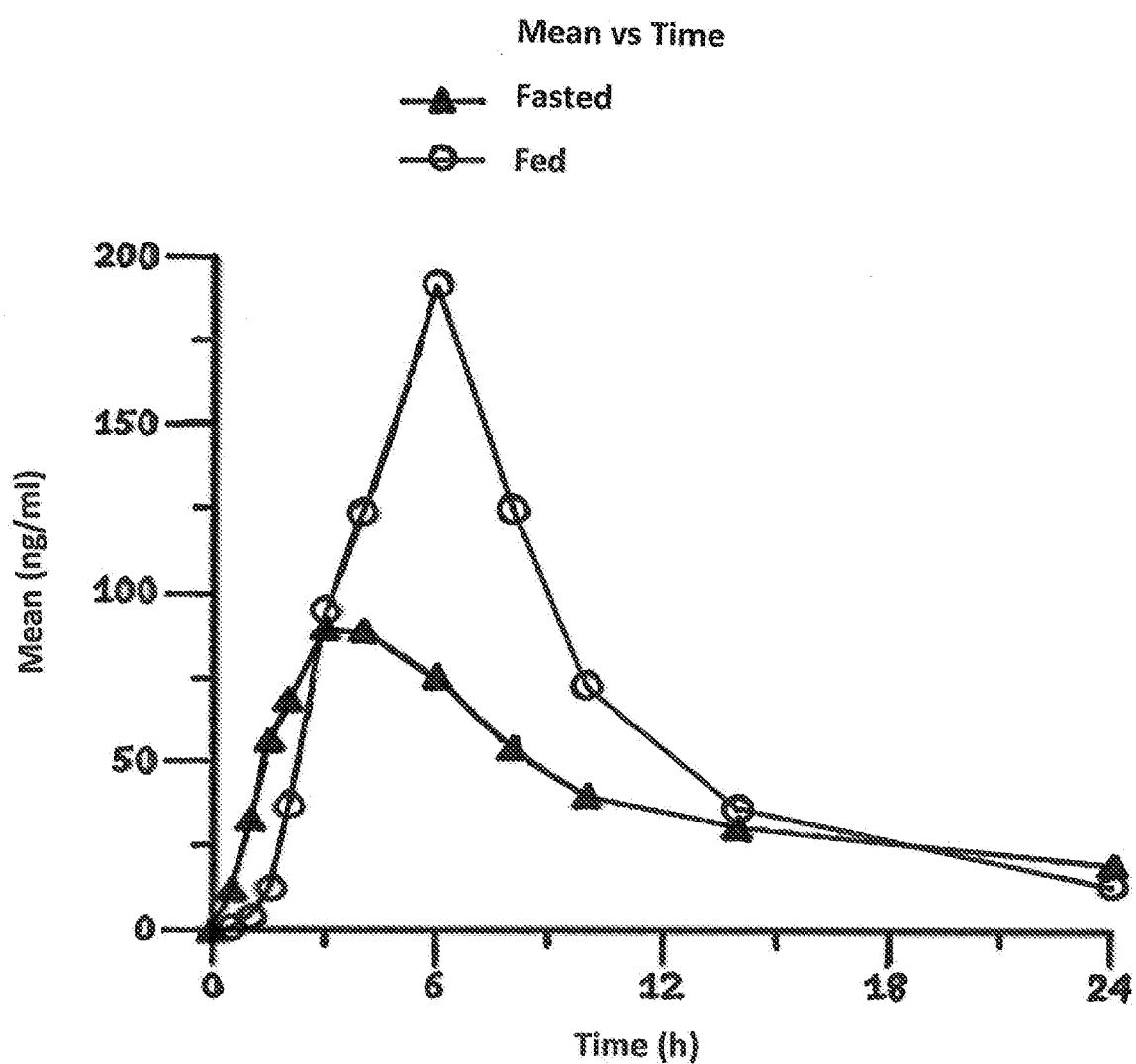
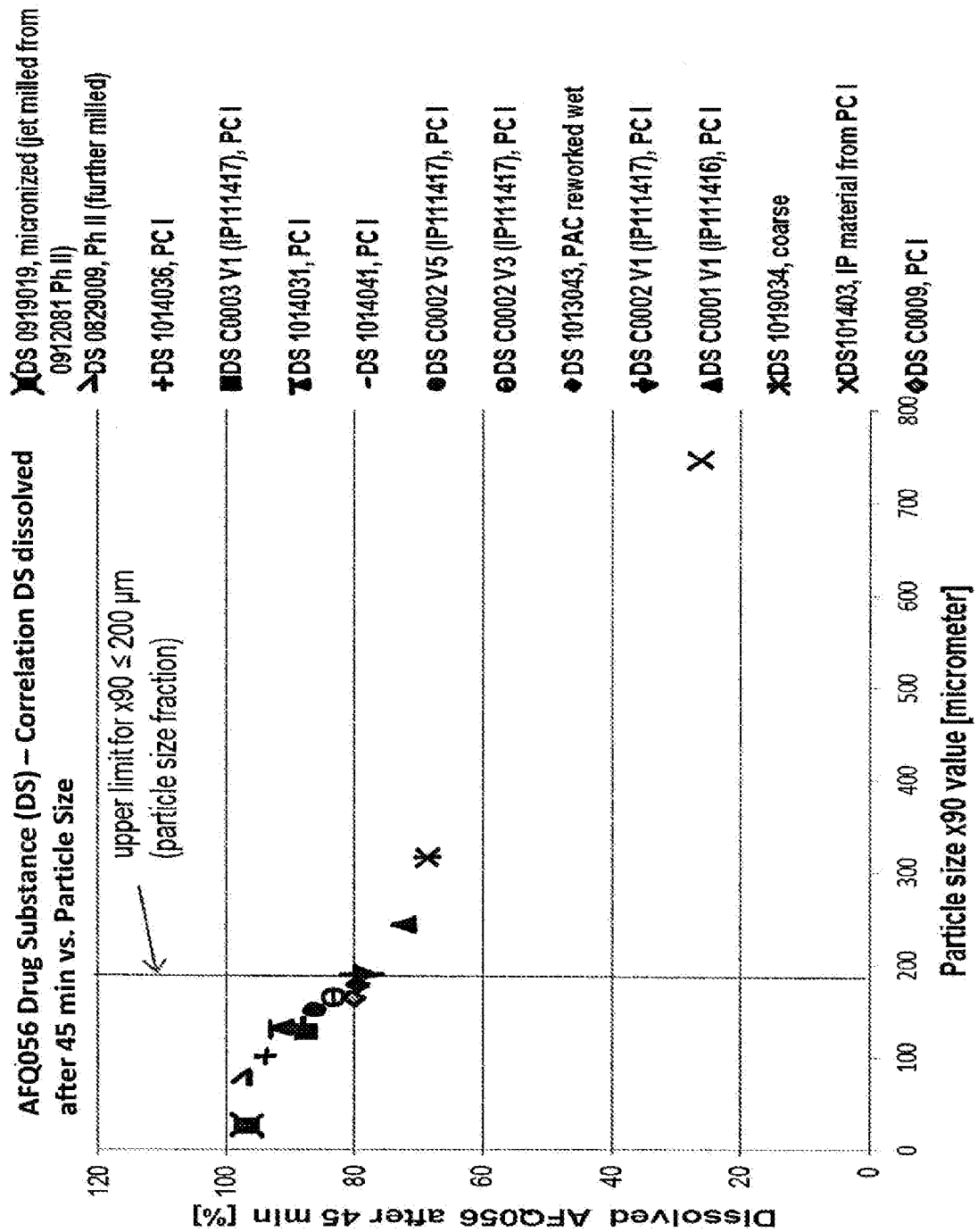


Figure 11



Particle size distribution

	x10	x50	x90
0919019	2	7	26
0829009	8	33	77
1014036	8	40	101
C0003 V1	5	37	128
1014031	9	50	132
1014041	10	50	135
C0002 V5	6	40	151
C0009	12	66	164
C0002 V3	7	44	165
1013043	6	43	180
C0002 V1	8	53	191
C0001 V1	12	77	243
1019034	26	123	317
101403	285	515	747

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2014/062136

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/20 A61K31/4439
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2012/039999 A1 (CHATTERJI ASHISH [US] ET AL) 16 February 2012 (2012-02-16) abstract paragraphs [0027], [0044], [0060], [0063], [0133]; claims 1-47; figures 1-8 -----	1-12
A	WO 2012/139876 A1 (MERZ PHARMA GMBH & CO KGAA [DE]; RUSS HERMANN [DE]; BORTA ANDREAS [DE]) 18 October 2012 (2012-10-18) page 1, line 29 - page 2, line 13 page 5, lines 1-8 page 36, line 17 - page 39, line 35 example 4 -----	1-12
A	WO 2010/048095 A2 (HOUSE EAR INST [US]; OTONOMY INC [US]; FRIEDMAN RICK [US]; VOLLRATH BE) 29 April 2010 (2010-04-29) paragraphs [0084], [0093] - [0096] -----	1-12



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 September 2014

Date of mailing of the international search report

09/10/2014

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Toulacis, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2014/062136

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2012039999	A1	16-02-2012	AR 082602 A1 19-12-2012
			AU 2011288555 A1 24-01-2013
			CA 2804749 A1 16-02-2012
			CN 103068374 A 24-04-2013
			EP 2603206 A2 19-06-2013
			JP 2013533299 A 22-08-2013
			KR 20130028991 A 20-03-2013
			RU 2013108057 A 20-09-2014
			SG 187550 A1 28-03-2013
			TW 201211024 A 16-03-2012
			US 2012039999 A1 16-02-2012
			WO 2012019989 A2 16-02-2012
WO 2012139876	A1	18-10-2012	AR 086004 A1 13-11-2013
			WO 2012139876 A1 18-10-2012
WO 2010048095	A2	29-04-2010	AU 2009307825 A1 29-04-2010
			CA 2751761 A1 29-04-2010
			EP 2344151 A2 20-07-2011
			JP 2012506436 A 15-03-2012
			US 2011263652 A1 27-10-2011
			WO 2010048095 A2 29-04-2010

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

NOVARTIS AG

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica


Pascal Traub

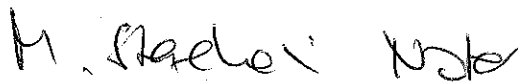
Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *P. in*

3. in his/her function as *off. pers.*

4. and certified by the seal of the *Chancery*

Certified 20. Aug. 2006

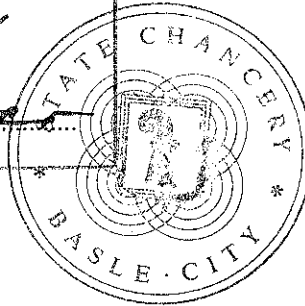
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *2009/18584*

9. Seal / stamp: 10. Signature: *Fischer*

Heidi Fischer



RESUMEN

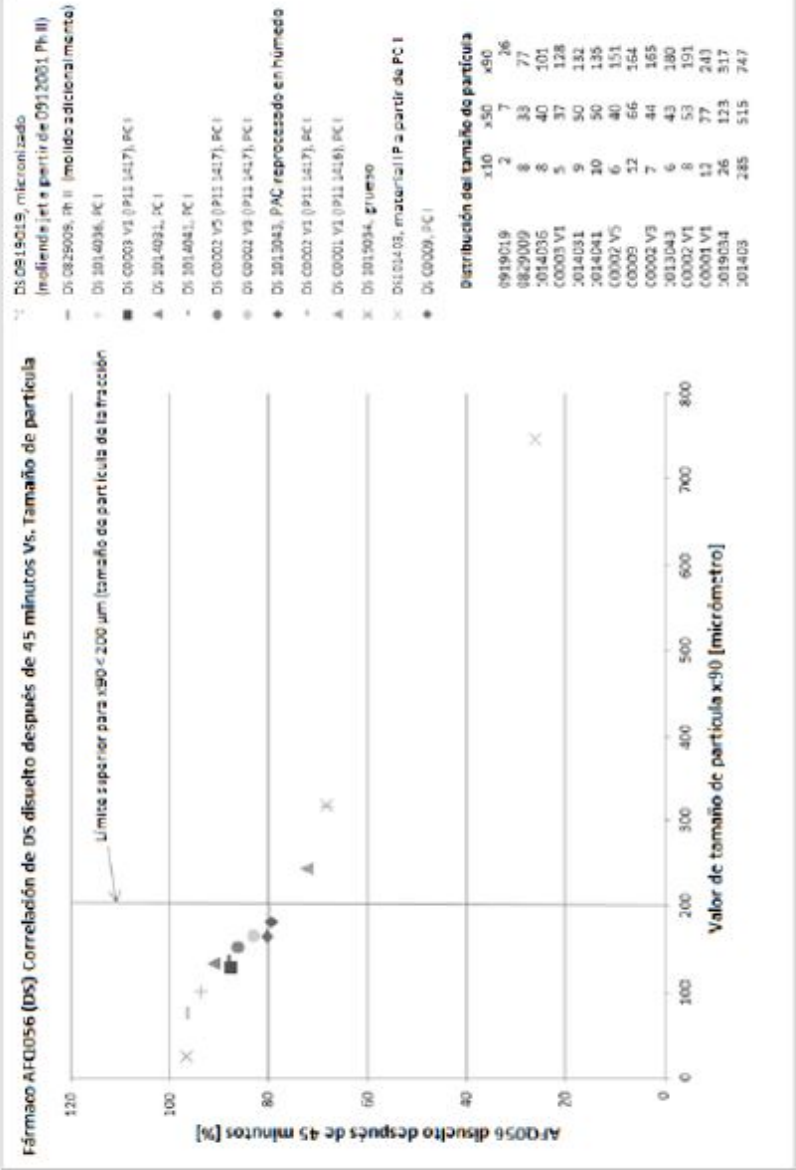
Son proporcionados productos de fármaco en la forma de formulaciones de liberación modificada que comprenden la sustancia farmacológica ester metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hidroxi-4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico (AFQ056), así como procedimientos para preparar tales medicamentos. Los productos farmacéuticos son útiles en el tratamiento de pacientes con la enfermedad de Parkinson y que exhiben discinesia inducida por L-dopa.

10

15

20

Figura 11



Distribución de tamaño de partícula

	x10	x50	x90
0919019	2	7	26
0829009	8	33	77
1014036	8	40	101
C0003 V1	5	37	128
1014031	9	50	132
1014041	10	50	135
C0002 V5	6	40	151
C0009	12	66	164
C0002 V3	7	44	165
1013043	6	43	180
C0002 V1	8	53	191
C0001 V1	12	77	243
1019034	26	123	317
101403	285	515	747

Figura 10

Resultados PK

Perfil de concentración plasmática media en el tiempo (SD) de la forma B MR en ayuno versus alimentado

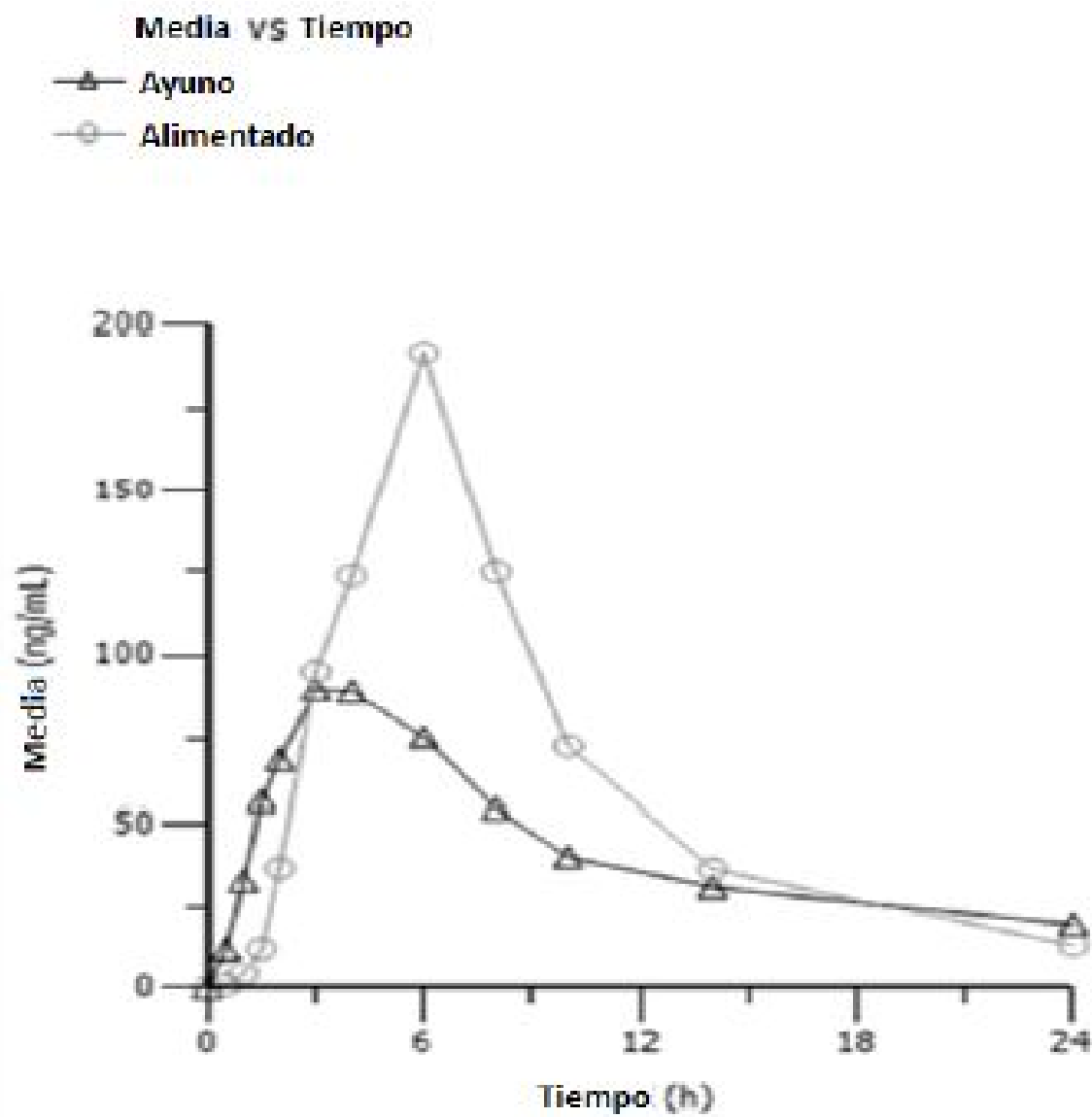


Figura 9

Resultados PK preliminares en humanos (A2167)
concentración plasmática media en el tiempo
(SD)

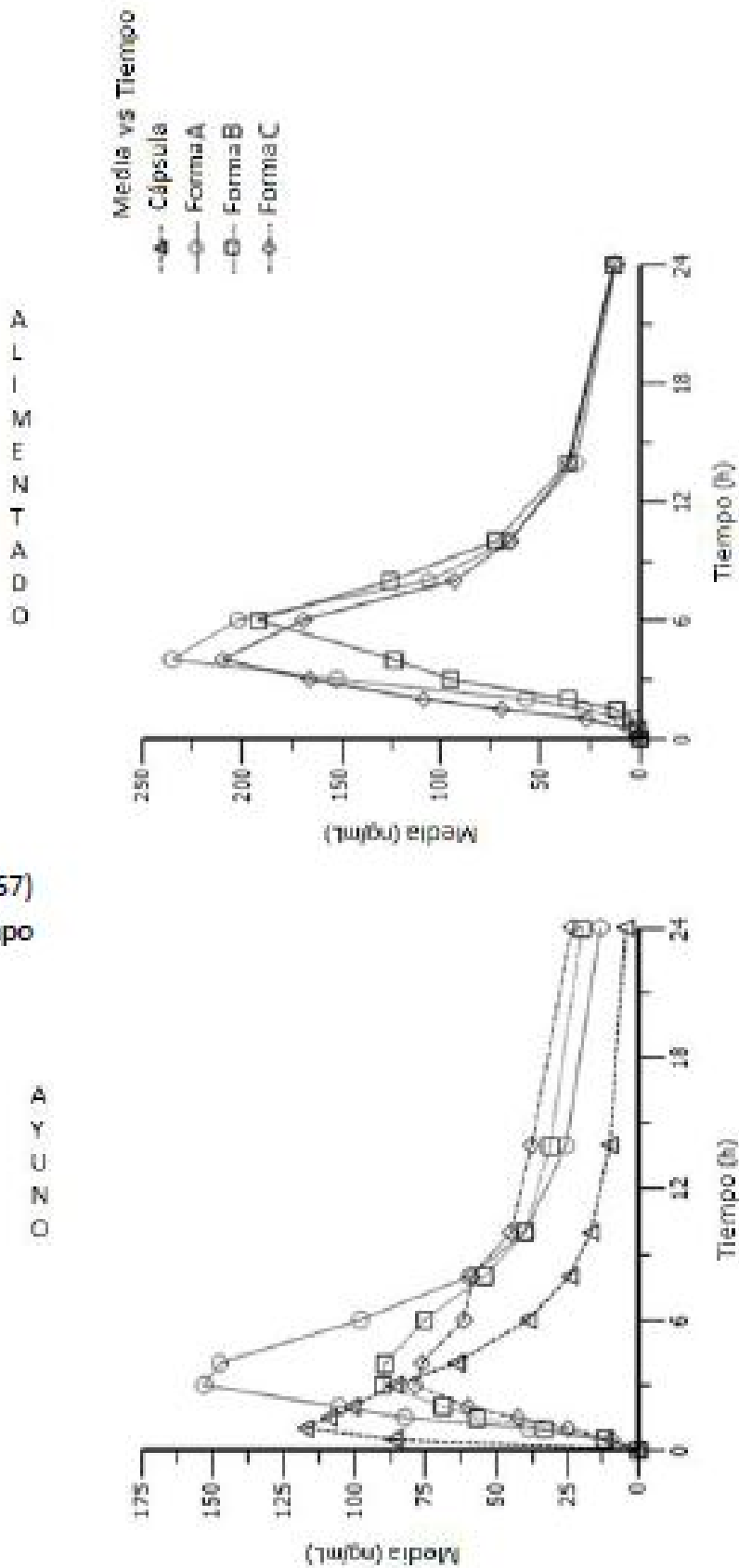
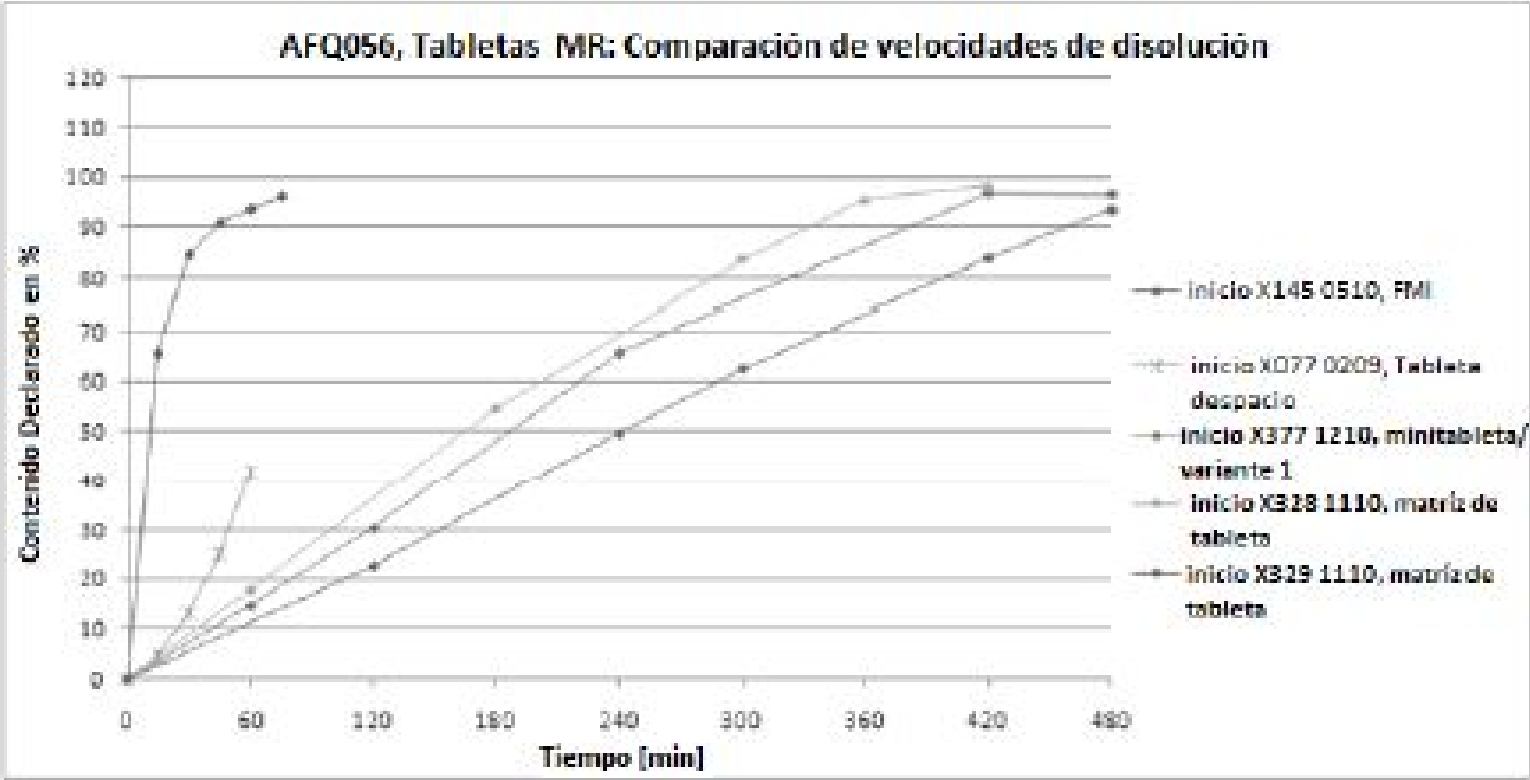


Figura 8

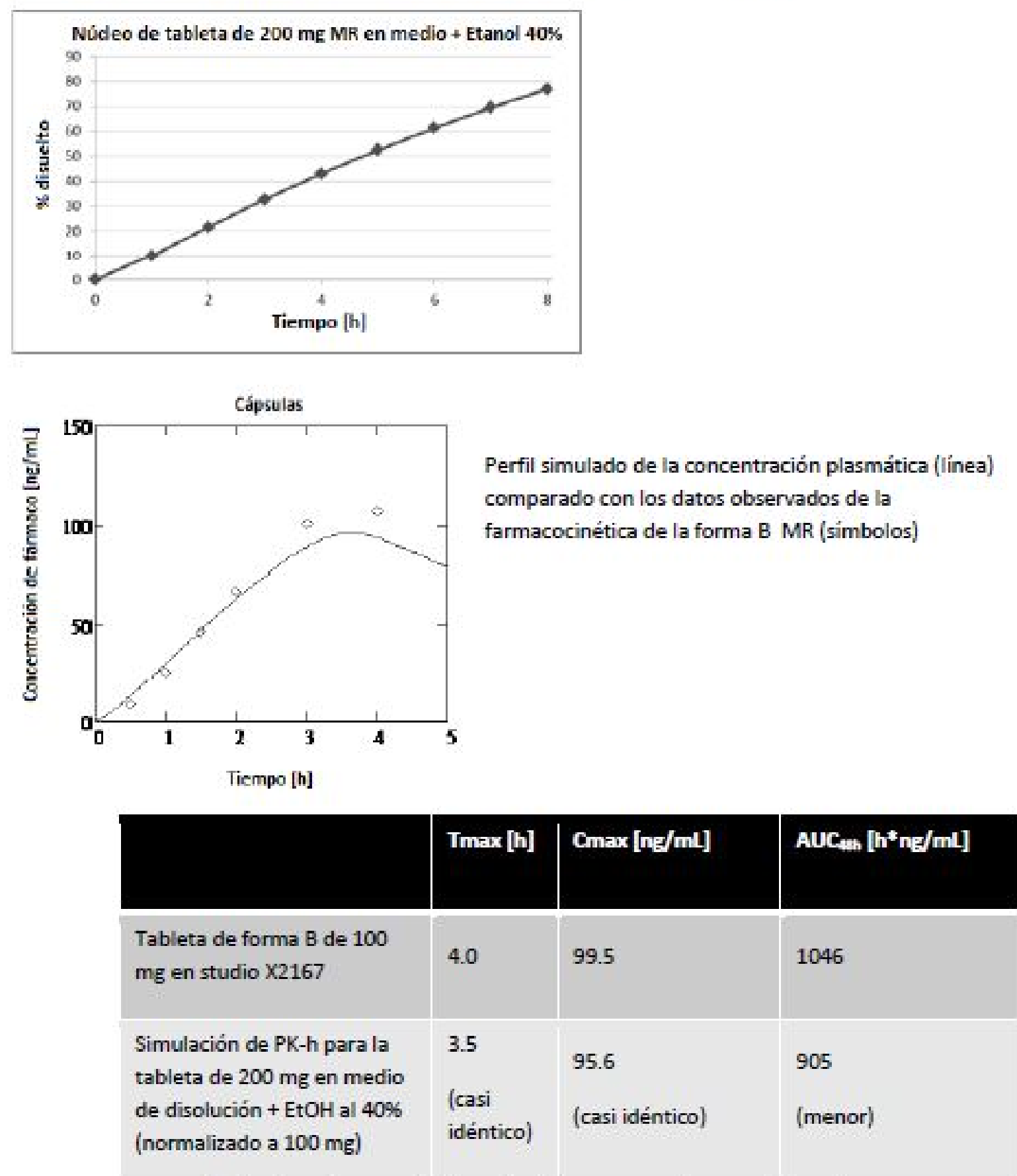


Tiempo		Contenido Declarado en %							
X145		X377 tiempo		X328 tiempo		X329 tiempo		X077 tiempo	
[min]	inicio	[min]	inicio	[min]	inicio	[min]	inicio	[min]	inicio
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	65.6	60	14.7	60	17.9	120	22.7	15	4.5
30	84.5	120	30.2	180	54.7	240	49.6	30	13.1
45	90.8	240	65.7	300	63.7	300	62.6	45	24.9
60	93.5	420	96.8	360	95.5	420	84.0	60	41.9
75	96.0	480	96.5	420	96.2	480	93.5		

Método: - paletas, 0.5% LDAO en agua, 900 ml, 100 rpm (X377, X328, X329)
- paletas, 0.5% LDAO en agua, 900 ml, 75 rpm (X145)
- paletas, 0.5% SDS en agua, 1000 ml, 50 rpm (X077)

Figura 7

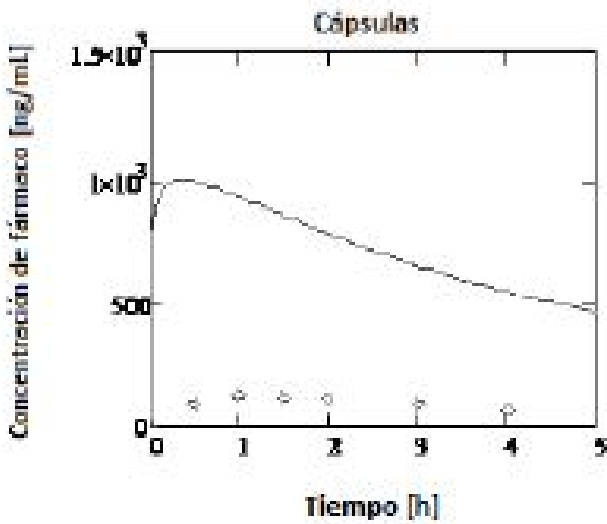
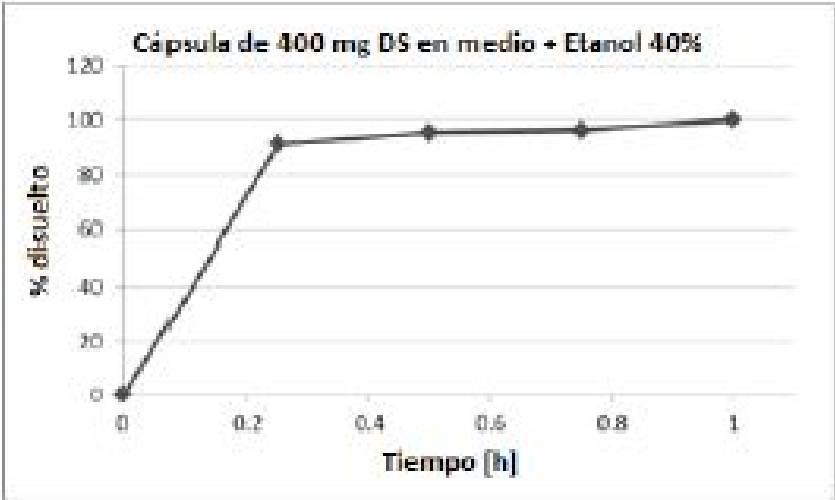
Perfil de disolución: Núcleos de Tabletas de 200 mg de liberación modificada (MR)



Parámetros farmacocinéticos simulados comparados con datos en humanos

Figura 6

Cápsula de 400 mg de liberación inmediata (IR)



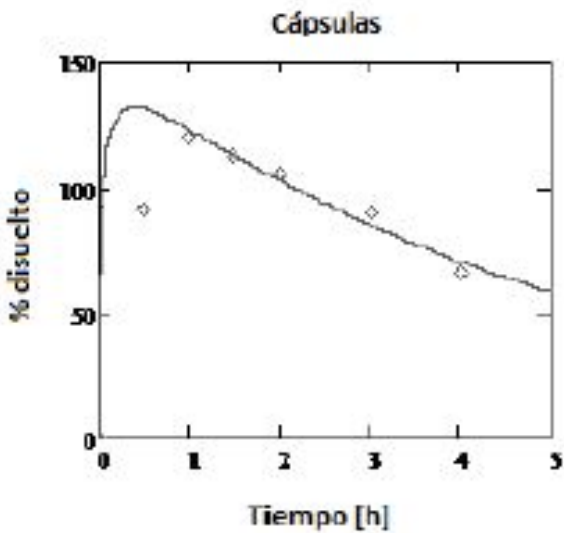
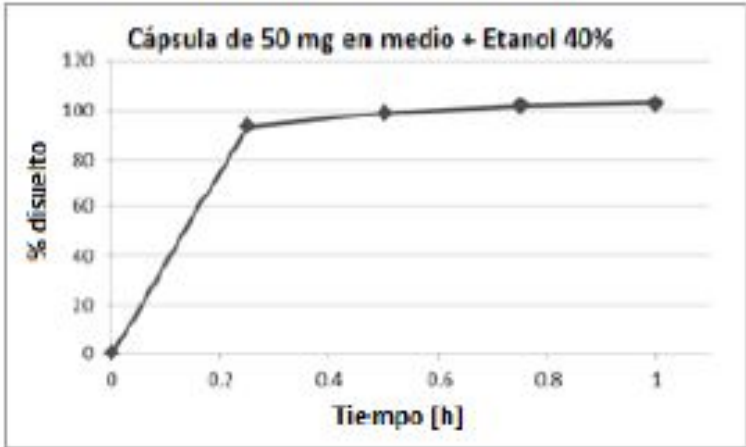
Perfil simulado de la concentración plasmática (línea) se compara con el perfil observado de la concentración plasmática de las cápsulas de 400 mg (símbolos)

	Tmax [h]	Cmax [ng/mL]	AUC _{0-5h} [h*ng/mL]
Cápsula de 400 mg en estudio X2101	3.48	315	1980
Simulación de PK-h para la cápsula de 50 mg en medio de disolución + EtOH al 40%	0.4 (más rápido)	997.1 (mayor)	7249 (mayor)

Parámetros farmacocinéticos simulados

Figura 5

Perfil de disolución: Cápsula de 50 mg de liberación inmediata (IR)

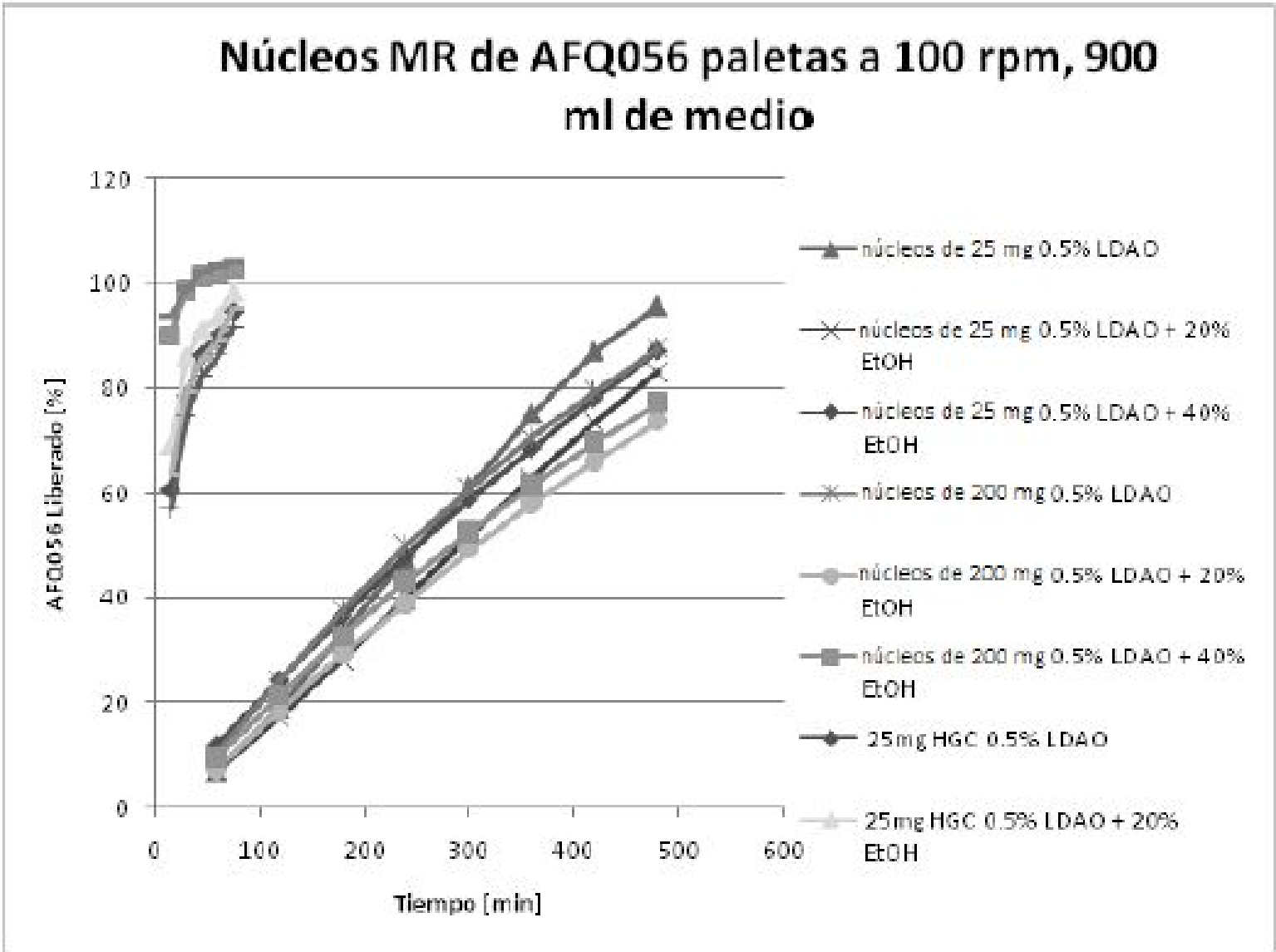


Perfil simulado de la concentración plasmática (línea) se compara con el perfil observado de la concentración plasmática de las cápsulas de 50 mg (símbolos)

	Tmax [h]	Cmax [ng/mL]	AUC _{48h} [h*ng/mL]
Cápsula de 50 mg en estudio X2167	1.0	115.9	865
simulación de PKh para la cápsula de 50 mg en medio de disolución + EtOH al 40%	0.4 (más rápido)	130.1 (mayor)	947 (mayor)

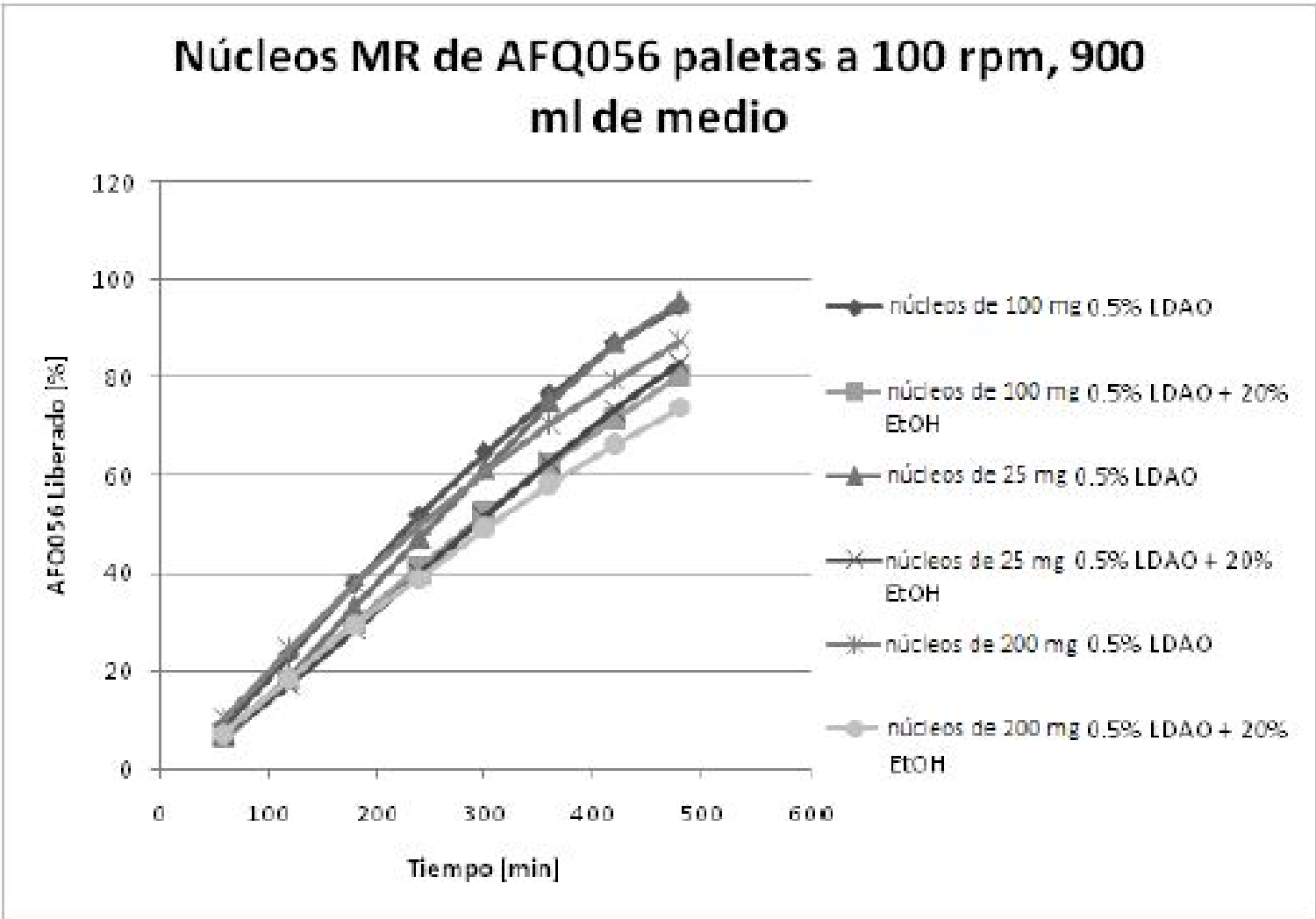
Parámetros farmacocinéticos simulados comparados con datos en humanos

Figura 4



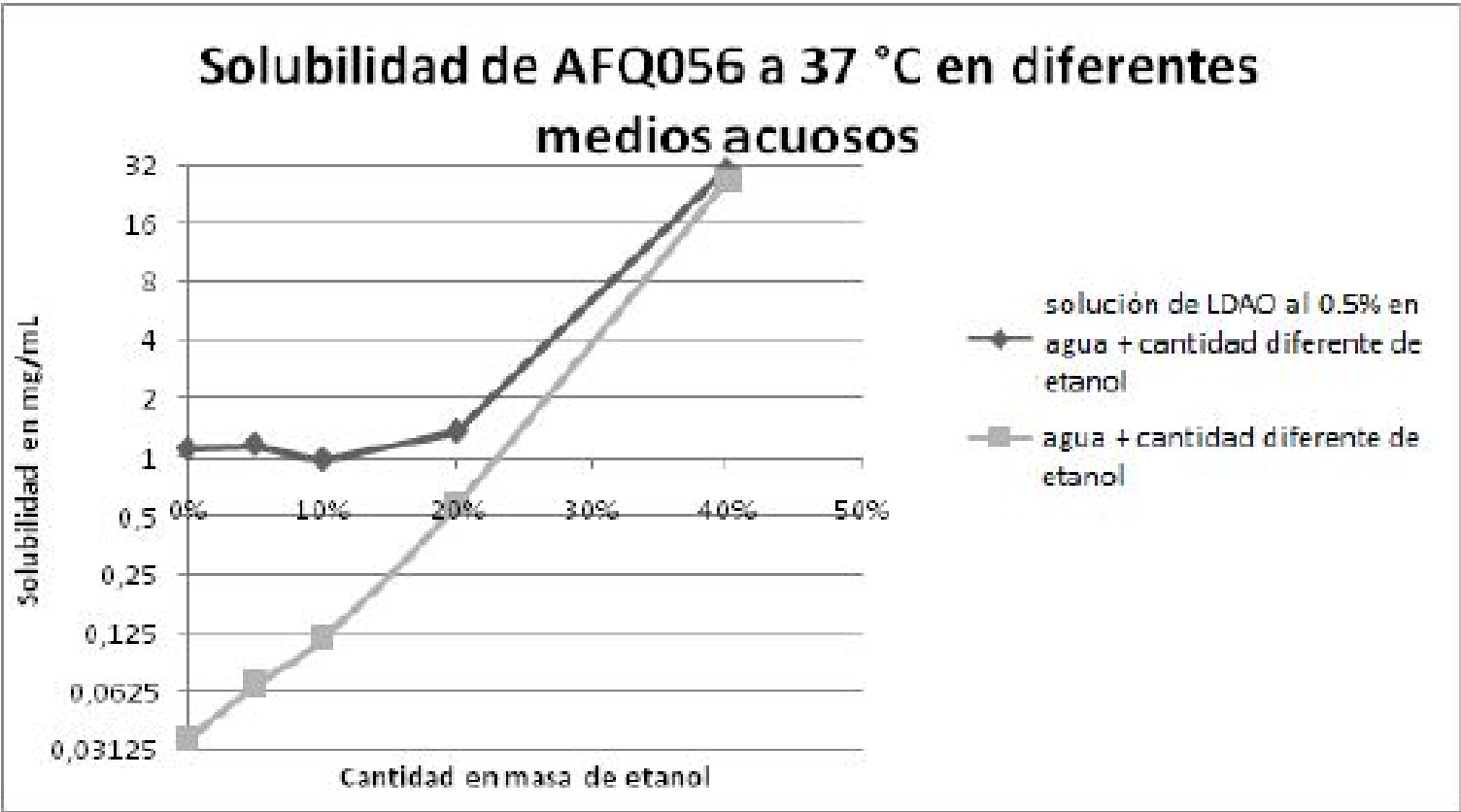
Cuando se evaluó con un método de velocidad de disolución biorrelevante, las potencias de as dosis de liberación inmediata (IR) muestran una tendencia consistente a una mayor velocidad de disolución en presencia de etanol al 20% y 40% lo cual es esperado. No obstante, las formas de liberación inmediata (IR) independientemente de su potencia se disuelven de una manera similar o a una velocidad inferior en presencia de etanol. Incluso en presencia de 40% de etanol a pesar de la alta solubilidad, no se nota un aumento en la tasa de disolución.

Figura 3



Cuando se evaluó con un método de velocidad de disolución biorrelevante, todas las potencias de dosis de liberación modificada mostraron de manera consistente una velocidad de disolución inferior en presencia de 20% de etanol. A partir de las solubilidades, se podría esperar la misma velocidad de disolución.

Figura 2

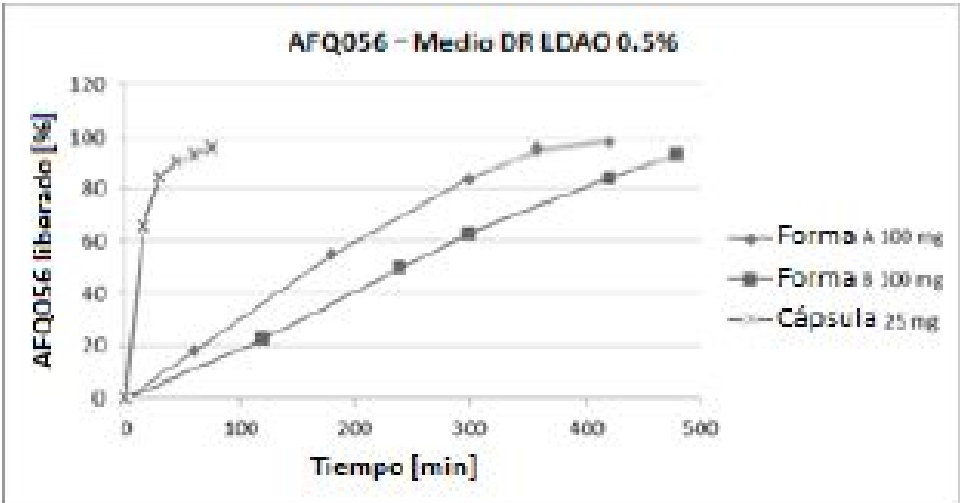


LDAO (N-oxido de Laurildimetilamina) al 0.5% es el medio para evaluar la tasa de disolución, aumentar los niveles de etanol lleva a un aumento continuo de la solubilidad de AFQ056 en una solución acuosa de LDAO al 0.5%

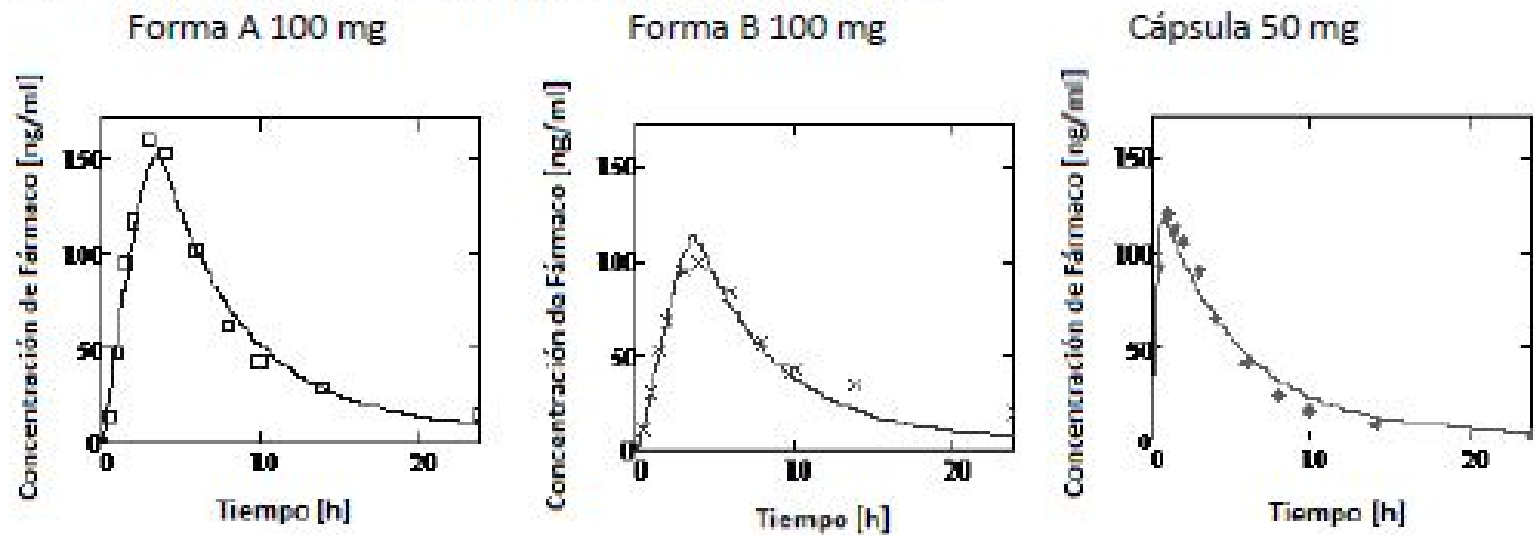
- Hasta 20% de etanol, la solubilidad de AFQ056 se mantiene comparable
- En presencia de 40% de etanol la solubilidad con/sin LDAO está dominada por la presencia de etanol

Figura 1

Perfil de Disolución



Correlación In vitro-In vivo (IVIVC): Modelo PK mecanístico



Concentración plasmática calculada (símbolos) versus observada (líneas)

Parámetros PK:

	AUC _{0-24h} [h*ng/mL] (observado)	C _{max} [ng/mL] (observado)
Forma A 100 mg	1440 (1438)	145.2 (159.3)
Forma B 100 mg	1046 (1317)	109.3 (99.5)
Cápsula 50 mg	865 (745)	115.9 (119.7)