

PIROGLUTAMATO DE VORTIOXETINA

Campo técnico

La presente invención se refiere a piroglutamato de vortioxetina y a su uso en composiciones farmacéuticas.

5 Antecedentes

Algunas solicitudes de patente internacionales, incluyendo los documentos WO 03/029232 y WO 2007/144005, dan a conocer el compuesto 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina y sales
10 farmacéuticamente aceptables del mismo. La OMS ha publicado desde entonces que vortioxetina es la Denominación Común Internacional (DCI) recomendada para la 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina. Previamente, la vortioxetina se había denominado en la bibliografía Lu
15 AA21004. En septiembre y diciembre de 2013 la FDA y la EMA, respectivamente, aprobaron la vortioxetina para el tratamiento de trastorno depresivo mayor/episodio depresivo mayor con el nombre comercial Brintellix™. Resulta de particular interés que la vortioxetina también ha mostrado
20 efectos en personas ancianas que padecen trastorno depresivo mayor recurrente [Int. Clin. *Psychopharm.*, 27, 215-227, 2012].

La vortioxetina es un antagonista de los receptores 5-HT₃, 5-HT₇ y 5-HT_{1D}, un agonista del receptor 5-HT_{1A} y un

agonista parcial del receptor 5-HT_{1B}, y un inhibidor del transportador de la serotonina. Además, se ha demostrado que la vortioxetina incrementa los niveles de los neurotransmisores serotonina, noradrenalina, dopamina, acetilcolina e histamina en zonas específicas del cerebro. Se considera que todas estas actividades son de importancia clínica y están posiblemente implicadas en el mecanismo de acción del compuesto [*J. Med. Chem.*, 54, 3206-3221, 2011; *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 18 (sup. 4), S321, 2008; *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 21 (sup. 4), S407-408, 2011; *Int. J. Psychiatry Clin Pract.* 5, 47, 2012]. El perfil farmacológico da motivos para creer que la vortioxetina puede tener un efecto procognitivo. Esta noción parece estar soportada por evidencias clínicas en las que se ha mostrado que la vortioxetina tiene un efecto beneficioso directo sobre la cognición independiente de sus efectos antidepresivos [*Int. Clin. Psychopharm.*, 27, 215-227, 2012; *Int J neurophychopharm* 17, 1557-1567, 2014; *Neuropsychopharmacol*, 40, 2025-2037, 2015].

La vortioxetina está disponible en el mercado como comprimidos recubiertos de liberación instantánea (LI) con película que contienen 5, 10, 15 y 20 mg de vortioxetina como la sal de HBr y como disolución de gotas oral que comprende vortioxetina 20 mg/ml como la sal de DL-lactato.

Está bien establecido que tragar comprimidos y cápsulas puede ser un problema para un número significativo de pacientes, y esto puede conducir en última instancia a una falta de cumplimiento con el consiguiente riesgo aumentado de recidiva o respuesta inadecuada al tratamiento. Estudios han mostrado que una de cada tres mujeres y uno de cada seis hombres notifican problemas para tragar comprimidos. De manera notable, las dificultades para tragar comprimidos parecen estar más extendidas en la población anciana y entre los niños [*Pharm World Sci*, 223, 185-188, 2001]. Se han aplicado diferentes tecnologías para superar los problemas para tragar comprimidos y cápsulas. Por ejemplo, pueden usarse alternativas a la administración oral, tales como administración parenteral, transdérmica, nasal, bucal, sublingual o rectal. Alternativamente, pueden aplicarse formas de administración oral fáciles de tragar tales como disoluciones orales, comprimidos dispersables orales, polvos o gránulos para espolvorear sobre alimentos o geles orales.

Las composiciones de gel para la administración oral son una alternativa atractiva a los comprimidos y cápsulas porque combinan la facilidad y simplicidad de la administración oral con poca o ninguna resistencia para tragarlas. Debido a la estabilidad reducida inherente de

productos farmacéuticos en composiciones líquidas o semisólidas (p. ej. forma de gel), se proporcionan con frecuencia composiciones de gel como polvos secos que tienen que mezclarse con un líquido, normalmente agua o saliva, inmediatamente antes de su uso para formar el gel. El documento US 6,709,678 da a conocer una composición farmacéutica que comprende un principio activo en combinación con polímeros hidratables, tales como alginatos o carboximetilcelulosa que tras el contacto con la saliva forma un gel en la boca. El documento WO 01/76610 da a conocer una composición que comprende vitamina D y derivados de almidón que tras mezclarse con agua forma una suspensión gelificada de tipo pudin. El documento WO 2005/107713 da a conocer una composición que comprende un principio activo junto con goma gellan que tras la adición de agua se hincha o gelifica para tener una textura similar a la de un pudin blando. Tal forma de administración se ha desarrollado para su uso comercial con el nombre comercial Parvulet™. Parvulet™ se presenta como una cuchara precargada con principio activo y un polímero gelificante y envuelta en una lámina metálica. El usuario desenvuelve la cuchara y añade agua para formar el gel. Una característica común de estas tecnologías es que la gelificación o el hinchamiento se obtiene mediante el uso de polímeros

gelificantes. La aplicación de excipientes adicionales en cualquier composición farmacéutica siempre es problemática porque aumenta el riesgo de falta de compatibilidad entre el principio activo y los excipientes o entre excipientes.

5 Un objetivo de la presente invención es proporcionar sales de vortioxetina que pueden administrarse como gel oral sin necesidad de polímeros gelificantes.

Los documentos WO 2011/023194 y WO 2011/136376 dan a conocer formulaciones con recubrimiento entérico (RE) que
10 comprenden vortioxetina. Un objetivo de la presente invención es proporcionar formulaciones con recubrimiento entérico con propiedades farmacocinéticas superiores.

Compendio de la invención

Los presentes inventores han encontrado
15 sorprendentemente que una sal de adición de ácido particular de vortioxetina, concretamente piroglutamato de vortioxetina en sus diversas formas en disolución acuosa, forma un gel en presencia de una sal. Por consiguiente, en una realización, la invención se refiere a piroglutamato de
20 vortioxetina.

En una realización, la invención se refiere a piroglutamato de vortioxetina para su uso en terapia.

En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende piroglutamato de vortioxetina.

En una realización, la invención se refiere a una
5 composición de gel que comprende piroglutamato de vortioxetina, una sal y agua.

En una realización, la invención se refiere a un método para preparar un gel, comprendiendo dicho método las etapas de mezclar piroglutamato de vortioxetina, una sal y
10 una disolución acuosa.

En una realización, la invención se refiere al uso de piroglutamato de vortioxetina en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad del SNC.

En una realización, la invención se refiere a
15 piroglutamato de vortioxetina para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad del SNC.

En una realización, la invención se refiere a un método para tratar una enfermedad del SNC, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de
20 piroglutamato de vortioxetina a un paciente que lo necesita.

En una realización, la invención se refiere a un método para tratar una enfermedad del SNC, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de

una composición de gel de la presente invención a un paciente que lo necesita.

Figuras

Figura 1: espectro de difracción de rayos X en polvo
5 (XRPD) de (L)-piroglutamato de vortioxetina.

Figura 2: termograma de análisis termogravimétrico (TGA) de (L)-piroglutamato de vortioxetina.

Figura 3: calorimetría diferencial de barrido (DCS) de (L)-piroglutamato de vortioxetina.

10 Figura 4: espectro de sorción dinámica de vapor (DVS) para (L)-piroglutamato de vortioxetina. (—): Cambio en masa (%) con respecto al estado seco. (---) Humedad relativa objetivo (%).

Figura 5: espectro de difracción de rayos X en polvo
15 de (DL)-piroglutamato de vortioxetina MH.

Figura 6: calorimetría diferencial de barrido de (DL)-piroglutamato de vortioxetina MH.

Figura 7: termograma de análisis termogravimétrico de (DL)-piroglutamato de vortioxetina MH.

20 Figura 8: espectro de sorción dinámica de vapor para (DL)-piroglutamato de vortioxetina MH. (—): Cambio en masa (%) con respecto al estado seco. (---) Humedad relativa objetivo (%).

Figura 9: espectro de difracción de rayos X en polvo de forma α de (DL)-piroglutamato de vortioxetina.

Figura 10: calorimetría diferencial de barrido de forma α de (DL)-piroglutamato de vortioxetina.

5 Figura 11: termograma de análisis termogravimétrico de forma α de (DL)-piroglutamato de vortioxetina.

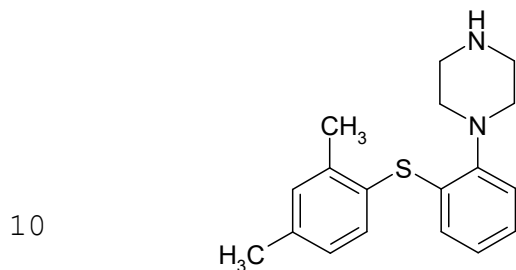
Figura 12: espectro de sorción dinámica de vapor para forma α de (DL)-piroglutamato de vortioxetina. (—): Cambio en masa (%) con respecto al estado seco. (---):
10 Humedad relativa objetivo (%).

Figura 13: perfiles de concentración en plasma-tiempo para vortioxetina en seres humanos. El eje de las X es el tiempo en horas tras la dosificación. El eje de las Y es la concentración en plasma en ng/ml. • LI (20 mg); Δ pH 5.5
15 (20 mg); ■ pH 6.0 (20 mg); □ pH 7.0 (20 mg).

Figura 14: perfiles de concentración en plasma para vortioxetina en perros. El eje de las X es el tiempo en horas tras la dosificación. El eje de las Y es la concentración en plasma en ng/ml. • 20 mg de disolución; $\diamond$
20 20 mg de RE, HBr; □ 20 mg de LI, HBr; ▲ 20 mg de RE, piroglutamato.

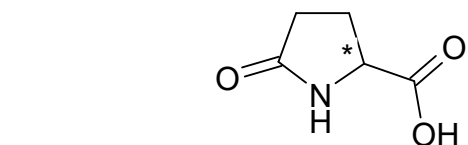
Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a sales de piroglutamato de vortioxetina. La vortioxetina está comercialmente disponible o puede sintetizarse tal como se da a conocer, p. ej., en los documentos WO 03/0292532, WO 5 2007/144005 o WO 2014/128207. A continuación se representa la estructura molecular de vortioxetina.



Las sales de piroglutamato de la presente invención pueden obtenerse en una reacción entre base libre de vortioxetina y ácido piroglutámico seguido por precipitación, tal como se muestra en los ejemplos.

15 El ácido piroglutámico, que también se conoce como 5-oxoprolina y ácido piridólico, se forma cuando el grupo amino y el ácido carboxílico de la cadena lateral del ácido glutámico se ciclan para formar una lactama, tal como se muestra en la siguiente figura



Tal como se indica mediante *, el piroglutamato contiene un átomo de carbono asimétrico y por tanto el piroglutamato existe en tres formas, es decir DL (la forma racémica) y las formas D y L (las dos enantioméricas). Las propiedades físicas de las sales de piroglutamato de vortioxetina pueden depender en principio de si el contraión es piroglutamato en su forma racémica o en cualquiera de sus formas enantioméricas. Sin embargo, tal como se muestra en los ejemplos, las sales de vortioxetina tanto de DL-piroglutamato como de L-piroglutamato pueden formar las composiciones de gel de la presente invención. Dado que la propia vortioxetina no contiene un átomo de carbono asimétrico y por tanto no existe en formas enantioméricas, el L-piroglutamato de vortioxetina y el D-piroglutamato de vortioxetina tienen propiedades físicas idénticas, incluyendo las propiedades de gelificación observadas por los inventores. Por tanto, la invención proporciona piroglutamato de vortioxetina y usos del mismo tal como se describe en la presente en los que el piroglutamato es DL-piroglutamato, D-piroglutamato o L-piroglutamato o cualquier mezcla de los mismos.

Tanto el ácido DL- como el L-piroglutámico forman una sal 1:1 con vortioxetina. Tal como se demuestra mediante las reflexiones de XRPD mostradas en los ejemplos, estas

sales son cristalinas y existen formas tanto hidratadas como anhidras. Sin embargo, dado que el piroglutamato de vortioxetina se disuelve antes o como parte de la formación de gel, es poco probable que la propiedad de formación de gel de piroglutamato de vortioxetina dependa de una forma cristalina particular de piroglutamato de vortioxetina.

En una realización, la invención se refiere a D-piroglutamato o L-piroglutamato de vortioxetina con reflexiones de XRPD a 10.72, 12.14, 16.22 y 18.59 ($^{\circ}2\theta$); tal como 10.72, 12.14, 16.05, 16.22, 17.53, 17.70, 18.45 y 18.59 ($^{\circ}2\theta$), tal como 7.02, 10.72, 12.14, 14.45, 14.61, 15.56, 16.05, 16.22, 17.53, 17.70, 18.45 y 18.59 ($^{\circ}2\theta$). Todos los valores son $\pm 0.1^{\circ}2\theta$. En una realización, la invención se refiere a D-piroglutamato o L-piroglutamato de vortioxetina con reflexión de XRPD tal como se muestra en la figura 1.

En una realización, la invención se refiere a (DL)-piroglutamato de vortioxetina MH (es decir monohidratado) con reflexiones de XRPD a 6.16, 9.25, 17.68 y 18.12 ($^{\circ}2\theta$), tal como a 6.16, 9.25, 14.61, 15.02, 15.88, 16.33, 17.68 y 18.12 ($^{\circ}2\theta$), tal como a 6.16, 9.25, 9.38, 12.10, 14.03, 14.61, 15.02, 15.88, 16.33, 16.91, 17.68 y 18.12 ($^{\circ}2\theta$). Todos los valores son $\pm 0.1^{\circ}2\theta$. En una realización, la

invención se refiere a (DL)-piroglutamato de vortioxetina MH con reflexión de XRPD tal como se muestra en la figura 5.

En una realización, la invención se refiere a forma α de (DL)-piroglutamato de vortioxetina con reflexiones de XRPD a 14.27, 15.75, 17.06 y 18.59 ($^{\circ}2\theta$), tal como a 7.42, 10.78, 13.58, 14.27, 14.60, 15.75, 17.06 y 18.59($^{\circ}2\theta$), tal como a 7.42, 10.78, 13.58, 13.99, 14.27, 14.60, 15.75, 15.90, 16.89, 17.06, 17.87 y 18.59 ($^{\circ}2\theta$). Todos los valores son $\pm 0.1^{\circ}2\theta$. En una realización, la invención se refiere a forma α de (DL)-piroglutamato de vortioxetina con reflexión de XRPD tal como se muestra en la figura 9.

Tal como se muestra en los ejemplos, la solubilidad acuosa de piroglutamato de vortioxetina es notablemente superior a la de cualquier sal de vortioxetina conocida. La solubilidad de DL-piroglutamato de vortioxetina MH y forma α de DL-piroglutamato de vortioxetina es de al menos 278 mg/ml, y la solubilidad de D-piroglutamato de vortioxetina o L-piroglutamato de vortioxetina es de 225 mg/ml. Estos valores de solubilidad se determinan en agua a aproximadamente 20 $^{\circ}\text{C}$. Esto debe compararse con datos de solubilidad para sales de vortioxetina conocidas tal como se representa en la siguiente tabla.

Sal	Solubilidad	Referencia
-----	-------------	------------

		(mg/ml)	
	Base libre	0.1	WO 2007/144005
5	Forma α de HBr	2	WO 2007/144005
	Forma β de HBr	1.2	WO 2007/144005
	Forma γ de HBr	NA	WO 2007/144005
10	HBr hidratado	NA	WO 2007/144005
	Solvato de acetato de etilo de HBr	NA	WO 2007/144005
15	HCl	3	WO 2007/144005
	HCl monohidratado	2	WO 2007/144005
20	Mesilato	>45	WO 2007/144005
	Fumarato	0.4	WO 2007/144005
	Maleato	1	WO

5			2007/144005
	Meso-tartrato	0.7	WO 2007/144005
	L-tartrato	0.4	WO 2007/144005
	D-tartrato	0.4	WO 2007/144005
	Sulfato	0.1	WO 2007/144005
10	Fosfato	1	WO 2007/144005
	Nitrato	0.8	WO 2007/144005
	HBr con reflexiones de XRPD a 5.5, 14.8, 16.7 y 20.0 (°2θ)	3-3.8 (Calculado)	WO 2014/044721
15	L-lactato monohidratado2	26	WO 2010/121621
	Forma β de DL-lactato	8	WO 2010/121621
20			

Resulta evidente que el piroglutamato de vortioxetina tiene una solubilidad incomparable que es ~5 veces más soluble que la segunda sal más soluble (mesilato) y ~200 y ~25 veces más soluble que las sales comercializadas (HBr y 5 DL-lactato). Esta alta solubilidad es beneficiosa si tiene que administrarse o comercializarse la vortioxetina, p. ej., en formulaciones líquidas a altas concentraciones, tales como concentrados para infusión y gotas orales.

En una realización, la invención se refiere a 10 piroglutamato de vortioxetina para su uso en terapia.

En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende piroglutamato de vortioxetina. Puede prepararse una formulación farmacéutica de la invención mediante métodos convencionales en la 15 técnica. Pueden prepararse comprimidos mezclando el principio activo con portadores y/o diluyentes habituales, y posteriormente comprimiendo la mezcla en una máquina de preparación de comprimidos convencional. Los ejemplos de portadores o diluyentes comprenden: hidrogenofosfato de 20 calcio anhidro, PVP, co-polímeros de PVP-VA, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, almidón de maíz, manitol, almidón de patata, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas y similares. Puede usarse cualquier otro portador o aditivo habitualmente

usado para tales fines, tales como colorantes, aromatizantes, conservantes, etc., siempre que sean compatibles con los principios activos.

Pueden prepararse disoluciones para inyecciones
5 disolviendo el principio activo y los posibles aditivos en una parte del disolvente para inyección, preferiblemente agua estéril, ajustando la disolución hasta el volumen deseado, esterilizando la disolución y llenándola en viales o ampollas adecuadas. Puede añadirse cualquier aditivo
10 adecuado convencionalmente usado en la técnica, tales como agentes tonificantes, conservantes, antioxidantes, etc.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse mediante cualquier vía adecuada, por ejemplo por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas,
15 polvos, jarabes, etc., o por vía parenteral en forma de disoluciones para inyección. Para preparar tales composiciones, pueden usarse métodos bien conocidos en la técnica, y pueden usarse portadores, diluyentes, excipientes u otros aditivos farmacéuticamente aceptables
20 normalmente usados en la técnica.

De manera conveniente, se administra el piroglutamato de vortioxetina en forma de dosificación unitaria que contiene dichos compuestos en una cantidad de aproximadamente 1 a 50 mg (como base libre). La dosis

diaria total está habitualmente en el intervalo de aproximadamente 1 - 20 mg, tal como de aproximadamente 1 a 10 mg, de aproximadamente 5-10 mg, de aproximadamente 10-20 mg o de aproximadamente 10-15 mg del compuesto de la invención. Se mencionan particularmente dosis diarias de 5, 10, 15 ó 20 mg.

La extrema solubilidad de sales de piroglutamato de vortioxetina hace que estas sales sean útiles en la preparación de formulaciones líquidas previstas, p. ej., para concentrados para infusión o gotas orales. Las gotas orales son una formulación líquida altamente concentrada prevista para una administración oral fácil. Cuando se administran gotas orales, el paciente o el cuidador extrae un volumen predeterminado de las gotas orales, volumen que se mezcla con un vaso de líquido para beber (agua, zumo, etc.), y el paciente bebe el líquido. La forma de administración puede ser beneficiosa, p. ej., para pacientes ancianos que tienen dificultades para tragar comprimidos o cápsulas.

Se determina la concentración de vortioxetina en formulaciones de gotas orales mediante el número de gotas (es decir el volumen) que se desea recoger y la cantidad de vortioxetina que se desea administrar. Generalmente se sostiene que extraer aproximadamente 5-20 gotas es un

compromiso óptimo entre seguridad/eficacia del tratamiento por un lado y conveniencia por el otro. Si la concentración de piroglutamato de vortioxetina es demasiado alta, es decir si sólo se extrae un número bajo de gotas, puede
5 poner en peligro la seguridad o eficacia del tratamiento. Con un número bajo de gotas, una o dos gotas más o menos que lo deseado aumentará significativamente la incertidumbre en cuanto a la dosis proporcionada. Por otro lado, si la concentración de vortioxetina es demasiado baja,
10 el número de gotas que van a extraerse es alto, lo cual es inconveniente para el paciente o el cuidador.

Además de piroglutamato de vortioxetina, la formulación de gotas oral de la presente invención puede comprender disolventes, modificadores de la tensión
15 superficial, modificadores de la viscosidad, conservantes, antioxidantes, colorantes, enmascaradores del sabor, aromatizantes, etc. farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de disolventes incluyen agua y otros disolventes, que son miscibles con agua o agentes
20 solubilizantes y adecuados para fines orales. Ejemplos de disolventes adecuados son etanol, propilenglicol, glicerol, polietilenglicoles, poloxámeros, sorbitol y alcohol bencílico. La solubilidad acuosa del principio activo puede potenciarse adicionalmente mediante la adición a la

disolución de un codisolvente farmacéuticamente aceptable, una ciclodextrina o un derivado de la misma.

Pueden incluirse modificadores de la tensión superficial para ajustar el número de gotas para las formulaciones orales concentradas. Un ejemplo de un modificador de la tensión superficial es etanol, que reduce la tensión superficial y aumenta el número de gotas.

Pueden incluirse modificadores de la viscosidad para ajustar la velocidad de goteo para una formulación oral concentrada. Preferiblemente la velocidad de goteo para la formulación que va a extraerse en gotas diferenciadas a partir de un recipiente equipado con un agregador de gotas no debe superar 2 gotas por segundo. Los ejemplos de modificadores de la viscosidad incluyen etanol, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, polietilenglicol y glicerina.

Pueden añadirse agentes conservantes para prevenir el crecimiento de microorganismos tales como bacterias, levaduras y hongos en formulaciones líquidas, que es probable que se usen repetidas veces. Los conservantes adecuados deben ser fisicoquímicamente estables y eficaces en el intervalo de pH deseado. Los ejemplos de agentes

conservantes incluyen etanol, metilparabeno, propilparabeno y alcohol bencílico.

Una sustancia farmacológica es normalmente más sensible a la degradación química en forma disuelta que
5 sólida; por tanto puede ser necesario incluir un antioxidante en la formulación líquida. Los ejemplos de antioxidantes incluyen galato de propilo, palmitato de ascorbilo, ácido ascórbico, sulfito de sodio, ácido cítrico y EDTA.

10 Pueden usarse agentes colorantes en algunas formulaciones para introducir una uniformidad de aspecto en el producto. Algunos principios activos pueden ser además muy sensibles a la luz y pueden demostrar que es necesario añadir agentes colorantes a las formulaciones de gotas para
15 protegerlas de la luz y con el fin de estabilización. Los agentes colorantes adecuados incluyen por ejemplo tartrazina y amarillo ocaso.

Los agentes edulcorantes pueden enmascarar un sabor desagradable asociado con algunas formulaciones u obtener
20 un sabor deseado. Ejemplos de agentes edulcorantes son glucosa, sorbitol, glicerol, acesulfamo de potasio y neohesperidina dihidrocalcona. El sabor puede optimizarse adicionalmente mediante la adición de una o más sustancias aromatizantes. Sustancias aromatizantes adecuadas son

aromas de frutas tales como aroma de cereza, frambuesa, grosella negra, limón o fresa u otros aromas tales como regaliz, anís, menta, caramelo, etc.

Una formulación de gotas oral de la presente
5 invención puede comprender

el 7.2% de piroglutamato de vortioxetina (el ~5% de base libre)

el 0.08% de parahidroxibenzoato de metilo

el 0.2% de parahidroxibenzoato de propilo

10 agua, c.s. para el 100%.

En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica gelificable que comprende piroglutamato de vortioxetina y una sal. En el presente contexto, "gelificable" indica que una composición tras la
15 adición de una disolución acuosa, tal como agua, forma un gel. Esta composición seca es fácil de almacenar y transportar y por tanto es útil como producto comercializable. En una realización, dicha composición farmacéutica comprende piroglutamato de vortioxetina y una
20 sal en una razón molar de piroglutamato de vortioxetina:sal de entre 1:0.1 y 1:100, tal como de 1:0.5 a 1:50, tal como de 1:1 a 1:20. La composición farmacéutica gelificable de la presente invención no requiere polímeros gelificantes con el fin de formar un gel. En una realización, la

composición farmacéutica gelificable de la presente invención no comprende polímeros gelificantes. En el presente contexto, se pretende que "no comprende" indique que tales polímeros no están presentes en una cantidad que
5 provoque la gelificación de la formulación.

Un "polímero gelificante" en el presente contexto es un polímero que tras mezclarse con una fase acuosa, tal como agua o agua con iones Ca^{++} se gelifica o hincha para formar un gel. Los ejemplos de polímeros gelificantes
10 incluyen almidón, goma gellan, carboximetilcelulosa, pectina, alginato y gelatina. Pueden encontrarse más ejemplos de polímeros gelificantes, p. ej., en Remington: The science and Practice of Pharmacy, 21^a edición, Lippincott, Williams & Wilkins, 2005.

15 En una realización, la invención se refiere a una composición gelificante que comprende piroglutamato de vortioxetina y una sal en una dosis unitaria, en la que dicha dosis unitaria comprende 1 mg - 50 mg de vortioxetina (como base libre), tal como 1, 5, 10, 15 ó 20 mg de
20 vortioxetina (como base libre).

Sin limitarse a ninguna teoría específica, se especula que la formación de gel observada por los inventores es el resultado de la extrema solubilidad de piroglutamato de vortioxetina y la solubilidad notablemente

inferior de otras sales. Inicialmente se pone vortioxetina en disolución como la sal de piroglutamato. Eventualmente, la vortioxetina precipitará con el anión de la sal; sin embargo, en primer lugar se forma un gel metaestable que es lo suficientemente estable como para hacer que el gel sea útil para la administración oral. Por tanto, en el presente contexto se pretende que "sal" indique una sal formada en una reacción entre un ácido farmacéuticamente aceptable y una base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nitroso, ácido sulfúrico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido glutámico, ácido piroglutámico, ácido salicílico, ácido salicílico y ácidos sulfónicos, tales como ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico y ácido bencenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen bases de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, bases alcalinotérreas, tales como hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio, y bases orgánicas, tales como amoníaco, trimetilamina, trietilamina. Pueden encontrarse ejemplos adicionales de ácidos y bases útiles para formar sales

farmacéuticamente aceptables, p. ej., en Stahl y Wermuth (Eds) "Handbook of Pharmaceutical salts. Properties, selection, and use", Wiley-VCH, 2008. En particular, se pretende que "sal" indique una sal con un anión
5 seleccionado de cloruro, bromuro, fumarato, maleato, meso-tartrato, L-tartrato, D-tartrato, sulfato, fosfato y nitrato. En particular, se pretende que "sal" indique una sal con un catión seleccionado de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, amonio, trimetilamonio y trietilamonio.
10 En particular, se pretende que "sal" indique KBr, NaCl o NaBr. Para evitar cualquier duda, "sal" no incluye piroglutamato de vortioxetina.

Además de piroglutamato de vortioxetina y una sal, una composición farmacéutica gelificable de la presente
15 invención puede comprender otros componentes conocidos en la ciencia farmacéutica. Otros componentes pueden incluir modificadores del sabor, tales como edulcorantes y aromatizantes. Los ejemplos de edulcorantes incluyen aspartamo, acesulfamo de potasio, ciclamato, glicirrizina, lactosa, manitol, sacarina, sacarosa y sucralosa. Los
20 ejemplos de aromatizantes incluyen etilvanilina, mentol, glicirrizina, hinojo y piel de limón.

En una realización, la invención se refiere a un gel que comprende piroglutamato de vortioxetina, una sal y agua.

Un gel de la presente invención no requiere polímeros gelificantes para formarse. En una realización, un gel de la presente invención no comprende polímeros gelificantes. Un gel de la presente invención es particularmente útil para la administración oral porque se traga fácilmente en comparación con otras formas de administración oral, en particular comprimidos y cápsulas. Un gel de la presente invención puede comprender otros componentes conocidos en la ciencia farmacéutica, en particular modificadores del sabor, tal como se comentó anteriormente. En el presente contexto y en línea con la definición de la USP de un gel, se pretende que un gel indique un sistema semisólido que consiste o bien en partículas orgánicas pequeñas o bien en moléculas orgánicas grandes interpenetradas con un líquido. Por tanto, un gel se presenta como una fase coherente, viscosa, plástica o no disgregante. En términos prácticos, si se mezcla piroglutamato de vortioxetina, una sal y una disolución acuosa en un vial de 4 ml tal como se describe en el ejemplo 1 y, tras agitar para permitir que se forme una fase viscosa, puede dejarse el vial invertido durante 5 minutos dentro de los cuales dicha fase viscosa mantiene esencialmente su forma física, y sin que dicha fase viscosa se disgregue o salga del vial, se forma un gel. En una realización, dicho gel comprende 1.5 mg - 20 mg de

piroglutamato de vortioxetina por ml, tal como 2 mg - 15 mg por ml, tal como 3 mg - 10 mg por ml. En una realización, dicho gel comprende sal 0.1 M - 1 M, tal como sal 0.1 M - 0.5 M, tal como sal 0.1 M - 0.3 M. En una realización, 5 dicho gel comprende 0.5 - 20 mg de piroglutamato de vortioxetina por ml y sal 0.1 M - 1 M, tal como sal 0.1 M - 0.5 M, tal como sal 0.1 M - 0.3 M. Las cantidades de piroglutamato de vortioxetina se indican como base libre. Según la experiencia de los inventores el volumen de la 10 fase acuosa y el gel final son aproximadamente similares cuando el gel comprende una dosis terapéuticamente relevante en un volumen terapéuticamente relevante.

El gel de la presente invención se forma mezclando piroglutamato de vortioxetina, una sal y una disolución 15 acuosa, normalmente agua. La formación de gel no es sensible al orden de mezclado, y puede ponerse en disolución piroglutamato de vortioxetina y/o la sal antes de mezclarse con los otros componentes. En una realización, la invención se refiere a un gel formado mezclando 20 piroglutamato de vortioxetina, una sal y agua. En una realización, se mezclan piroglutamato de vortioxetina y una sal en un estado esencialmente seco y se añade una disolución acuosa, tal como agua, para formar el gel.

En una realización, la invención se refiere a un método de formación de un gel, comprendiendo el método mezclar piroglutamato de vortioxetina, una sal y una disolución acuosa, tal como agua.

5 Las solicitudes de patente internacional publicadas como WO 2011/023194 y WO 2011/136376 dan a conocer formulaciones con recubrimiento entérico que comprenden vortioxetina. En particular, el documento WO 2011/023194 da a conocer un experimento en el que se administró una
10 cápsula radioguiada (Enterion™) a sujetos como parte de un estudio cruzado de 5 vías (véase el ejemplo 1 del documento '194). En dicho estudio se compararon la biodisponibilidad y los acontecimientos adverso del tracto gastrointestinal (GI) entre 20 mg de HBr de vortioxetina, liberación
15 instantánea (LI), 9 mg de HBr de vortioxetina, i.v., y 20 mg de disolución de HBr liberada en el intestino delgado (o bien el intestino proximal o bien el intestino distal). La quinta rama no recibió compuesto activo.

Los resultados mostraron inesperadamente que los
20 perfiles de concentración en plasma - tiempo son casi idénticos para 20 mg de formulación de HBr de vortioxetina, LI y 20 mg de disolución de HBr de vortioxetina liberada en el intestino proximal o distal. Dicho de otro modo, las tres formulaciones fueron bioequivalentes. Además, los

resultados mostraron un nivel notablemente inferior de acontecimientos adversos del tracto GI, en particular un nivel inferior de náuseas y diarrea para las dos formulaciones liberadas en el intestino en comparación con la formulación de LI. En combinación, los resultados dados a conocer en el documento WO 2011/023194 muestran que la vortioxetina liberada en el intestino (p. ej. en una formulación entérica) está asociada con un perfil de acontecimientos adversos del tracto GI superior en comparación con la vortioxetina administrada en una formulación de LI al tiempo que suministra la misma concentración en plasma, logrando por tanto el mismo efecto terapéutico.

Sin embargo, tal como se muestra en el ejemplo 17, HBr de vortioxetina tiene una biodisponibilidad inadecuada en un comprimido con recubrimiento entérico y por tanto no logra ser útil como tal. El ejemplo 17 es un estudio de 4 ramas con seres humanos en voluntarios sanos que compara los perfiles de concentración en plasma - tiempo para 20 mg de HBr de vortioxetina administrados como LI y en formulaciones con recubrimiento entérico con liberaciones a pH 5.5, 6.0 y 7.0. El pH en el estómago es muy ácido y es de aproximadamente 1-1.5. El pH aumenta pronunciadamente desde el estómago al interior del intestino delgado y

aumenta desde aproximadamente 5.5 hasta 7.5 desde la parte proximal hasta la distal [Adv Drug Deliv, 25, 3-14, 1997]. Por tanto, los pH de liberación investigados para las formulaciones con recubrimiento entérico abarcan la liberación a lo largo de toda la longitud del intestino delgado. Tal como se muestra en la figura 13, las formulaciones con recubrimiento entérico tienen una biodisponibilidad notablemente reducida con AUC_{0-72h} (área bajo la curva) de aproximadamente el 50% para las dos formulaciones con recubrimiento entérico con pH de liberación a 5.5 y 6.0 y de aproximadamente el 10% para la formulación con recubrimiento entérico con pH de liberación de 7.0 (con respecto al AUC_{0-72h} para el comprimido de LI).

Por tanto, el comprimido de HBr de vortioxetina con recubrimiento entérico no es bioequivalente a la formulación de LI de HBr de vortioxetina y, como consecuencia de ello, no proporcionará el mismo efecto terapéutico. No puede descartarse que aumentar la cantidad de HBr de vortioxetina en un comprimido con recubrimiento entérico pueda aumentar el AUC; sin embargo esto puede no ser posible o deseable por varios motivos. En primer lugar, aumentar la dosis en un comprimido con recubrimiento entérico puede dar como resultado una forma diferente del perfil de concentración en plasma - tiempo, motivo por el

cual no puede obtenerse bioequivalencia. En segundo lugar, cada paciente tiene una captación diferente de cualquier fármaco dado, y la exposición de todos los pacientes a altas dosis aumenta el riesgo de absorción de fármaco
5 inesperadamente alta e indeseada y las preocupaciones de seguridad asociadas con la misma.

Las pendientes de las partes de aumento de los perfiles de concentración en plasma - tiempo representados en la figura 13 indican que la velocidad de disolución para
10 HBr de vortioxetina en el intestino es notablemente inferior a aquella en el estómago. Se sugiere que una velocidad de disolución inadecuada de HBr de vortioxetina al pH relevante del intestino provoca que el compuesto no esté disponible para su absorción a partir del intestino al
15 interior del plasma y por tanto no es adecuado para su administración en una formulación con recubrimiento entérico.

Los datos notificados en el ejemplo 18 muestran la velocidad de disolución para HBr de vortioxetina y
20 piroglutamato de vortioxetina. Los resultados muestran que la sal de ácido piroglutámico de vortioxetina tiene una velocidad de disolución notablemente superior en comparación con la sal de HBr.

El experimento notificado en el ejemplo 19 se realizó para someter a prueba la hipótesis de que una alta velocidad de disolución para una sal de vortioxetina es indicativa de bioequivalencia en comparación con un comprimido de LI de HBr de vortioxetina cuando dicha sal se proporciona en una formulación con recubrimiento entérico. El estudio es un estudio cruzado de 4 ramas en perros que compara los perfiles de concentración en plasma - tiempo para HBr de vortioxetina administrado en una formulación de LI, HBr de vortioxetina administrado en una formulación de RE; HBr de vortioxetina administrado como disolución oral, y piroglutamato de vortioxetina administrado como formulación de RE. Tal como se observa a partir de los datos presentados en la figura 14, los perfiles de concentración en plasma - tiempo para HBr de vortioxetina en formulación de LI y piroglutamato de vortioxetina en formulación de RE son similares aparte de un desplazamiento en el tiempo debido a la liberación retardada. En comparación con esto, HBr de vortioxetina en formulación de RE tiene un perfil muy diferente con un AUC muy inferior. Las pendientes iniciales en las pendientes de concentración en plasma - tiempo en la figura 14 también confirman que la velocidad de disolución para HBr de vortioxetina en formulación de LI y piroglutamato de vortioxetina en

formulación de RE es casi idéntica y mucho mayor que la de HBr de vortioxetina en formulación de RE. La similitud entre los datos obtenidos en los ejemplos 17 y 19 sirve para validar los resultados obtenidos en el estudio con
5 perros.

Los datos obtenidos en el ejemplo 19 muestran que piroglutamato de vortioxetina en una formulación de RE proporciona un perfil de concentración en plasma - tiempo que es similar al de HBr de vortioxetina en un comprimido
10 de LI. Basándose en esta similitud se concluye que se obtiene un efecto terapéutico similar a partir de dos formulaciones de este tipo. Además, los datos dados a conocer en el documento WO 2011/023194 muestran que si se libera vortioxetina en el intestino en vez de en el
15 estómago, está asociada con una marcada reducción de los acontecimientos adversos gastrointestinales. En el resultado, se espera que el tratamiento de pacientes con sal de piroglutamato de vortioxetina en formulación con recubrimiento entérico sólida proporcione el mismo efecto
20 terapéutico y con un nivel inferior de acontecimientos adversos gastrointestinales en comparación con el tratamiento con HBr de vortioxetina en una formulación de LI sólida. Esto contrasta con el tratamiento con HBr de vortioxetina en comprimidos con recubrimiento entérico que

está asociado con una absorción muy inferior del principio activo, y por consiguiente con un efecto terapéutico inferior.

HBr de vortioxetina en una formulación de LI está
5 ahora aprobado en muchos mercados principales. Una nueva formulación de vortioxetina que sea bioequivalente a la formulación de LI existente aprobada puede basarse en muchos países, para su propia aprobación, en los datos de seguridad y eficacia regulatorios con los que se aprobó la
10 formulación de LI de HBr de vortioxetina. Por tanto, puede ponerse en el mercado una formulación con recubrimiento entérico de piroglutamato de vortioxetina sin necesidad de estudios clínicos largos y costosos.

En una realización, la invención proporciona una
15 formulación con recubrimiento entérico que comprende piroglutamato de vortioxetina. En particular dicha formulación entérica es sólida y es para su administración oral. En una realización, dicho piroglutamato de vortioxetina es o bien forma α de (DL)-piroglutamato de
20 vortioxetina, (L)-glutamato de vortioxetina, (D)-piroglutamato de vortioxetina, (DL)-piroglutamato de vortioxetina monohidratado o mezclas de los mismos.

La dosis diaria total es normalmente de entre 1 y 50 mg de vortioxetina (base libre), tal como 1-10 mg, tal como 5, 10, 15 ó 20 mg.

En el presente contexto, se pretende que "con
5 recubrimiento entérico" indique un recubrimiento sensible al pH que esencialmente no permite que se libere o se disuelva vortioxetina en el estómago sino esencialmente sólo en el intestino. Una prueba de disolución *in vitro* en dos etapas útil es tal como sigue. Equipo: aparato de
10 paletas giratorias según la USP convencional; velocidad de paletas de 75 rpm; 37 °C. Primera etapa: se expone una dosis unitaria a 600 ml de HCl 0.1 M durante 2 horas. Segunda etapa: se transfiere la dosis unitaria a 900 ml de tampón TRIS (0.6 M) con bromuro de cetil-trimetilamonio al
15 0.3% p/p a pH igual o superior a 5.5 durante 2 horas. Se extraen muestras en puntos de tiempo adecuados y se analizan para detectar vortioxetina para determinar la cantidad de vortioxetina liberada. El pH en la segunda etapa puede ajustarse para determinar más específicamente
20 en qué parte del intestino se libera el fármaco. Por ejemplo, el pH en la segunda etapa puede ser de 5.5, 6.0, 6.5 ó 7.0. Una dosis unitaria comprende normalmente 1-50 mg de vortioxetina. En una realización, si una formulación con recubrimiento libera menos del 10%, tal como menos del 5%

de la dosis unitaria en la primera etapa, y el resto en la segunda etapa, se dice que dicha formulación con recubrimiento tiene un recubrimiento entérico. El uso de tampón TRIS no es crítico, y pueden usarse otros tampones.

5 El recubrimiento entérico incluye polímeros sensibles al pH, tales como poliacrilamidas, derivados de ftalato tales como ftalatos ácidos de hidratos de carbono, acetato-ftalato de amilosa, acetato-ftalato de celulosa, otros éster-ftalatos de celulosa, éter-ftalatos de celulosa, 10 ftalato de hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropiletilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de metilcelulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), poli(acetato-hidrogenoftalato de vinilo), acetato-ftalato sódico de 15 celulosa, ftalato ácido de almidón, copolímero de estireno-ácido maleico-ftalato de dibutilo, copolímero de estireno-ácido maleico-poli(acetato-ftalato de vinilo), copolímeros de estireno y ácido maleico, derivados de poli(ácido acrílico) tales como copolímeros de ácido acrílico y éster 20 acrílico, poli(ácido metacrílico) y ésteres del mismo, copolímeros de poli(ácido acrílico-metacrílico), goma laca, y copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotónico.

Copolímeros acrílicos aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo o acrilato de etilo son materiales

de recubrimiento dependientes del pH particularmente útiles. Hay recubrimientos entéricos de este tipo disponibles de Degussa con el nombre comercial Eudragit. Son particularmente útiles los productos Eudragit L 30 D-55, 5 que comprende poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1 con un peso molecular de aproximadamente 320,000 g/mol que proporciona disolución a pH por encima de 5.5; Eudragit L100 que comprende poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:1 con un peso molecular de aproximadamente 10 125,000 g/mol que proporciona disolución a pH por encima de 6.0; y Eudragit FS 30 D que comprende poli(acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico) 7:3:1 con un peso molecular de aproximadamente 280,00 g/mol que proporciona disolución por encima de pH 7.0. Por tanto, 15 aplicando cualquiera de los polímeros de Eudragit en forma pura o como mezclas de los mismos, es posible controlar en qué parte del intestino tiene lugar la liberación.

En una realización, una dosis unitaria de la formulación con recubrimiento entérico de la presente 20 invención está comprendida en un único o unos pocos comprimidos. Alternativamente, una dosis unitaria de la formulación con recubrimiento entérico de la presente invención está comprendida en múltiples (tal como p. ej. 20-60) comprimidos más pequeños. Dicho(s) comprimido(s)

puede(n) presentarse en una cápsula en la que dicha cápsula, en lugar del/de los comprimido(s) individual(es), tiene recubrimiento entérico.

En una realización, la formulación con recubrimiento entérico de la presente invención es una formulación multiparticulada en la que una dosis unitaria de la formulación con recubrimiento entérico está comprendida en múltiples comprimidos teniendo cada comprimido recubrimiento entérico. Esto se denomina frecuentemente mini-comprimidos con recubrimiento entérico. Esta realización tiene la ventaja añadida de ser menos sensible a daños al recubrimiento que pueden dar como resultado absorción rápida de la dosis.

La formulación con recubrimiento entérico de la presente invención puede prepararse aplicando piroglutamato de vortioxetina sobre un núcleo inerte mediante técnicas de disposición de fármaco en capas, tales como recubrimiento en polvo, o mediante pulverización de una disolución de piroglutamato de vortioxetina y un aglutinante adecuado sobre un núcleo, p. ej. en una mezcladora giratoria o un máquina de recubrimiento de lecho fluidizado. Posteriormente se recubren los núcleos resultantes con un recubrimiento entérico adecuado. Estas partículas pueden

comprimirse para dar un comprimido o presentarse en una cápsula, como polvo o en un sobre.

Pueden prepararse comprimidos con recubrimiento entérico de varias maneras disponibles para el experto.

5 Pueden prepararse comprimidos mezclando piroglutamato de vortioxetina con adyuvantes y/o diluyentes habituales y posteriormente comprimiendo la mezcla en una máquina de formación de comprimidos convencional. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes incluyen PVP, copolímeros de PVP-VA,
10 celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, almidón de maíz, manitol, almidón de patata, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas, croscarmelosa sódica y similares. Cualquier otro adyuvante o aditivo habitualmente usado para fines tales como
15 colorantes, aromatizantes, conservantes, etc. puede usarse siempre que sean compatibles con los demás componentes. Posteriormente se recubren los comprimidos obtenidos con un recubrimiento entérico adecuado, p. ej. mediante pulverización de una disolución que comprende el material
20 de recubrimiento sobre los comprimidos.

En una realización, la invención proporciona una formulación entérica que comprende piroglutamato de vortioxetina en un comprimido, comprimido que está recubierto con poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo)

1:1 con un peso molecular de aproximadamente 320,000 g/mol,
o poli(ácido metacílico-co-metacrilato de metilo) 1:1 con
un peso molecular de aproximadamente 125,000 g/mol, o
poli(acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido
5 metacrílico) 7:3:1 con un peso molecular de aproximadamente
280,000 g/mol. En el presente contexto se pretende que
"peso molecular" indique "peso molecular promedio en peso".

En una realización, la invención proporciona una
formulación entérica que comprende piroglutamato de
10 vortioxetina, manitol, celulosa microcristalina, glicolato
sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa y estearato de
magnesio en un comprimido, comprimido que está recubierto
con poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1 con un
peso molecular de aproximadamente 320,000 g/mol, o
15 poli(ácido metacílico-co-metacrilato de metilo) 1:1 con un
peso molecular de aproximadamente 125,000 g/mol, o
poli(acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido
metacrílico) 7:3:1 con un peso molecular de aproximadamente
280,000 g/mol.

20 En una realización, la invención proporciona una
formulación con recubrimiento entérico que comprende
piroglutamato de vortioxetina, celulosa microcristalina,
croscarmelosa sódica y estearato de magnesio en un
comprimido, comprimido que está recubierto con poli(ácido

metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1 con un peso molecular de aproximadamente 320,000 g/mol, o poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:1 con un peso molecular de aproximadamente 125,000 g/mol, o poli(acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico) 7:3:1 con un peso molecular de aproximadamente 280,000 g/mol. En particular, dicha formulación comprende el 10% de piroglutamato de vortioxetina, el 86% p/p de celulosa microcristalina, el 3% p/p de croscarmelosa sódica y el 1% p/p de estearato de magnesio antes del recubrimiento. En particular, cada comprimido comprende 1 mg de vortioxetina (como base libre).

La vortioxetina está aprobada por varias autoridades sanitarias para el tratamiento de depresión mayor o episodio depresivo mayor. Tal como se da a conocer, p. ej., en los documentos WO 03/029232 y WO 2007/144005, se espera que el perfil farmacocinético de vortioxetina también haga que el compuesto sea útil en el tratamiento de trastorno de ansiedad general; trastorno obsesivo compulsivo (OCD), trastorno del pánico; trastorno por estrés postraumático; insuficiencia cognitiva; insuficiencia cognitiva leve (MCI); insuficiencia cognitiva asociada con la enfermedad de Alzheimer, depresión o esquizofrenia (CIAS); y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD).

Los déficits cognitivos, la insuficiencia cognitiva o la disfunción cognitiva incluyen una reducción de las funciones cognitivas o dominios cognitivos, p. ej., la memoria de trabajo, atención y vigilancia, memoria y aprendizaje verbal, memoria y aprendizaje visual, razonamiento y resolución de problemas, p. ej., función ejecutiva, velocidad de procesamiento y/o cognición social. En particular, los déficits cognitivos pueden indicar déficits de atención, pensamiento desorganizado, pensamiento lento, dificultad de comprensión, mala concentración, deficiencia en la resolución de problemas, mala memoria, dificultades a la hora de expresar pensamientos y/o dificultades a la hora de integrar pensamientos, sentimientos y comportamiento, o dificultades a la hora de suprimir pensamientos irrelevantes. Se pretende que los términos "déficits cognitivos", "insuficiencia cognitiva" y "disfunción cognitiva" indiquen lo mismo y se usan de manera intercambiable.

En una realización, la invención se refiere al uso de piroglutamato de vortioxetina en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de trastorno depresivo mayor; episodio depresivo mayor; trastorno de ansiedad general; trastorno obsesivo compulsivo (OCD), trastorno de pánico; trastorno

por estrés postraumático; insuficiencia cognitiva;
insuficiencia cognitiva leve (MCI); insuficiencia cognitiva
asociada con enfermedad de Alzheimer, depresión o
esquizofrenia (CIAS); y trastorno por déficit de atención
5 con hiperactividad (ADHD).

En una realización, la invención se refiere al uso de
piroglutamato de vortioxetina y una sal en la elaboración
de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad
seleccionada de trastorno depresivo mayor; episodio
10 depresivo mayor; trastorno de ansiedad general; trastorno
obsesivo compulsivo (OCD), trastorno de pánico; trastorno
por estrés postraumático; insuficiencia cognitiva;
insuficiencia cognitiva leve (MCI); insuficiencia cognitiva
asociada con enfermedad de Alzheimer, depresión,
15 esquizofrenia (CIAS); y trastorno por déficit de atención
con hiperactividad (ADHD).

En una realización, la invención se refiere a
piroglutamato de vortioxetina para su uso en un método para
el tratamiento de una enfermedad seleccionada de trastorno
20 depresivo mayor; episodio depresivo mayor; trastorno de
ansiedad general; trastorno obsesivo compulsivo (OCD),
trastorno de pánico; trastorno por estrés postraumático;
insuficiencia cognitiva; insuficiencia cognitiva leve (MCI);
insuficiencia cognitiva asociada con enfermedad de

Alzheimer, depresión, esquizofrenia (CIAS); y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD).

En una realización, la invención se refiere a piroglutamato de vortioxetina y una sal para su uso en un
5 método para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de trastorno depresivo mayor; episodio depresivo mayor; trastorno de ansiedad general; trastorno obsesivo compulsivo (OCD), trastorno de pánico; trastorno por estrés postraumático; insuficiencia cognitiva; insuficiencia
10 cognitiva leve (MCI); insuficiencia cognitiva asociada con enfermedad de Alzheimer, depresión, esquizofrenia (CIAS); y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD).

En una realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad seleccionada
15 de trastorno depresivo mayor; episodio depresivo mayor; trastorno de ansiedad general; trastorno obsesivo compulsivo (OCD), trastorno de pánico; trastorno por estrés postraumático; insuficiencia cognitiva; insuficiencia cognitiva leve (MCI); insuficiencia cognitiva asociada con
20 enfermedad de Alzheimer, depresión, esquizofrenia (CIAS); y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de piroglutamato de vortioxetina a un paciente que lo necesita.

En una realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de trastorno depresivo mayor; episodio depresivo mayor; trastorno de ansiedad general; trastorno obsesivo compulsivo (OCD), trastorno de pánico; trastorno por estrés postraumático; insuficiencia cognitiva; insuficiencia cognitiva leve (MCI); insuficiencia cognitiva asociada con enfermedad de Alzheimer, depresión, esquizofrenia (CIAS); y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD),
5 comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un gel que comprende piroglutamato de vortioxetina, una sal y agua a un paciente que lo necesita.
10

En una realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de trastorno depresivo mayor; episodio depresivo mayor; trastorno de ansiedad general; trastorno obsesivo compulsivo (OCD), trastorno de pánico; trastorno por estrés postraumático; insuficiencia cognitiva; insuficiencia cognitiva leve (MCI); insuficiencia cognitiva asociada con enfermedad de Alzheimer, depresión, esquizofrenia (CIAS); y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD),
15 comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un gel preparado mezclando una
20

cantidad terapéuticamente eficaz de piroglutamato de vortioxetina, una sal y una disolución acuosa, tal como agua, a un paciente que lo necesita.

En una realización, al paciente tratado según el
5 método de la presente invención se le ha diagnosticado la indicación para la que dicho paciente recibe tratamiento.

En el presente contexto, se pretende que "tratamiento" o "tratar" indique la gestión y el cuidado de un paciente con el fin de aliviar, detener, detener parcialmente o
10 retrasar la progresión de la manifestación clínica de la enfermedad, o curar la enfermedad. El paciente que va a tratarse es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

En el presente contexto, se pretende que "cantidad
15 terapéuticamente eficaz" indique una cantidad de un compuesto que, en un tratamiento que comprende la administración de dicho compuesto a un paciente, logra un efecto de tratamiento.

Todas las referencias, incluidas las publicaciones,
20 solicitudes de patente y patentes, citadas en la presente se incorporan en su totalidad a la presente por referencia y en la misma medida que si se indicara de forma individual y específica que cada referencia se incorpora por referencia y se expusiera en su totalidad en la presente

(en la mayor medida permitida por la ley), independientemente de cualquier incorporación proporcionada por separado de documentos particulares realizada en cualquier otra sección de la presente.

5 Debe interpretarse que el uso de los términos "un(a)" y "el/la" y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención abarca tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en la presente o el contexto lo contradiga claramente. Por
10 ejemplo, debe entenderse que la frase "el compuesto" se refiere a varios compuestos de la invención o el aspecto descrito particular, a menos que se indique lo contrario.

Se pretende que la descripción en la presente de cualquier aspecto o aspecto de la invención en la que se
15 utilicen términos tales como "que comprende", "que tiene", "que incluye" o "que contiene", al hacer referencia a un elemento o elementos, proporcione apoyo para un aspecto o aspecto de la invención similar que "consiste en", "consiste esencialmente en" o "comprende sustancialmente"
20 dicho elemento o elementos particulares, a menos que se establezca lo contrario o el contexto lo contradiga claramente (p. ej., debe entenderse que una composición descrita en la presente como que comprende un elemento particular también describe una composición que consiste en

ese elemento, a menos que se establezca lo contrario o el contexto lo contradiga claramente).

Ejemplos

Se midieron difractogramas de rayos X en polvo en un
5 difractómetro de rayos X PANalytical X'Pert PRO usando radiación $K_{\alpha 1}$ de Cu. Se midieron las muestras en modo de reflexión en el intervalo de 2θ de 5-40 ° usando un detector X'celerator.

Se obtuvieron termogramas de calorimetría diferencial
10 de barrido con equipo de TA Instruments (DSC-Q2000) calibrado a 5 °C/minuto para dar el punto de fusión como valor de inicio. Se calentaron aproximadamente 2 mg de la muestra a 5 °C/minuto en un recipiente cerrado con un orificio en la tapa y bajo un flujo de nitrógeno.

15 Los análisis termogravimétricos usados para medir el contenido en disolvente/agua de muestras secadas se realizaron usando un instrumento TGA-Q500 de TA-Instruments. Se calentó una muestra de 1-10 mg a 10 °C/minuto en un recipiente abierto bajo flujo de nitrógeno.

20 Se obtuvieron espectros de sorción dinámica de vapor con equipo de SMS Systems (DVS Advantage). Se determinó el cambio en masa (con respecto al estado seco) de una muestra (10-20 mg) como función de la humedad relativa (P/P_0) a 25 °C.

Se llevaron a cabo los experimentos de gelificación en un vial cilíndrico de 4 ml con un diámetro interno de aproximadamente 1 cm.

Ejemplo 1 - gel de (DL)-piroglutamato de vortioxetina

5 A 5.5 mg de (DL)-piroglutamato de vortioxetina MH en un vial de 4 mL se añadió una disolución de bromuro de potasio en agua (0.17 M, 1.0 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 5 segundos. Tras reposar durante menos de 1 minuto se formó un gel transparente. Se dejó reposar
10 el vial en posición invertida durante más de 1 hora durante la cual se mantuvieron las propiedades de gel del gel y el gel permaneció en la parte superior (fondo) del vial.

Ejemplo 2 - gel de (DL)-piroglutamato de vortioxetina

15 A 10.2 mg de forma α de (DL)-piroglutamato de vortioxetina en un vial de 4 mL se añadió una disolución de bromuro de potasio en agua (0.23 M, 1.0 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 5 segundos. Tras reposar durante menos de 1 minuto se formó un gel transparente. Se dejó reposar el vial en posición invertida durante más de 1 hora
20 durante la cual se mantuvieron las propiedades de gel del gel y el gel permaneció en la parte superior (fondo) del vial.

Ejemplo 3 - gel de (DL)-piroglutamato de vortioxetina

A 6.2 mg de (DL)-piroglutamato de vortioxetina MH en un vial de 4 mL se añadieron agua (0.15 mL) y una disolución de bromuro de sodio en agua (0.307 M, 0.85 mL, total de 0.26 M) y se agitó la mezcla resultante durante 5 segundos. Tras reposar durante menos de 1 minuto se formó un gel transparente. Se dejó reposar el vial en posición invertida durante más de 30 minutos durante los cuales se mantuvieron las propiedades de gel del gel y el gel permaneció en la parte superior (fondo) del vial.

Ejemplo 4 - gel de (DL)-piroglutamato de vortioxetina

A 10.7 mg de (DL)-piroglutamato de vortioxetina MH en un vial de 4 mL se añadieron agua (0.35 mL) y una disolución de bromuro de sodio en agua (0.307 M, 0.65 mL, total de 0.20 M) y se agitó la mezcla resultante durante 5 segundos. Tras reposar durante menos de 1 minuto se formó un gel transparente. Se dejó reposar el vial en posición invertida durante más de 1 hora durante la cual se mantuvieron las propiedades de gel del gel y el gel permaneció en la parte superior (fondo) del vial.

Ejemplo 5 - gel de (DL)-piroglutamato de vortioxetina

A 0.80 g de (DL)-piroglutamato de vortioxetina MH en un matraz de fondo redondo de 250 mL se añadió una disolución de cloruro de sodio en agua (0.20 M, 100 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 5 segundos. Tras

reposar durante 2 minutos se formó un gel transparente. Se dejó reposar el matraz en posición invertida durante más de 30 minutos durante los cuales se mantuvieron las propiedades de gel y el gel permaneció en la parte superior (fondo) del matraz.

Ejemplo 6 - gel de (DL)-piroglutamato de vortioxetina

A 8.0 mg de (DL)-piroglutamato de vortioxetina MH en un vial de 4 mL se añadieron agua (0.15 mL) y una disolución de cloruro de sodio en agua (0.31 M, 0.85 mL, total de 0.26 M) y se agitó la mezcla resultante durante 5 segundos. Tras reposar durante 6 minutos se formó un gel transparente. Se dejó reposar el vial en posición invertida durante más de 1 hora durante la cual se mantuvieron las propiedades de gel del gel y el gel permaneció en la parte superior (fondo) del vial.

Ejemplo 7 - gel de (DL)-piroglutamato de vortioxetina

A 11.2 mg de (DL)-piroglutamato de vortioxetina MH en un vial de 4 mL se añadieron agua (0.20 mL) y una disolución de cloruro de sodio en agua (0.31 M, 0.80 mL, total de 0.25 M) y se agitó la mezcla resultante durante 5 segundos. Tras reposar durante 5 minutos se formó un gel transparente. Se dejó reposar el vial en posición invertida durante más de 30 minutos durante los cuales se mantuvieron

las propiedades de gel del gel y el gel permaneció en la parte superior (fondo) del vial.

Ejemplo 8 - gel de (L)-piroglutamato de vortioxetina

A 7.6 mg de (L)-piroglutamato de vortioxetina en un
5 vial de 4 mL se añadió una disolución de bromuro de sodio
en agua (0.18 M, 1.0 mL) y se agitó la mezcla resultante
durante 5 segundos. Tras reposar durante menos de 1 minuto
se formó un gel transparente. Se dejó reposar el vial en
posición invertida durante más de 30 minutos durante los
10 cuales se mantuvieron las propiedades de gel del gel y el
gel permaneció en la parte superior (fondo) del vial.

Ejemplo 9 - gel de (DL)-piroglutamato de vortioxetina

A 14 mg de (DL)-piroglutamato de vortioxetina MH en
un vial de 4 mL se añadieron cloruro de sodio (26 mg) y
15 agua (2.0 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 5
segundos. Tras reposar durante menos de 1 minuto se formó
un gel. Se dejó reposar el vial en posición invertida
durante más de 10 minutos durante los cuales se mantuvieron
las propiedades de gel del gel y el gel permaneció en la
20 parte superior (fondo) del vial.

Ejemplo 10 - preparación de (L)-piroglutamato de vortioxetina

Se disolvió vortioxetina (2.98 g) en 2-propanol (15 mL) a 60 °C. A esta mezcla de reacción con agitación se le

añadió gota a gota una disolución caliente (60 °C) de ácido L-piroglutámico (1.29 g) en 2-propanol (15 mL). Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente a lo largo de un periodo de 2 horas y después se enfrió hasta 0-5 °C durante 5 1.5 h antes de la filtración. Se aisló (L)-piroglutamato de vortioxetina mediante filtración. Se lavó la torta de filtro con 2-propanol (2 x 5 mL) y se secó a vacío durante la noche para producir 4.09 g (rendimiento del 96%).

¹H RMN (DMSO-d₆): 7.65 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.24 (s, 10 1H), 7.10 (m, 3H), 6.93 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 3.87 (dd, 1H), 3.10 (s. a., 8H), 2.32 (s, 3 H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (mp, 1H), 2.08 (mp, 2H), 1.95 (mp, 1H).

Ejemplo 11 - caracterización de (L)-piroglutamato de vortioxetina

15 El análisis elemental del producto obtenido en el ejemplo 10 dio los siguientes resultados: el 63.5% de C, el 6.95% de H, el 9.44% de N, Karl Fisher (KF): el 1.6% de agua (valor teórico corregido para el 1.6% de agua: el 63.58% de C, el 6.91% de H, el 9.67% de N).

20 En la figura 1 se muestra el espectro de XRPD del producto obtenido en el ejemplo 10. El espectro muestra que el producto está esencialmente en forma cristalina. El (L)-piroglutamato de vortioxetina tiene reflexiones características de XRPD a 10.72, 12.14, 16.22 y 18.59 (°2θ);

tal como 10.72, 12.14, 16.05, 16.22, 17.53, 17.70, 18.45 y 18.59 ($^{\circ}2\theta$), tal como 7.02, 10.72, 12.14, 14.45, 14.61, 15.56, 16.05, 16.22, 17.53, 17.70, 18.45 y 18.59 ($^{\circ}2\theta$). Todos los valores son $\pm 0.1^{\circ}2\theta$.

5

En la figura 2 se muestra el termograma de TGA del producto obtenido en el ejemplo 10. Una pérdida de agua inicial va seguida por una pequeña pérdida de peso que se debe probablemente a disolvente atrapado en los cristales y liberado durante la fusión.

10

En la figura 3 se muestra el termograma de DSC del producto obtenido en el ejemplo 10. Tras una pérdida de agua inicial, hay un pico de fusión pronunciado a 138.9°C (valor de inicio).

15

En la figura 4 se muestra el espectro de DVS del producto obtenido en el ejemplo 10. La muestra contenía el 4% de agua cuando se inició la medición. Se absorbe gradualmente un 2.7% adicional a medida que la humedad aumenta hasta el 95% de humedad relativa. Se libera todo el agua gradualmente a medida que la humedad disminuye hasta el 0% de HR. Puede observarse que la muestra parece haber absorbido agua entre la determinación del contenido en agua mediante KF y la medición mediante DVS.

20

25

A 500 mg de (L)-piroglutamato de vortioxetina se añadieron 900 µl de agua a 21 °C. Se centrifugó la disolución viscosa que contenía poca precipitación, se filtró y se determinó la concentración del sobrenadante
5 mediante HPLC tras dilución.

Método de HPLC:

Columna: X-Bridge C18, 150*4.6 mm ID, 3.5 µm o
equivalente

Fase móvil: tampón fosfato 25 mM pH6.0 / MeOH
10 (35/65)

Temperatura de columna: 45 °C

Detector:UV a 225 nm

Flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 10 µl

15 Tiempo de análisis:15 minutos

Los resultados mostraron que el (L)-piroglutamato de vortioxetina tiene una solubilidad de 225 mg/ml.

Ejemplo 12 - preparación de (DL)-piroglutamato de vortioxetina MH

20 Se mezclaron sal de HBr de vortioxetina (750 g), ácido (DL)-piroglutámico (250 g) y metil-tetrahidrofurano (10 L) en un reactor. A esta mezcla se añadió disolución de hidróxido de sodio (1 M, 3.4 L) y después se calentó la mezcla hasta aproximadamente 40 °C. Una vez que se formó

una disolución transparente, se detuvo la agitación y se dejó reposar la reacción para permitir que se separaran las fases. Se conservó la fase orgánica y se desechó la fase acuosa. Se lavó la fase orgánica con agua (3 L) seguido por disolución de hidróxido de sodio (1 M, 2 L) y se agitó durante 30 minutos tras los cuales se detuvo la agitación y se dejó reposar la reacción para permitir que se separaran las fases. Se conservó la fase orgánica y se desechó la fase acuosa. Se añadió ácido (DL)-piroglutámico (0.250 kg) a la fase orgánica y después se redujo el volumen mediante destilación (se retiraron aproximadamente 5.3 L mediante destilación). Se dejó enfriar la mezcla y se aisló el producto mediante filtración. Se lavó la torta de filtro con metil-tetrahidrofurano frío (2.5 L) y se secó a presión reducida a 40 °C para dar la sal de (DL)-piroglutamato de vortioxetina MH deseada (705 g). La adición inicial de ácido (DL)-piroglutámico fue un error. Este error no tiene ningún impacto sobre el resultado de la síntesis.

Ejemplo 13 - caracterización de (DL)-piroglutamato de vortioxetina MH

El análisis elemental del producto obtenido en el ejemplo 12 dio los siguientes resultados: el 61.94% de C, el 6.99% de H, el 9.40% de N (valor teórico para un monohidrato: el 62.00% de C, el 7.01% de H, el 9.43% de N).

En la figura 5 se muestra el espectro de XRPD del producto obtenido en el ejemplo 12. El espectro muestra que el producto está esencialmente en forma cristalina. El (DL)-piroglutamato de vortioxetina MH tiene reflexiones características de XRPD a 6.16, 9.25, 17.68 y 18.12 ($^{\circ}2\theta$), tal como a 6.16, 9.25, 14.61, 15.02, 15.88, 16.33, 17.68 y 18.12 ($^{\circ}2\theta$), tal como a 6.16, 9.25, 9.38, 12.10, 14.03, 14.61, 15.02, 15.88, 16.33, 16.91, 17.68 y 18.12 ($^{\circ}2\theta$). Todos los valores son $\pm 0.1^{\circ}2\theta$.

En la figura 6 se muestra el termograma de DSC del producto obtenido en el ejemplo 12. Tras la desolvatación (1^{er} pico ancho a $\sim 95^{\circ}\text{C}$) se forma la forma alfa, que después se funde.

La pérdida de peso en dos etapas correspondiente a la desolvatación también puede identificarse en el termograma de TGA del producto obtenido en el ejemplo 12 mostrado en la figura 7.

En la figura 8 se muestra el espectro de DVS del producto obtenido en el ejemplo 12. El (DL)-piroglutamato de vortioxetina MH no es higroscópico hasta el 80% de humedad relativa a 25°C . Al 90% de humedad relativa se absorbe algo de agua y al 95% de humedad relativa es higroscópico. No se alcanza el equilibrio, por tanto se

absorbe más del 10% y una muestra almacenada al 95% de humedad relativa durante un periodo de tiempo prolongado se vuelve líquida.

Se disolvieron 200 mg de (DL)-piroglutamato de vortioxetina MH en 200 µl de agua a temperatura ambiente. Debido a los cambios en volumen inducidos, se calculó que la concentración era de 278 mg/ml. A partir de esto se determina una solubilidad de al menos 278 mg/ml.

Ejemplo 14 - preparación de la forma α de (DL)-piroglutamato de vortioxetina

Se mezclaron sal de HBr de vortioxetina (750 g) y metil-tetrahidrofurano (10 L) en un reactor. A esta mezcla se añadió disolución de hidróxido de sodio (1 M, 3.4 L) y después se calentó la mezcla hasta aproximadamente 40 °C. Una vez que se formó una disolución transparente, se detuvo la agitación y se dejó reposar la reacción para permitir que se separaran las fases. Se conservó la fase orgánica y se desechó la fase acuosa. Se lavó la fase orgánica con agua (3 L) y se añadió ácido (DL)-piroglutámico (0.250 kg) a la fase orgánica y después se redujo el volumen mediante destilación (se retiraron aproximadamente 7 L mediante destilación). Se añadió metil-tetrahidrofurano adicional (2 L) y se destiló un poco más hasta que la mezcla de reacción estaba a aproximadamente 77 °C. Después se enfrió la mezcla

hasta aproximadamente 10 °C y se aisló el producto mediante filtración. Se lavó la torta de filtro con metiltetrahidrofurano frío (2 L) y se secó a presión reducida para dar la sal de forma α de (DL)-piroglutamato de vortioxetina deseada (807 g).

Ejemplo 15 - caracterización de la forma α de (DL)-piroglutamato de vortioxetina

El análisis elemental del producto obtenido en el ejemplo 14 dio los siguientes resultados: el 64.52% de C, el 6.83% de H, el 9.73% de N (valor teórico: el 64.61% de C, el 6.84% de H, el 9.83% de N).

En la figura 9 se muestra el espectro de XRPD del producto obtenido en el ejemplo 14 I. El espectro muestra que la forma α de (DL)-piroglutamato de vortioxetina está esencialmente en forma cristalina. La forma α de (DL)-piroglutamato de vortioxetina tiene reflexiones característica de XRPD a 14.27, 15.75, 17.06 y 18.59 ($^{\circ}2\theta$), tal como a 7.42, 10.78, 13.58, 14.27, 14.60, 15.75, 17.06 y 18.59($^{\circ}2\theta$), tal como a 7.42, 10.78, 13.58, 13.99, 14.27, 14.60, 15.75, 15.90, 16.89, 17.06, 17.87 y 18.59 ($^{\circ}2\theta$). Todos los valores son $\pm 0.1^{\circ}2\theta$.

En la figura 10 se muestra el termograma de DSC del producto obtenido en el ejemplo 14. La forma α de (DL)-

piroglutamato de vortioxetina tiene un punto de fusión de 178.2 °C (valor de inicio).

En la figura 11 se muestra el termograma de TGA del producto obtenido en el ejemplo 14. Tal como se demuestra
5 mediante los datos, la forma α de (DL)-piroglutamato de vortioxetina no tiene ninguna pérdida de peso antes del punto de fusión.

En la figura 12 se muestra el espectro de DVS del producto obtenido en el ejemplo 14. El espectro muestra que
10 muestra que la forma α de (DL)-piroglutamato de vortioxetina no es higroscópica. Se absorbió menos del 0.3% hasta el 95% de humedad relativa.

Se disolvieron 200 mg de forma α de (DL)-piroglutamato de vortioxetina en 200 μ l de agua a
15 temperatura ambiente. Debido a los cambios en volumen inducidos, se calculó que la concentración era de 278 mg/ml. A partir de esto se determina una solubilidad de al menos 278 mg/ml.

**Ejemplo 16 - preparación de forma α de (DL)-
20 piroglutamato de vortioxetina**

Se agitaron sal de HBr de vortioxetina (750 g), metil-tetrahidrofurano (10.5 L) y agua (3 L) en un reactor. A esta mezcla se añadió disolución de hidróxido de sodio (al 27.7%, 3.8 L) y se calentó la mezcla hasta

aproximadamente 70 °C. Una vez formada una disolución transparente se detuvo la agitación y se dejó reposar la reacción para permitir que se separaran las fases. Se conservó la fase orgánica y se desechó la fase acuosa. Se
5 añadió ácido DL-piroglutámico (0.263 kg) a la fase orgánica que después se redujo en volumen mediante destilación (se retiraron aproximadamente 8 L mediante destilación). Después se enfrió la mezcla hasta aproximadamente 10 °C y se aisló el producto mediante filtración. Se lavó la torta
10 de filtro con metil-tetrahidrofurano frío (2 L) y se secó a presión reducida para dar la sal de forma α de (DL)-piroglutamato de vortioxetina deseada (803 g). Se confirmó la forma cristalina mediante XRPD.

**Ejemplo 17 - Estudio clínico con HBr de vortioxetina
15 en formulación con recubrimiento entérico**

Se prepararon tres formulaciones con recubrimiento entérico diferentes con núcleos idénticos tal como se muestra a continuación.

20	Dosis (mg)	1
	Masa de comprimido (mg)	15
		% p/p
	HBr de vortioxetina	8.47

Celulosa microcristalina	15.00
Manitol	69.53
Hidroxipropilcelulosa	3.0
Glicolato sódico de almidón (tipo A)	3.0
Estearato de magnesio	1.0
Suma	100

5

10

15

20

25

Se mezcló HBr de vortioxetina (distribución de tamaño de partícula X_{10} de 1.9 μm ; X_{50} de 9.3 μm ; X_{90} de 49 μm ; X_{99} de 150 μm , todos en diámetro medio en volumen) con manitol, celulosa microcristalina e hidroxipropilcelulosa en un lecho fluidizado y se añadió agua de granulación, y se dejó granular la mezcla tras lo cual se secaron los gránulos y se tamizaron. Se mezclaron los gránulos con celulosa microcristalina y glicolato sódico de almidón (tipo A) en una mezcladora junto con estearato de magnesio. Se prensaron los gránulos resultantes para dar núcleos de comprimidos usando punzones de 3 mm.

Posteriormente se recubrieron los comprimidos de núcleo con un recubrimiento inferior de Opadry Pink (al 3.5% p/p) y tres recubrimientos entéricos diferentes para lograr la liberación a pH por encima de 5.5, pH por encima de 6.0 y pH por encima de 7.0. Las suspensiones de recubrimiento

se indican a continuación. Se aplicaron Eudragit L 30 D-55, Eudragit L100 y Eudragit FS 30 D de manera correspondiente a 15.3 mg/cm², 18 mg/cm² y 11 mg/cm², respectivamente.

El recubrimiento inferior se aplica para hacer que el mini-comprimido sea más esférico para lograr un recubrimiento más homogéneo con el polímero entérico. Opadry Pink es un recubrimiento con color que comprende hipromelosa de tipo 2910, dióxido de titanio, polietilenglicol 400 y rojo de óxido de hierro. Las composiciones de Eudragit L 30 D-55, Eudragit L100 y Eudragit FS 30 D se comentaron anteriormente. PlasAcryl T20 es un plastificante comercialmente disponible que comprende monoestearato de glicerol, citrato de trietilo y polisorbato 80.

15

20

% p/p	Opadry	Liberación a pH por encima de 5.5	Liberación a pH por encima de 6.0	Liberación a pH por encima de 7.0
Opadry	5			
Eudragit L		57.		

25

5	30 D-55		9		
	Eudragit L100			9.9	
	Eudragit FS				60
	30 D				.6
	Citrato de trietilo		0.9	4.9	
10	Talco			4.9	
	Monoestearato de glicerol				0.
	NH ₃ 1 N			5.6	
	PlasAcryl T20		8.7		9.
	Agua	5	5	49	.58
15			32.	74.	29
	Total (%)	00	100	100	10

20 Se sometieron a prueba cápsulas que contenían mini-comprimidos tal como se prepararon anteriormente (20 mg de base libre de vortioxetina) junto con 20 mg de comprimido de LI (comercial, encapsulado) en un estudio en un único

centro, aleatorizado, doble ciego, cruzado de 4 vías, de una única dosis, en mujeres sanas. Cada dosificación estuvo separada por un periodo de lavado de al menos 21 días. Tras la dosificación se extrajeron muestras de sangre en
5 momentos predeterminados hasta 72 horas para el análisis de los niveles de vortioxetina en plasma.

El comprimido de 20 mg comercial comprende manitol, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, glicolato
sódico de almidón, estearato de magnesio y un recubrimiento
10 en película que consiste en hipromelosa, dióxido de titanio, polietilenglicol 400 y colorante.

La siguiente tabla proporciona los datos farmacocinéticos medios para cada una de las cuatro ramas, y los perfiles de concentración en plasma - tiempo se
15 muestran en la figura 17.

20		20 mg LI N=37	20 mg con recubri- miento entérico (pH 5.5) N=36	20 mg con recubri- miento entérico (pH 6.0) N=38	20 mg con recubri- miento entérico (pH 7.0) N=35
	AUC _{0-72h}	366	201	214	46.8

(ng h/ml)				
C _{máx} (ng/ml)	9.84	4.37	4.77	0.797

5 A continuación se muestran los datos estadísticos relevantes.

	Parámetro	Comparación (prueba frente a referencia)	Razón e IC del 90% de la razón (prueba:referencia)
10	AUC _{0-72h} (ng h/ml)	20 mg de RE pH 5.5 frente a 20 mg de LI	0.555 (0.505, 0.610)
		20 mg de RE pH 6.0 frente a 20 mg de LI	0.599 (0.556, 0.646)
15		20 mg de RE pH 7.0 frente a 20 mg de LI	0.0991 (0.0802, 0.122)
	C _{máx} (ng/ml)	20 mg de RE pH 5.5 frente a 20 mg de LI	0.404 (0.330, 0.494)
20		20 mg de RE pH 6.0 frente a 20 mg de LI	0.484 (0.444, 0.528)
		20 mg de RE pH 7.0 frente a 20 mg de LI	0.0497 (0.0372, 0.0664)

IC: Intervalo de confianza.

Normalmente la bioequivalencia requiere que la razón sea de entre 0.8 y 1.15.

Ejemplo 18 - Velocidad de disolución intrínseca para sales de vortioxetina

5 La velocidad de disolución intrínseca (IDR) se expresa como mg de vortioxetina disueltos por cm^2 de superficie por min. La velocidad de disolución intrínseca se mide usando el "método de disco rotatorio" (μ DISS Profiler Instrument de Pion Instruments).

10 Con el fin de definir la superficie a partir de la cual se disuelve el compuesto de prueba, se preparan discos en miniatura de compuesto de prueba puro compactado (10 mg). Se inserta el disco que contiene el compuesto de prueba en una copa de Teflon que contiene un imán incrustado. Se
15 inserta la copa en un vial que contiene 20 ml de medio de disolución (37 °C/200 RPM). Se mide el compuesto de prueba disuelto mediante un sistema de detección por fibra óptica (200 - 400 nm). Se determina la concentración mediante comparación con una disolución de patrón y se representa
20 gráficamente la cantidad calculada de compuesto de prueba liberado (como base libre) por área de superficie frente al tiempo. La pendiente proporciona la velocidad de disolución intrínseca. Se realizan mediciones por duplicado. El medio de disolución era Tris 50 mM a pH 6.8. La forma β de HBr de

vortioxetina se define en el documento WO 2007/144005 (véanse, p. ej., los ejemplos 4c y 4d).

5

10

Sal	IDR (media de 2 determinaciones (mg/cm ² /min)
HBr (forma β)	0.10
L- Piroglutamato	14.9
DL- Piroglutamato	14.7

15

**Ejemplo 19 - Estudio preclínico con sales de
vortioxetina en formulaciones con recubrimiento entérico en
perros**

20

Se compararon dos formulaciones de vortioxetina con recubrimiento entérico diferentes con el comprimido de LI comercial y una disolución de vortioxetina. La primera formulación con recubrimiento entérico comprendía HBr de vortioxetina, liberado a pH por encima de 5.5 y se preparó tal como se indicó en el ejemplo 17. La segunda formulación con recubrimiento entérico comprendía forma α de (DL)-

25

piroglutamato de vortioxetina con una composición de núcleo tal como se indica a continuación

5	Dosis (mg)	1
	Masa de comprimido (mg)	15
10		% p/p
	Piroglutamato de vortioxetina	9.55
	Celulosa microcristalina	86.45
	Croscarmelosa sódica	3.0
	Estearato de magnesio	1.0
	Suma	100

Se prepararon los núcleos de comprimidos mediante compresión directa. Se preparó una combinación previa mezclando piroglutamato de vortioxetina con celulosa microcristalina en una razón de 1:1. Se añadieron la celulosa microcristalina restante y croscarmelosa sódica en una mezcladora. Finalmente, se añadió estearato de magnesio. Se prensaron los núcleos de comprimidos usando punzones de 3 mm.

Se aplicó un recubrimiento inferior a los comprimidos de núcleo con Opadry Pink (al 20% p/p) antes del recubrimiento con Eudragit L30 D-55 para lograr un pH de

liberación por encima de 5.5. Las suspensiones de recubrimiento se indican a continuación.

5	% p/p	Opadry	L 30 D-55
	Eudragit L 30 D-55		57.9
	Opadry Pink	15	
10	Citrato de trietilo		0.9
	PlasAcryl T20		8.7
	Agua	85	32.5
	Total (%)	100	100

15 El protocolo usado para estudios *in vivo* en perros se aprobó por el comité ético institucional según la ley danesa que regula experimentos con animales y en cumplimiento con la directiva de la UE 2010/63/UE, y las directrices del NIH sobre el bienestar de los animales. Se usaron perros beagle macho para el diseño cruzado no
20 aleatorizado, con un peso promedio de 9.23-11.2 kg. Se alimentó a los animales dos veces al día con aproximadamente 240 gramos de dieta para perros certificada diaria (Beijing Vital Keao Feed Co., Ltd. Beijing, China) y

se mantuvieron en salas con humedad relativa controlada y monitorizada (del 40% al 70% de HR) y temperatura de desde 18 °C hasta 26 °C con de 10 a 20 cambios de aire/hora. Se mantuvo la sala con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas
5 excepto cuando se requirieron interrupciones por las actividades del estudio.

Antes de la administración de las formulaciones se alimentó a los animales por la tarde (de 3:30 a 4:00 pm) antes del día de la dosificación y se retiró la comida
10 restante por la mañana. No se administró comida hasta 10 horas tras la dosis. Los animales tuvieron libre acceso a agua potable a lo largo de todo el estudio. 30 min antes de la administración de la formulación oral, se inyectaron a los animales por vía intramuscular 6 µg/kg de pentagastrina
15 en una solución salina. Se administraron a los animales por vía oral 20 mg de vortioxetina como cualquiera de los tres comprimidos o una disolución oral que contenía 1 mg/ml de vortioxetina solubilizada en 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina al 5%. Inmediatamente tras la administración
20 de cápsula/comprimido, se administró agua a los animales a un volumen de dosis de aproximadamente 10 ml/animal para ayudar a tragar la cápsula.

Se recogieron muestras de sangre tras la administración oral de vortioxetina antes de la dosis, a

los 5, 15 y 30 min así como tras 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas para el análisis de los niveles de vortioxetina en plasma. En la figura 14 se representan los perfiles de concentración en plasma - tiempo y la siguiente tabla proporciona los datos farmacocinéticos medios.

10

	20 mg de HBr LI N=4	20 mg de HBr RE N=4	20 mg de piroglutamato RE N=4	20 mg de disolución oral de HBr N=4
AUC _{0-24h} (ng h/ml)	553	245	481	631
C _{máx} (ng/ml)	49.9	19.4	45.5	58.6

15

En la siguiente tabla se muestran datos estadísticos relevantes.

20

Parámetro	Comparación (prueba frente a referencia)	Razón e IC del 90% de la razón (prueba:referencia)
AUC _{0-72h} (ng h/ml)	20 mg de LI frente a 20 mg de HBr, RE	0.44 (0.30, 0.65)
	20 mg de LI frente a 20	0.83 (0.65, 1.06)

25

		mg de piroglutamato, RE	
		20 mg de LI frente a 20 mg de disolución	1.17 (1.05, 1.30)
5	C _{máx} (ng/ml)	20 mg de LI frente a 20 mg de HBr, RE	0.39 (0.34, 0.45)
		20 mg de LI frente a 20 mg de piroglutamato, RE	0.84 (0.51, 1.37)
10		20 mg de LI frente a 20 mg de disolución	1.16 (0.92, 1.44)

15

20

25