



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 364 419**

② Número de solicitud: 201090050

⑤ Int. Cl.:

A61K 31/145 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

A61P 25/32 (2006.01)

A61P 25/36 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **23.12.2008**

⑩ Prioridad: **28.12.2007 CL 3877-2007**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **02.09.2011**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
02.09.2011

⑦ Solicitante/s: **Universidad de Concepción
Edmundo Larenas 234
Concepción, CL
LABORATORIOS ANDRÓMACO S.A. y
ABL PHARMA COLOMBIA S.A.**

⑦ Inventor/es:
**Sepúlveda Carreño, María Jacqueline;
Von Plessing Rossel, Carlos Guillermo y
Mella Gajardo, Fernando Pedro**

⑦ Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

⑤ Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden un complejo de inclusión formado por Disulfiram y una ciclodextrina, útiles en el tratamiento de la dependencia de alcohol y cocaína.**

⑦ Resumen:

Composiciones farmacéuticas que comprenden un complejo de inclusión formado por Disulfiram y una ciclodextrina, útiles en el tratamiento de la dependencia de alcohol y cocaína.

Composiciones farmacéuticas que comprenden un complejo de inclusión formado por Disulfiram y una ciclodextrina útiles en el tratamiento de la dependencia de alcohol y cocaína.

ES 2 364 419 A1

DESCRIPCIÓN

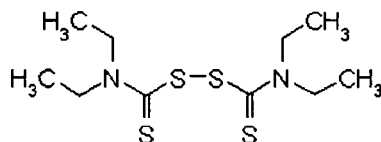
Composiciones farmacéuticas que comprenden un complejo de inclusión formado por Disulfiram y una ciclodextrina, útiles en el tratamiento de la dependencia de alcohol y cocaína.

La presente invención está relacionada con una nueva composición farmacéutica que comprende un complejo de disulfiram (DSF) con una ciclodextrina (CD), su procedimiento de obtención, y su uso en el tratamiento de la dependencia de alcohol y cocaína.

Estado de la técnica

La dependencia de alcohol es una patología multicausal, por lo que debe ser abordada con un tratamiento de tipo biopsicosocial, el cual incluye apoyo farmacológico. Existen varios tipos de tratamientos para la dependencia de alcohol, en que se emplean diversas herramientas farmacológicas y/o psicoterapéuticas; sin embargo, ellas tienen en común el inconveniente de presentar baja adherencia, lo que impide la rehabilitación del paciente y su posterior reinserción en la sociedad.

Uno de los fármacos más utilizados en el tratamiento de la dependencia del alcohol, es el Disulfiram, (1-(dietiltiocarbamoildisulfanil)-N,N-dietil-metanotioamida; CAS N° 97-77-8), peso molecular de 296,543 g/mol, fórmula molecular $C_{10}H_{20}N_2S_4$, cuya estructura química corresponde a la Fórmula (I):



Fórmula (I)

El primer informe sobre DSF y sus posibles aplicaciones en el tratamiento de la dependencia de alcohol aparece en 1948, por Jacobsen y Hald (*Jacobsen Erik Hald J., Larsen V. The sensitizing effect of tetraethylthiuram disulphide (Antabuse) to ethyl alcohol, Acta Pharmacol et Toxicol, 4: 285-296, 1948*). Durante años, este fármaco se ha utilizado ampliamente como terapia de rechazo al alcohol etílico.

El DSF produce hipersensibilidad al alcohol mediante la inhibición del mecanismo enzimático que oxida el acetaldehído a ácido acético, lo que ocurre en el hígado durante el normal catabolismo del etanol. El alcohol etílico absorbido es removido del organismo primordialmente (>90%) mediante mecanismos oxidativos ubicados en su gran mayoría a nivel hepático, y que involucran principalmente a la enzima alcohol deshidrogenasa y en menor proporción ciertas enzimas microsómicas (sistema microsómico oxidativo del alcohol). El primer paso en la metabolización del alcohol, es oxidar el sustrato a acetaldehído a través del sistema enzimático de la alcohol deshidrogenasa (ADH) que utiliza el nicotinamida adenina dinucleótido (NAD+) como aceptor de hidrógeno. La mayoría del acetaldehído continúa oxidándose en el hígado a ácido acético, por una familia de isoformas de la enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH), que utiliza asimismo el NAD+ como aceptor de hidrógeno (*Hardman, Joel G.; Limbird, Lee E. Goodman & Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 9ª edición, Vol. I, McGraw-Hill Interamericana Editores S.A., México, p. 417-418, 1996*). Normalmente la capacidad de remover el acetaldehído por la ALDH excede la capacidad de generación de acetaldehído por oxidación de etanol, de modo que los niveles circulantes de acetaldehído son bastante bajos.

El DSF compite con el NAD+ por la enzima ALDH produciendo una aparente inhibición irreversible de la actividad enzimática (*McEvoy, Gerald. AHFS Drug Information, 44th edition, American Society of Health-System Pharmacists Inc., Bethesda, USA 3630, 2002*). Se produce entonces, una acumulación de acetaldehído en la sangre, la cual es responsable de los signos y síntomas, que han sido denominados como “síndrome de acetaldehído” (reacción etanol-disulfiram, RED), que aparece dentro de los 10 minutos tras la ingesta de etanol y que se caracteriza principalmente por enrojecimiento de la cara, cefalea pulsátil, disnea, náuseas, vómitos, transpiración, hipotensión, dolores torácicos, vértigos y visión borrosa. La duración del síndrome varía entre 30 minutos y algunas horas; posteriormente se produce cansancio y sueño. Este síndrome puede ser desencadenado incluso por 7 mL de etanol en sujetos sensibles. Las personas bajo tratamiento con DSF deben ser prevenidas oportunamente de que el uso de lociones de afeitar o fricciones, medicamentos como jarabes para la tos o incluso salsas o vinagre fermentado, pueden desencadenar el síndrome. La reacción etanol-disulfiram, puede ocurrir hasta 1 ó 2 semanas transcurridas desde la última toma del medicamento.

Los metabolitos activos del DSF que causan efectos clínicamente importantes en el organismo son: dietiltiocarbamato (DDC) y el metil dietiltiocarbamato (MeDDC).

El DDC además de inhibir la ALDH, inhibe la dopamino- β -hidroxilasa causando disminución de noradrenalina y epinefrina contenida en el corazón, vasos sanguíneos y médula adrenal, lo cual explicaría la respuesta hipotensora y demás reflejos cardiovasculares de DSF (Nakako G, Holloway JE, Schackford, JS. *Effects of disulfiram on the cardiovascular responses to ethanol in dogs and guinea pigs. Toxicology and applied pharmacology*, 14 (3):439-446, 1969).

En el mercado farmacéutico existen dos formas farmacéuticas que corresponden a pellets y comprimidos orales, siendo estos últimos los más empleados en la terapia de la dependencia de alcohol.

El éxito del uso del DSF oral en el tratamiento de la dependencia de alcohol depende de la adherencia del paciente a la terapia por el periodo adecuado. Esto se explica porque el paciente simplemente deja de tomar DSF y/o engaña al terapeuta produciéndose el abandono del tratamiento. Toda terapia con DSF requiere una red de apoyo integrada por familiares y amigos (O'Farrel TJ, Bayog RD. *Antabuse contracts for married alcoholics and their spouses: A method to maintain Antabuse ingestion and decrease conflicts about drinking. J Subst Abuse Treat*:3:1-8, 1986).

También se ha encontrado beneficio del uso de DSF en pacientes con dependencia de cocaína, con o sin dependencia de alcohol comórbida (Carroll, K. M., Ziedonis, D., O'Malley, S. S., McCance-Katz, E., Gordon, L. and Rounsaville, B. J., *Pharmacologic interventions for abusers of alcohol and cocaine: a pilot study of disulfiram versus naltrexone. American Journal on Addictions* 2, 77-19, 1993; Carroll K. et al. *Efficacy of disulfiram and cognitive behavior therapy in cocaine-dependent outpatients. Arch Gen Psychiatry*, 61: 264-72, 2004. Preti A. *New developments in the pharmacotherapy of cocaine abuse. Addict Biol*, 12(2):133-51, 2007; y Kenna GA, Nielsen DM, Mello P, Schiesl A, Swift RM. *Pharmacotherapy of dual substance abuse and dependence. CNS Drugs*, 21(3):213-37, 2007. Review).

Se ha discutido anteriormente que la terapia oral de disulfiram presenta el inconveniente del bajo índice de adherencia al tratamiento y el paciente simplemente deja de tomar el fármaco. Una estrategia radical para evitar el abandono de terapia fue ideado por Marie, quien introdujo por primera vez el implante subcutáneo de 1 g de DSF (Marie, C. *À Propos d'un Nouveau Mode de Traitement de l'Alcoolisme Chronique par Implantation de Disulfure de Tetraethyle-Thiourane. Thèse, Faculté de Médecine de l'Université de Paris, 1955*). Estos implantes o "pellets" se han empleado para mejorar el uso terapéutico del disulfiram, sin embargo, dado que las dosis terapéuticas necesarias por vía oral son elevadas (sobre 200 mg/día), se ha sugerido que estos "pellets", normalmente de 1 g no alcanzarían niveles farmacológicos efectivos y que su efectividad sería principalmente tipo placebo (Wilson A., Davidson W., Blanchard R. *Disulfiram implantation: A trial using placebo implants and two types of controls. J. Stud Alc*, 41: 429-436, 1980).

Estudios en animales han demostrado que el DSF puede ser efectivamente movilizado desde el sitio de inyección subcutáneo si se modifica la biodisponibilidad con aceite (Stromme JH.; Eldjarn L., Stensrud T., *Distribution and chemical forms of diethyldithiocarbamate and tetraethyluram disulfide (disulfiram) in mice in relation to radioprotection. Biochem Pharmacol* 15:287-297, 1966; y Phillips M., Gresser JG., *Sustained-release characteristics of a new implantable formulation of disulfiram. J. Pharm Sci* 73(12), 1718-1720, 1984), disuelto en polietilenglicol (Phillips, M. *Excretion of Carbon Disulfide in Breath Following Subcutaneous Injection of Disulfiram, Clinical Research*, 1980; 28(3), 623 A) o suspendido en agua (Phillips, Michael; Gresser, Joseph G. *Sustained-Release Characteristics of a New Implantable Formulation of Disulfiram, J. Pharm. Sci. Subst. Abuse*, 1984; 73(12), 1718-1720). No obstante, Phillips y Greenberg, (Phillips, M.; Greenberg, J. *Dose-Ranging Study of Depot Disulfiram in Alcohol Abusers, Alcohol Clin. Exp-Res.* 1992; 16(5): 964-967) demostraron que la suspensión en agua de DSF no actuaría como forma de depósito.

Otra modalidad de implante ha sido ideada por Chandia et al., (Chandia R., Cid E., Vallejos C., Avilas JM. *Estudio clínico de disulfiram en suspensión inyectable. Una nueva alternativa en el tratamiento del alcoholismo. Rev. Med. Chile*, 118, 855-861, 1990), quienes inyectan el DSF en microgránulos, suspendidos en un vehículo compuesto por propilenglicol/agua, en forma subcutánea. La administración de 1 g por este sistema, produjo intenso dolor local y una reacción inflamatoria aunque manteniendo niveles del metabolito activo de disulfiram, dietilditiocarbamato, superiores a los del implante tradicional, por lo menos durante un mes (Cid E. *Estudio farmacocinético de disulfiram administrado en forma de suspensión inyectable. Tesis para optar al título de Químico-Farmacéutico de la Universidad de Chile*, 1986).

Phillips y Greenberg, (Phillips M.; Greenberg J. *Dose-Ranging study of depot disulfiram in alcohol abusers. Alcohol Clin Exp Res. Vol* 16(5), 964-967, 1992) realizaron un estudio clínico con dos formulaciones farmacéuticas de DSF de depósito. En la primera formulación, se administraba desde 1 hasta 3,5 g de DSF suspendido en 5% de carboximetilcelulosa, la que resultaba en una difícil inyección debido a la alta viscosidad, presentando además una escasa o nula reacción etanol-disulfiram e irritación y dolor local, lo que demostró la ineffectividad clínica de esta formulación. En la segunda formulación se redujo la viscosidad administrando desde 60 hasta 90 mg/Kg de DSF en 0,1% de Tween 80, lo que permitió facilitar la administración y reducir un poco las molestias locales. Sin embargo, esta formulación debía administrarse con una dosis de ataque de 15 mg/Kg de DSF oral para obtener la eficacia clínica esperada.

Los inventores han encontrado sorprendentemente que formulaciones farmacéuticas que comprenden un Complejo de inclusión de DSF con una CD, resuelven muchas de las dificultades tendientes a obtener tratamientos eficaces.

El documento CN 1376463 A describe una composición farmacéutica de uso tópico ocular que comprende una CD y DSF, donde el DSF presenta una solubilidad mejorada. El DSF y la CD se mezclan en agua y se liofiliza. El producto final se obtiene formulando un polvo liofilizado con agua listo para su aplicación a los ojos. Esta composición corresponde a un colirio para el tratamiento de cataratas y pretende aumentar la solubilidad del DSF, ya que la solubilidad en agua de este compuesto es una limitante fisicoquímica para diferentes tipos de formulaciones, siendo alrededor de 0,02 mg/mL.

Wang S *et al.* (Wang S, Li D, Ito Y, Nabekura T, *Bioavailability and anticataract effects of a topical ocular drug delivery system containing disidfram and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin on selenite-treated rats. Current Eye Research. Vol. 29(1), 51-58, 2004*) realizaron un estudio de gotas oculares que contienen una alta concentración de DSF y una CD. La composición está orientada al tratamiento de cataratas, y se utiliza una elevada concentración de CD como solubilizante para aumentar la solubilidad de DSF y obtener una forma farmacéutica apropiada para ser aplicada directamente en los ojos. En este documento se utilizó una mezcla física de DSF con CD, no demostrando la formación de un complejo sino que sólo el aumento de solubilidad que proporcionan la CD al principio activo.

El documento EP 1574221 A describe composiciones inyectables de diclofenaco complejoado con una CD. Este documento no sugiere composiciones de liberación sostenida del principio activo, sino que la CD se utiliza para aumentar la solubilidad del principio activo. El uso de la CD en la formulación de este documento otorga estabilidad al producto parenteral.

De acuerdo a los antecedentes entregados a través del estado de la técnica, se visualiza claramente que no ha sido completamente exitoso la obtención de un tratamiento efectivo para la dependencia de alcohol. Los inventores de la presente invención han desarrollado nuevas formulaciones que permiten por una parte, una buena adherencia al tratamiento, lo que se traduce en un menor abandono de la terapia, y por otra, se ha logrado evitar los inconvenientes de administraciones parenterales o subcutáneas causantes de dolor e inflamación en el sitio de inoculación. De esta manera, con las formas farmacéuticas de liberación modificada desarrolladas en la presente invención, se consiguen niveles terapéuticos adecuados, con excelentes resultados en cuanto a su biodisponibilidad y lo más importante con una alta eficacia clínica.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar formas de dosificación de liberación modificada de DSF dirigidas a solucionar las limitaciones del estado de la técnica antes mencionadas y que pueden ser administradas por vía oral, intravenosa, intramuscular e intradérmica, entre otras.

Descripción detallada de la invención

La presente invención describe nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden un complejo de inclusión de CD con DSF como ingrediente activo. En la presente invención se utiliza hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD) como excipiente para la formación de un complejo con DSF (en adelante "Complejo DSF-CD"), que origina modificaciones en las propiedades físico-químicas del fármaco. Esta asociación permite la formulación de formas farmacéuticas de DSF que contribuyen a solucionar los problemas actuales del tratamiento de la dependencia de alcohol.

Los inventores sorprendentemente han encontrado que las composiciones farmacéuticas que comprenden la asociación de DSF e HP- β -CD en forma de complejo de inclusión, mejoran la efectividad clínica aumentando significativamente la adherencia al tratamiento.

Por otra parte, los inventores sorprendentemente también han encontrado que la asociación de DSF e HP- β -CD en forma de complejo de inclusión formulado en presencia de DSF sin complejar (en adelante "DSF libre"), también mejora la efectividad clínica, aumentando significativamente la adherencia al tratamiento.

Es importante definir aquí que en el contexto de la presente invención se entenderá por "Mezcla Física" a una mezcla, en estado sólido, de proporciones claramente definidas de CD y DSF; y por "Mezcla Binaria" a una mezcla, en diferentes proporciones de DSF libre y complejo de inclusión formado por la CD y DSF (Complejo DSF-CD). La Mezcla Binaria se definirá de acuerdo a las proporciones de DSF libre respecto a Complejo DSF-CD. Por tanto, una Mezcla Binaria 40:60 significa que contiene una proporción de DSF libre respecto a Complejo de DSF-CD igual a 40:60.

Los resultados obtenidos con las formulaciones parenterales sorprendentemente apuntan a una formulación de liberación prolongada aún en presencia de CD, un reconocido agente solubilizante.

Con el fin de proporcionar mayores antecedentes respecto de los complejos de inclusión, estos se definen como una forma de complejo químico en el que una molécula o parte de ella, el huésped (en este caso el agente activo DSF), es encapsulado o incluido dentro de otra molécula o estructura hecha de dichas moléculas, el hospedador (en este caso la CD). El complejo de inclusión con CD está constituido entonces por huésped (DSF) y hospedador (la CD, en este caso específico la HP- β -CD). Esta asociación está caracterizada por la presencia de interacciones intermoleculares débiles, comúnmente llamadas uniones hidrofóbicas similares a las encontradas en diversos sistemas biológicos (enzima-sustrato, antígeno-anticuerpo, por ejemplo). Una o más moléculas de CD pueden contener uno o más moléculas del huésped.

ES 2 364 419 A1

La proporción sorprendentemente encontrada por los inventores para formar un complejo de inclusión de DSF con CD para ser utilizada en una formulación farmacéutica de liberación modificada es de DSF:CD de 1:1 hasta 1:2.

5 En el contexto de la presente invención se entenderá por “liberación modificada” a: (i) en el caso de administración por vía oral cuando al menos la velocidad de absorción, la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y/o la biodisponibilidad (ABC), son mayores que con el DSF libre; y (ii) en el caso de administración parenteral, cuando al menos las concentraciones plasmáticas y/o el tiempo de duración de éstas, son mayores que lo obtenido con el DSF libre.

10 Las interacciones involucradas en el proceso de inclusión son de carácter débil y se atribuyen a fuerzas de van der Waals, fuerzas de dispersión de London, interacciones dipolo-dipolo e interacciones hidrofóbicas. En solución acuosa, se encuentran normalmente moléculas de agua dentro de la cavidad interna de las ciclodextrinas (interacción polar-apolar); sin embargo, dado que son estructuras de naturaleza polar, su presencia no es termodinámicamente favorable. Al introducirse un huésped en el seno de la CD, desplaza estas moléculas de agua. Tanto el huésped como las moléculas de agua se favorecen termodinámicamente. El resultado de la complejación es entonces, un sistema 15 termodinámicamente más favorable: las fuerzas de repulsión entre las moléculas de agua de alta entalpía dentro de la CD y las fuerzas de repulsión entre el huésped apolar en el seno de la solución polar junto a las interacciones de tipo débil ya mencionadas, favorecen la formación del complejo de inclusión (*Connors, K. The Stability of Cyclodextrin Complexes in Solution, Chemical Reviews, 97(5): 1325-1357, 1997; Szejtli, J., Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry, Chemical Reviews, 98(5): 1743-1753, 1998; Duchêne, D., New Trends in Cyclodextrins and Derivates, Editions de la Santé, París, 1992*).

20 Con el tiempo, las ciclodextrinas se han ido modificando químicamente en busca de mejorar las propiedades físico-químicas de los compuestos originales. Es así como hoy se cuenta con la HP- β -CD, que nace de subsecuentes reacciones de alquilación de la β -ciclodextrina, sustituciones que originalmente se introducen en busca de mejorar la solubilidad acuosa.

La farmacología de la HP- β -CD ha sido extensamente estudiada por diversos autores. Se debe tener presente que es un carbohidrato sintético, no sujeto a transporte activo y que no puede atravesar barreras lipídicas como membranas celulares (debido a su hidrofiliidad y tamaño); y por esto, su distribución depende de la vía de entrada al organismo.

30 La HP- β -CD se presenta al estado amorfo, tiene una excelente solubilidad, excelente estabilidad, baja tendencia a cristalizar y su seguridad y eficacia han sido establecidas. Se ha demostrado la excelente tolerancia por diversas vías de administración incluyendo la intravenosa, no es irritante para piel ni ojos, y como la HP- β -CD no es tóxica a través de la vía parenteral, es un material compatible con el diseño farmacéutico.

35 La biodisponibilidad absoluta es dosis-dependiente y menor al 0,5%; presenta distribución limitada y el clearance renal corresponde al 80-90% del clearance total.

40 La diversidad de resultados en cuanto a la farmacocinética del DSF luego de su administración parenteral, se debe principalmente a la insolubilidad del fármaco y a la imposibilidad de tener una suspensión que facilite su administración, solubilidad y liberación modificada, con el mínimo impacto en la zona de aplicación. Es por ello, que se pensó en el uso de las ciclodextrinas debido a su capacidad para interactuar con otras moléculas y formar compuestos de inclusión, que pueden modificar y conferir a ciertos fármacos una serie de características que permiten mejorar su uso con una máxima seguridad (*Szejtli J. Cyclodextrin News. Vol 9:159,1995*).

45 La presente invención apunta a resolver los problemas planteados en los párrafos anteriores relacionados con las propiedades físico-químicas, limitaciones farmacocinéticas, de administración y de incumplimiento de la terapia del DSF, mediante el diseño de una nueva formulación farmacéutica de liberación modificada con efecto terapéutico y que ocasione el mínimo daño en el punto de inoculación (en el caso de administración IM o SC), que comprende un complejo de DSF con una CD (Complejo DSF-CD).

50 El Complejo DSF-CD utilizado en la presente invención ha sido desarrollado por los inventores en la Universidad de Concepción, Chile, y corresponde a un Complejo de Inclusión caracterizado por sus espectros de Rayos X, Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), Microscopía Electrónica de Barrido (MEB), Resonancia magnética nuclear (RMN) y espectroscopia infrarroja (IR).

55 Para lograr solucionar el problema de la técnica aquí descrito, los inventores no solamente desarrollaron el complejo DSF-CD, sino que además debieron investigar numerosas alternativas de formulación con variados vehículos y excipientes y en diferentes vías de administración para finalmente obtener las composiciones farmacéuticas adecuadas que consiguen solucionar el problema de la técnica.

60 En una realización preferida se dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden la Mezcla Binaria (que como se señaló anteriormente corresponde a la mezcla de Complejo DSF-CD con DSF libre) en una forma farmacéutica líquida, donde el solvente es acuoso u oleoso.

65 En otra realización preferida se dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden la Mezcla Binaria en una forma farmacéutica sólida.

ES 2 364 419 A1

En otra realización preferida, se establecen las composiciones farmacéuticas posibles para la administración del Complejo DSF-CD dentro de las cuales se incluyen la administración oral, bucal, intramuscular, subcutánea, y dérmica.

5 En una realización específica se describe una forma de administración parenteral de liberación modificada de una composición que comprende la Mezcla Binaria y los vehículos apropiados para formular las composiciones.

En otra realización específica se describe una forma de administración oral (comprimidos) de liberación modificada de una composición que comprende la Mezcla Binaria y los vehículos apropiados para formular las composiciones.

10 En otra realización específica se describe una forma de administración sólida subcutánea (pellets) de liberación modificada de una composición que comprende el Complejo DSF-CD y los vehículos apropiados para formular las composiciones.

15 En las realizaciones preferidas de la presente invención, se utiliza la HP- β -CD.

En las composiciones farmacéuticas que comprenden el Complejo DSF-CD se pueden utilizar diferentes vehículos para una adecuada suspensión del complejo. Estos excipientes son comúnmente utilizados en el estado del arte, y se seleccionan de: agua, glicerina, lecitina, polietilenglicol 300, propilenglicol, miglyol, oleato de etilo, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, Tween y mezclas de los mismos.

20 Dentro de los excipientes utilizados para las formas farmacéuticas líquidas se pueden mencionar: miglyol, oleato de etilo, agua, polietilenglicol y propilenglicol.

25 El Miglyol es un triglicérido de cadena media extraído como aceite de la endosperma del coco *nucifera* L. Es empleado en diferentes formulaciones farmacéuticas incluyendo preparaciones orales, tópicas y parenterales. En formulaciones parenterales se utiliza para la preparación de emulsiones, soluciones y suspensiones intravenosas, siendo principalmente investigado en nutrición parenteral total (TPN) en combinación con triglicéridos de cadena larga.

30 El Oleato de etilo, es utilizado principalmente como vehículo en preparaciones parenterales de uso intramuscular y subcutáneo. Sus características son similares al aceite de almendra y aceite de coco, sin embargo tiene la ventaja de ser menos viscoso que los aceites antes nombrados y es absorbido más rápidamente por los tejidos finos del cuerpo.

35 Los inventores sorprendentemente han encontrado que una formulación que contiene la Mezcla Binaria en un vehículo acuoso, tiene un efecto clínico prolongado en el tiempo, por lo cual sólo es necesario administrar una vez a la semana, o una vez cada quince días o una vez al mes, dependiendo de la dosis empleada.

40 Descripción de las figuras

Figura 1: Cinética de disolución comparativa de diferentes formulaciones de comprimidos que contienen la Mezcla Binaria.

45 Figura 2: Cinética de disolución comparativa de los comprimidos que contienen la Mezcla Binaria, correspondiente a una formulación de la presente invención (Ejemplo 10), comparada con los comprimidos Antabus[®] disponibles en el mercado.

50 Figuras 3 a 10: Cortes histológicos de piel de rata de las zonas de administración subcutánea (SC) de 15 mg/Kg de DSF a la forma de DSF libre en suero fisiológico (SF) (A); Complejo DSF-CD en SF (B); Mezcla Binaria 25:75 en SF (C); y control con SF (D). Los cortes histológicos fueron obtenidos a diferentes tiempos post-administración de cada uno de los ensayos. La Figura 3 corresponde a 8 horas post-administración; la Figura 4, a 24 horas post-administración; la Figura 5, a 48 horas post-administración; la Figura 6, a 72 horas post-administración; la Figura 7, a 96 horas post-administración; la Figura 8, a 120 horas post-administración; la Figura 9, a 144 horas post administración y la Figura 10 corresponde a 168 horas post-administración.

Figura 11: Cortes histológicos de músculo de rata de las zonas de administración intramuscular (IM), obtenido a las 24 y 168 horas post administración de 1,5 mg/Kg de miglyol (Control).

60 Figura 12: Cortes histológicos de músculo de rata de las zonas de administración IM de 15 mg/Kg de DSF a la forma de Mezcla Binaria 40:60 en miglyol (A) y DSF a la forma de Mezcla Binaria 40:60 en oleato de etilo (B). Los cortes histológicos fueron obtenidos a las 24 horas post-administración.

65 Figuras 13, 14, 16-18: Cortes histológicos de músculo de rata de las zonas de administración IM de 15 mg/Kg de DSF a la forma de Mezcla Binaria 40:60 en miglyol (A); DSF a la forma de Mezcla Binaria 30:70 en miglyol (B); DSF a la forma de Mezcla Binaria 40:60 en oleato de etilo (C).

ES 2 364 419 A1

Los cortes histológicos fueron obtenidos a diferentes tiempos post-administración de cada uno de los ensayos. La Figura 13 corresponde a 48 horas post-administración; la Figura 14, a 72 horas post-administración; la Figura 16, a 120 horas post-administración; la Figura 17, a 144 horas post-administración; la Figura 18, a 168 horas post-administración.

5

Figura 15: Cortes histológicos en músculo de rata en zonas de administración IM de 15 mg/Kg de DSF a la forma de Mezcla Binaria 40:60 en miglyol (A) y DSF a la forma de Mezcla Binaria 40:60 en oleato de etilo (B). Los cortes histológicos fueron obtenidos a las 96 horas post-administración.

10

Figura 19: Efecto de la administración subcutánea en ratas de 15 mg/Kg de DSF a la forma de Mezcla Binaria 25:75 en agua (A); en miglyol (B); y (C) DSF libre en agua, sobre las concentraciones plasmáticas de DDC total en el tiempo.

15

Figura 20: Efecto de la administración intramuscular en ratas de 15 mg/Kg de DSF a la forma de Mezcla Binaria 30:70 en miglyol (A); a la forma de Mezcla Binaria 40:60 en miglyol (B); a la forma de Mezcla Binaria 40:60 en oleato de etilo (C), sobre las concentraciones plasmáticas de DDC total en el tiempo.

20

Figura 21: Efecto de la administración oral de 500 mg de DSF a la forma de Mezcla Binaria 30:70 (A) y Antabus® (B), sobre las concentraciones plasmáticas de DDC total en voluntarios sanos.

Ejemplos de composiciones farmacéuticas con el complejo

A.- *Ejemplos de Composiciones Farmacéuticas que contienen el Complejo DSF-CD en vehículos líquidos para formulaciones parenterales (suspensiones)*

Ejemplo 1

Mezcla Binaria 30:70

30

Complejo DSF-CD 2,54 g (Equivalentes a 450 mg de DSF)

DSF libre 1,050 g

35

Lecitina 0,069 g

Propilparabeno 0,01%

Metilparabeno 0,1%

40

Vehículo buffer citrato 3 mL

Las composiciones farmacéuticas del Complejo DSF-CD en vehículos líquidos para formulaciones parenterales fueron preparadas de acuerdo a técnicas conocidas. Se describe a continuación el protocolo de preparación para el Ejemplo 1, el que es homologable a procedimientos de preparación de composiciones similares mencionadas posteriormente.

50

La preparación de la formulación del Ejemplo 1 se llevó a cabo en un ambiente estéril.

En un mortero, se incorporó el DSF y la lecitina. Se maceraron hasta obtener una mezcla uniforme de ambos compuestos. Se solubilizó el propilparabeno y metilparabeno en una primera parte del vehículo. Luego se agregó el complejo DSF-CD con el vehículo remanente y se mezcló hasta obtener una pasta libre de grumos. Finalmente la suspensión fue envasada en ampollas de vidrio previamente esterilizadas.

55

Ejemplo 2

Mezcla Binaria 40:60

60

Complejo DSF-CD 2,66 g

DSF libre 0,53 g

65

Miglyol c.s.p 8,87 g

ES 2 364 419 A1

Ejemplo 3

Mezcla Binaria 30:70

5	Complejo DSF:CD	1,94 g
	DSF libre	0,65 g
10	Miglyol c.s.p	8,27 g

Ejemplo 4

Mezcla Binaria 40:60

15	Complejo DSF-CD	2,66 g
	DSF libre	0,53 g
20	Oleato de etilo c.s.p	8,85 g

B.- Ejemplos de Composiciones Farmacéuticas que contienen el Complejo DSF-CD para Formulaciones Sólidas de administración oral

25 Las composiciones farmacéuticas del Complejo DSF-CD en vehículos sólidos para formulaciones en comprimidos fueron preparadas de acuerdo a técnicas conocidas y con excipientes convencionales para tales propósitos.

30 Se elaboraron diferentes comprimidos en los que la proporción entre el DSF y Complejo DSF-CD fue modificada hasta obtener la formulación óptima. La siguiente formulación corresponde a una formulación general, detallada en la Tabla 1, en la que se establecen los rangos de concentración para los constituyentes principales de comprimidos de un peso entre 600 y 800 mg.

35 TABLA 1

Formulación general para formulaciones sólidas de administración oral

	mg
Complejo DSF-CD	360-640
Disulfiram libre	120-320
Avicel PH 101	0-90
Aerosil	0-15
Ac-di- sol	0-20
Almidón glicolato de sodio	0-60
Fosfato dicálcio	0-70
Estearato de magnesio	1-10
Peso del comprimido	600-800

60 De todas las formulaciones probadas, se escogieron 6 formulaciones para realizar su perfil de disolución, que corresponden a los Ejemplos 5 a 10 detallados en la Tabla 2. Estas composiciones presentaron tiempos de desintegración compatibles con una administración oral.

ES 2 364 419 A1

TABLA 2

Ejemplos 5 a 10 de comprimidos de la presente invención ()*

	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10
Complejo DSF-CD	424,2	424	424,2	424	424	424
Disulfiram libre	175	175	175	174	175	175
Avicel PH 101	0	0	0	80,5	29	29
Aerosil	0	0	0	2	0	5
Ac-di- sol	0	0	0	0	5	10
Almidón glicolato de sodio	49	44	49	14	0	0
Fosfato dicálcio	44,8	0	44,8	0	0	0
Estearato de magnesio	7	7	7	3,5	2	2
Peso del comprimido	700	650	700	698	640	645
Tiempo de desintegración (min)	8	13	12	8	9	8
Dureza (Kp)	10	5	3	11	4	3,5

(*) Las cantidades de todos los ingredientes de los Ejemplos 5 a 10 están expresadas en mg.

Se describe a continuación el protocolo general de preparación de los comprimidos orales.

Protocolo de elaboración de comprimidos

1. Tamizar el Complejo DSF-CD obtenido en la Universidad de Concepción, Chile;
2. Preparación de la solución aglutinante de polivinilpirrolidona al 20% en solución alcohólica;
3. Humectar el DSF con la solución aglutinante;
4. Granulación propiamente tal, pasando la masa humectada a través de una malla o tamiz;
5. Secar el granulado a 40°C por 24 hrs;
6. Homogenización del tamaño de partícula del granulado haciéndolo pasar por un tamiz (Tamaño 195 μ m);
7. Mezclar con el resto de los excipientes (desintegrante, diluyente y por último el lubricante);
8. Compresión de la mezcla final.

Los comprimidos así obtenidos se sometieron a los controles básicos de formulaciones sólidas como, peso, dureza, desintegración y valoración de principio activo.

Se realizó la cinética de disolución de los comprimidos de los Ejemplos 5 a 10 (Tabla 2) según las condiciones indicadas en la USP XXIV, utilizando un equipo disolutor Bahama St., Northridge dotado de 6 vasos, aparato 2: método de paleta, a una velocidad de 50 revoluciones por minuto (r.p.m) durante 60 min. y utilizando un volumen de 900 mL de fase acuosa (agua pH= 6,8 y HCl 0,1 N independientemente) a 37 \pm 0,5°C.

ES 2 364 419 A1

Se tomaron muestras independientes durante el periodo señalado anteriormente con un sistema de muestreo fijo y automático con reposición manual de volumen.

5 Cada formulación se incorporó sobre el medio de disolución en agitación y temperatura del medio establecida. Se tomaron muestras de 5 mL en intervalos de 1,3, 6,10,20, 30, 40, 50, 60 minutos con reposición de medio.

Se realizaron 6 perfiles de disolución con un n=3.

10 En la figura 1 se muestran la cinética de disolución de las 6 formulaciones que fueron probadas y que corresponden a comprimidos que contienen la Mezcla Binaria, de acuerdo a las especificaciones indicadas en la Tabla 2 (Ejemplos 5 a 10). A los 10 minutos todas las formulaciones presentaron más de un 5% de DSF disuelto y más de un 15% a los 60 minutos, llegando a un 25% aproximadamente para el Ejemplo 10. De todas las formulaciones probadas, el Ejemplo 10 presentó el mejor perfil de disolución, por lo que para los estudios de biodisponibilidad se escogió esta formulación.

15 Como se observa en la Tabla 2, los Ejemplos 5 a 10 presentaron tiempos de desintegración apropiados para una administración por vía oral, como también presentaron una dureza suficiente que permite una manipulación apropiada durante todo el proceso de empaque, distribución, almacenamiento y administración de los comprimidos.

20 La formulación del Ejemplo 10 se comparó con los comprimidos actualmente disponibles en el mercado correspondiente al Antabus®.

25 La figura 2 muestra una cinética de disolución comparativa de los comprimidos del Ejemplo 10 con los comprimidos de Antabus®. Se observa que con los comprimidos Antabus® sólo se alcanza menos de un 5% de DSF disuelto a los 60 min; en cambio con los comprimidos de la presente invención se consigue hasta un 25% de DSF disuelto en este tiempo; como también se obtiene una menor dispersión en los resultados. Además, se puede visualizar, comparando las figuras 1 y 2, que todas las formulaciones de la figura 1, que corresponden a formulaciones de la presente invención (Ejemplos 5 a 10) presentan un mejor perfil de disolución que el Antabus® en la figura 2.

30 Es decir, cualquier formulación escogida de la presente invención sería mejor que la existente en el mercado (Antabus®).

35 *C.- Ejemplos de Composiciones Farmacéuticas que contienen el Complejo DSF-CD para Formulaciones Sólidas de administración subcutánea (pellets)*

Esta formulación se realiza por compresión directa del complejo DSF-CD para la fabricación de pellets, de acuerdo a las condiciones indicadas en el Ejemplo 11.

40 Ejemplo 11

Cada pellet contiene:

45 Complejo DSF-CD equivalente a 25 mg de DSF

Dimensiones de los pellets:

50 Diámetro = 3 mm

Longitud = 7 mm

Evaluación farmacológica de las composiciones farmacéuticas con el complejo

55 1. *Evaluación de la intensidad inflamatoria en la zona de administración: Estudio Histopatológico en ratas*

60 La evaluación histopatológica se realizó para inyecciones subcutáneas (SC) e intramusculares (IM) de DSF libre, a la forma de Complejo DSF-CD y a la forma de Mezcla Binaria en proporciones de 25:75 y 40:60. Se emplearon como excipientes agua, agua con glicerina 15%, miglyol y oleato de etilo.

Administración subcutánea (SC)

65 Se administraron en forma SC 15 mg/Kg de DSF libre, Complejo DSF-CD, Mezcla Binaria 25:75 y suero fisiológico (SF).

ES 2 364 419 A1

El estudio histológico comparativo entre suero fisiológico y DSF en sus diversas formas de administración se observan en las figuras Nº 3 a 10.

5 La Figura 3 muestra cortes histológicos de piel de rata obtenidos 8 horas post-administración de las diferentes administraciones:

- A. Inyección DSF libre: se observa hiperemia severa en el plexo vascular profundo con hemorragia en hipodermis;
- 10 B. Inyección Complejo DSF-CD: se observa hiperemia moderada y severa plexos vasculares superficial y profundo respectivamente, con presencia de células inflamatorias;
- C. Inyección de Mezcla Binaria: se observa leve presencia de células inflamatorias e hiperemia del plexo vascular profundo;
- 15 D. Inyección SF: se observa hiperemia severa en ambos plexos vasculares.

20 La Figura 4 muestra cortes histológicos de piel de rata, obtenidos 24 horas post-administración de las diferentes administraciones:

- A. Inyección de DSF libre: se observa hiperemia severa de ambos plexos, abundante presencia de células inflamatorias y hemorragia en hipodermis;
- 25 B. Inyección de Complejo DSF-CD, se observa hiperemia leve de ambos plexos, leve presencia de células inflamatorias, muy poco edema y hemorragia en hipodermis;
- C. Inyección de Mezcla Binaria: se observa hiperemia moderada del plexo vascular profundo y moderada presencia de las células inflamatorias;
- 30 D. Inyección de SF: se observa leve desestructuración de las fibras colágenas.

35 La Figura 5 muestra cortes histológicos de piel de rata, obtenidos 48 horas post-administración de las diferentes administraciones:

- A. Inyección DSF libre: se observa severa desestructuración de las fibras colágenas, hiperemia del plexo vascular profundo y moderada hemorragia en hipodermis;
- 40 B. Inyección Complejo DSF-CD: se observa moderada desestructuración de las fibras colágenas, hiperemia del plexo vascular profundo y hemorragia en hipodermis;
- C. Inyección Mezcla Binaria: se observa hiperemia moderada del plexo vascular profundo y leve presencia de células inflamatorias.
- 45 D. Inyección SF: se observa moderada presencia de células inflamatorias e hiperemia del plexo vascular profundo.

50 La Figura 6 muestra cortes histológicos de piel de rata, obtenidos 72 horas post-administración de las diferentes administraciones:

- A. Inyección DSF libre: se observa hiperemia moderada de ambos plexos, con moderada presencia de células inflamatorias y hemorragia en hipodermis;
- 55 B. Inyección Complejo DSF-CD: se observa hiperemia moderada del plexo vascular profundo y severa presencia de células inflamatorias;
- C. Inyección Mezcla Binaria: se observa hiperemia moderada del plexo vascular profundo y escasa presencia de células inflamatorias;
- 60 D. Inyección SF: se observa hiperemia moderada con leve presencia de células inflamatorias.

65

ES 2 364 419 A1

La Figura 7 muestra cortes histológicos de piel de rata, obtenidos 96 horas post-administración de las diferentes administraciones:

- 5 A. Inyección DSF libre: se observa hiperemia moderada del plexo vascular profundo, con hemorragia en hipodermis y severa presencia de células inflamatorias;
- B. Inyección Complejo DSF-CD: se observa hiperemia moderada del plexo vascular profundo con leve presencia de células inflamatorias, neutrófilos en diapedesis y edema en dermis;
- 10 C. Inyección Mezcla Binaria: se observa moderada presencia de células inflamatorias e hiperemia del plexo vascular profundo. Con hemorragia leve en hipodermis;
- D. Inyección SF: se observa hiperemia leve del plexo vascular profundo.

15 La Figura 8 muestra cortes histológicos de piel de rata, obtenidos 120 horas post-administración de las diferentes administraciones:

- 20 A. Inyección DSF libre: se observa hiperemia moderada del plexo vascular profundo, hiperemia moderada del plexo vascular profundo, con leve presencia de células inflamatorias y desestructuración de fibras colágenas.
- B. Inyección Complejo DSF-CD: se observa leve hiperemia del plexo vascular profundo, presencia de células inflamatorias y hemorragia en hipodermis;
- 25 C. Inyección Mezcla Binaria: se observa leve hiperemia del plexo vascular profundo y escasa presencia de células inflamatorias;
- D. Inyección SF: se observa leve hiperemia del plexo vascular profundo, con escasa presencia de fibroblastos.

30 La Figura 9 muestra cortes histológicos de piel de rata, obtenidos 144 horas post-administración de las diferentes administraciones:

- 35 A. Inyección DSF libre: se observa hiperemia moderada del plexo vascular profundo y escasa presencia de células inflamatorias;
- B. Inyección Complejo DSF-CD: se observa escasa hiperemia de ambos plexos y moderada presencia de células inflamatorias;
- 40 C. Inyección Mezcla Binaria: se observa hiperemia moderada del plexo vascular profundo con escasa presencia de células inflamatorias;
- D. Inyección SF: se observa leve hiperemia del plexo vascular profundo.

45 La Figura 10 muestra cortes histológicos de piel de rata, obtenidos 168 horas post-administración de las diferentes administraciones:

- 50 A. Inyección DSF libre: se observa hiperemia moderada del plexo vascular profundo;
- B. Inyección Complejo DSF-CD: se observa severa hiperemia del plexo vascular profundo con moderada hemorragia en subcutis y abundante presencia de fibroblastos;
- 55 C. Inyección Mezcla Binaria: se observa leve hiperemia del plexo vascular profundo;
- D. Inyección SF: se observa hiperemia de los plexos vasculares superficial y profundo.

60 Al analizar los resultados de las lesiones histopatológicas con la administración de DSF libre versus el Complejo DSF-CD y Disulfiram a la forma de Mezcla Binaria, se aprecia que el DSF produce una desestructuración de fibras colágenas la que progresó de leve, moderada a severa desde las 8, 24 y 48 horas post inoculación, daño que disminuyó a moderada en el caso del DSF a la forma de complejo y a un carácter leve en el caso de DSF a la forma de Mezcla Binaria.

65 La presencia de células inflamatorias, hiperemia del plexo vascular superficial y hemorragia en subcutis fue de moderada a severa en los controles entre las 24 a 96 horas en el caso del DSF libre, a diferencia de lo que ocurrió en el DSF a la forma de complejo donde la gran presencia de células inflamatorias ocurrió al comienzo en el control de las

ES 2 364 419 A1

8 horas persistiendo con un carácter moderado hasta las 72 horas. La hiperemia del plexo vascular superficial fue leve y de corta duración las primeras 24 horas, mientras que el edema y hemorragia en subcutis disminuyó a un carácter moderado en el caso de los controles de las 24 y 72 horas. En el caso del DSF a la forma de Mezcla Binaria se observó una significativa disminución de las lesiones donde hubo una leve aglomeración de células inflamatorias y hemorragia en subcutis. La hiperemia del plexo vascular profundo en el caso del DSF libre fue severa en las biopsias de las 8 y 24 horas permaneciendo de carácter moderado a leve en los controles posteriores, caso a parte fue el comportamiento cíclico de esta lesión en las ratas tratadas con DSF a la forma de complejo, donde la severidad de la lesión se observó al inicio y final del estudio (8-168 horas), teniendo un carácter leve a moderado en los controles intermedios. En el caso del DSF a la forma de Mezcla Binaria se observó esta lesión en su carácter de leve a moderado durante todos los controles del estudio.

En conclusión, la administración SC de DSF produce lesiones histopatológicas severas las cuales son atenuadas con la administración de DSF a la forma de complejo o de Mezcla Binaria.

15

Administración intramuscular

Se evaluaron las lesiones histopatológicas en la administración intramuscular en músculo de rata, obtenidos post-administración de 15 mg/Kg de DSF a la forma de Mezcla Binaria en las proporciones de 30:70 y 40:60 en 500 μ L de miglyol o 500 μ L de oleato de etilo.

La Figura 11 muestra un corte histológico en músculo de rata, en zonas de administración IM, obtenidos a las 24 y 168 horas post-administración de 1,5 mg/Kg de miglyol a modo de control.

- 25
- A. 24 hrs. post-administración: se observa hiperemia leve en perimio, con diapédesis de neutrófilos y linfocitos, con escasa presencia de células inflamatorias.
 - B. 168 hrs. post-administración, donde se aprecia el músculo normal, solo con una escasa hiperemia de los vasos ubicados en el perimio, con engrosamiento leve de las fibras colágenas en endomio y perimio.
- 30

La Figura 12 muestra un corte histológico obtenido 24 hr post-administración:

- 35
- A. Mezcla Binaria (40:60) en miglyol: se observa fibras musculares normales y células linfoplasmocitarias escasas, en epimio;
 - B. Mezcla Binaria (40:60) en oleato de etilo: se observa pequeñas áreas de desestructuración en fibras musculares. Población linfoplasmocitaria en cantidad moderada, en perimio.
- 40

La Figura 13 muestra un corte histológico obtenido 48 horas post-administración:

- 45
- A. Mezcla Binaria (40:60) en miglyol: se observa moderada cantidad de células inflamatorias de tipo linfoplasmocitario y escasa alteración de las células musculares;
 - B. Mezcla Binaria (30:70) en miglyol: se observa moderada cantidad de células inflamatorias de tipo linfoplasmocitario, en epimio;
 - C. Mezcla Binaria (40:60) en oleato de etilo: se observa grandes áreas de desestructuración de fibras musculares con pérdida de núcleos y ruptura de fibras. Población inflamatoria abundante, en epimio y perimio. Con áreas de hemorragia en perimio.
- 50

La Figura 14 muestra un corte histológico obtenido 72 horas post-administración:

- 55
- A. Mezcla Binaria (40:60) en miglyol: se observa hiperemia moderada a severa en vasos del epimio, con abundante cantidad de células inflamatorias, de tipo linfoplasmocitario y aumento moderado a severo de fibroblastos y células satélite.
 - B. Mezcla Binaria (30:70) en miglyol: se observa hiperemia moderada a severa en vasos del epimio y población linfoplasmocitaria moderada a abundante, en epimio;
 - C. Mezcla Binaria (40:60) en oleato de etilo: se observa desestructuración en fibras musculares, con pérdida de núcleos y ruptura de fibras. Hiperemia leve en perimio, con población inflamatoria moderada, en perimio y epimio.
- 65

ES 2 364 419 A1

La Figura 15 muestra un corte histológico obtenido 96 horas post-administración:

- A. Mezcla Binaria (40:60) en miglyol: se observa con estructura fibras musculares normales y población inflamatoria escasa a moderada, en epimisio;
- B. Mezcla Binaria (40:60) en oleato de etilo: se observa pequeñas áreas de desestructuración en fibras musculares, moderada presencia de células linfoplasmocitarias en epimisio, e hiperemia moderada a severa, en perimisio y epimisio.

La Figura 16 muestra un corte histológico obtenido 120 horas post-administración:

- A. Mezcla Binaria (40:60) en miglyol: se observan áreas de fibras con pérdida de núcleos. Hiperemia leve a moderada. Abundante cantidad de células inflamatorias de tipo linfoplasmocitario. Aumento moderado de población de fibroblastos y células satélites;
- B. Mezcla Binaria (30:70) en miglyol: se observa fibras musculares normales y presencia linfoplasmocitaria moderada, en epimisio;
- C. Mezcla Binaria (40:60) en oleato de etilo: se observa células inflamatorias linfoplasmocitaria en mediana cantidad en perimisio, con hiperemia regular en la misma zona del tejido conectivo.

La Figura 17 muestra un corte histológico obtenido 144 horas post-administración:

- A. Mezcla Binaria (40:60) en miglyol: se observa leve alteración de las fibras musculares, con pérdida de núcleos. Hiperemia leve en vasos de perimisio. Moderada cantidad de células inflamatorias de tipo linfoplasmocitario;
- B. Mezcla Binaria (30:70) en miglyol: se observan pequeñas áreas de desestructuración de fibras musculares, con pérdida de núcleos, población linfoplasmocitaria moderada, en epimisio;
- C. Mezcla Binaria (40:60) en oleato de etilo, se observa estructura de fibras musculares normal, con escasas células de tipo linfoplasmocitario, en epimisio.

La Figura 18 muestra un corte histológico obtenido 168 horas post-administración:

- A. Mezcla Binaria (40:60) en miglyol: se observa una leve alteración de las fibras musculares, con pérdida de núcleos y escasa cantidad de células inflamatorias de tipo linfoplasmocitario, en epimisio;
- B. Mezcla Binaria (30:70) en miglyol: se aprecian pequeñas áreas de desestructuración en fibras musculares, con pérdida de núcleos. Población inflamatoria moderada a abundante, en epimisio;
- C. Mezcla Binaria (40:60) en oleato de etilo: se observa estructura de fibra muscular normal y una población inflamatoria moderada a abundante.

De los resultados obtenidos se concluye que las Mezclas Binarias son compatibles con la vía de administración IM, puesto que produce mínimas alteraciones en el tejido luego de su administración.

Estudios farmacocinéticos

Además de los estudios histopatológicos en ratas se realizaron estudios farmacocinéticos en que se midieron las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de DSF (DDC y MeDDC) después de la administración SC (Figura 19) y/o IM (Figura 20) de 15 mg/kg de peso de DSF a la forma de Mezcla Binaria.

Se cuantificó la concentración plasmática de DDC total que corresponde a la suma de los metabolitos DDC y MeDDC, y se utilizó como parámetro para el análisis de los resultados que se muestran a continuación.

La Figura 19A muestra el efecto de la administración SC de DSF a la forma de Mezcla Binaria (25:75) utilizando como solvente el agua, sobre las concentraciones plasmáticas de DDC total en el tiempo. La $C_{\text{máx}}$ de 0,17 $\mu\text{g/mL}$ se alcanzó a la hora de la administración y se mantuvieron concentraciones detectables de DDC total aun hasta las 168 horas post-administración, obteniéndose un área bajo la curva (ABC) de 3,31 ($\mu\text{g} \times \text{h}$)/mL.

ES 2 364 419 A1

La Figura 19B corresponde al efecto de la administración SC de DSF a la forma de una Mezcla Binaria (25:75) utilizando como solvente miglyol, sobre las concentraciones plasmáticas de DDC total en el tiempo. La $C_{\text{máx}}$ de 0,15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ también se alcanzó a la hora de la administración y, como en el caso anterior, se mantuvieron concentraciones detectables de DDC total aun hasta las 168 horas post-administración, obteniéndose un área bajo la curva (ABC) de 7,12 ($\mu\text{g} \times \text{h}$)/mL.

La Figura 19C corresponde al efecto de la administración SC de DSF libre utilizando como solvente agua, sobre las concentraciones plasmáticas de DDC total en el tiempo. La $C_{\text{máx}}$ de 0,22 $\mu\text{g}/\text{mL}$ también se alcanzó a la hora de la administración y se mantuvieron concentraciones significativamente más altas de DDC total durante las primeras 144 horas post-administración, obteniéndose un área bajo la curva (ABC) de 4,86 ($\mu\text{g} \times \text{h}$)/mL. A las 168 horas post-administración no se detectaron niveles plasmáticos de los metabolitos activos.

En la Figura 19 se observa que con la administración SC de las formulaciones que contienen la Mezcla Binaria (Figura 19A y 19B) se obtuvieron mejores resultados, puesto que si bien en todos los casos no aumentó significativamente la biodisponibilidad (ABC); se consiguieron concentraciones plasmáticas detectable de los metabolitos activos (DDC total) por mayor tiempo, respecto a la administración SC de DSF libre (Figura 19C); lo que sugiere un efecto terapéutico más prolongado para las formulaciones de la invención. Aun cuando no se alcanzó un ABC superior puesto que la formulación de la Figura 19A sólo es una suspensión de Mezcla Binaria en agua, sin algún coadyuvante que mejore la características de la formulación.

La Figura 20A muestra el efecto de la administración IM de la Mezcla Binaria (30:70) utilizando como solvente miglyol, sobre las concentraciones plasmáticas de DDC total en el tiempo. La $C_{\text{máx}}$ de 0,17 $\mu\text{g}/\text{mL}$ se alcanzó a la hora de la administración, al igual que cuando se administró por vía SC (Figura 19). A las 168 horas post-administración, aun se observaron concentraciones detectables de DDC total, obteniéndose un área bajo la curva (ABC) de 6,05 ($\mu\text{g} \times \text{h}$)/mL.

Al igual que la Figura anterior, la Figura 20B muestra el efecto de la administración IM de la Mezcla Binaria en miglyol pero en una proporción de 40:60, sobre las concentraciones plasmáticas de DDC total en el tiempo. En este caso, la $C_{\text{máx}}$ fue de 0,17 $\mu\text{g}/\text{mL}$ a la hora de la administración y se mantuvieron los niveles detectables de DDC total hasta las 168 horas post-administración, con un área bajo la curva (ABC) de 5,67 ($\mu\text{g} \times \text{h}$)/mL.

En la Figura 20C se observa el efecto sobre las concentraciones plasmáticas de DDC total, luego de la administración IM de la Mezcla Binaria (40:60), utilizando oleato de etilo como solvente. Se alcanzó una $C_{\text{máx}}$ menor, de 0,10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ a las 24 horas de la administración. Además, con esta formulación en oleato de etilo, los niveles plasmáticos de DDC fueron más erráticos, puesto que a las 48 horas no se detectaron metabolitos activos en el plasma pero a tiempos más largos si fueron detectables, alcanzándose un área bajo la curva (ABC) mayor, de 7,06 ($\mu\text{g} \times \text{h}$)/mL, comparado con la misma proporción de Mezcla Binaria pero en miglyol como solvente (Figura 20B).

Con todas las proporciones de Mezclas Binarias y con los diferentes vehículos utilizados, con la administración IM se obtuvieron áreas bajo la curva mayores que con una administración SC. Esto demuestra que la vía IM es clínicamente superior.

2. Estudios clínicos en humanos

A. Estudios de biodisponibilidad en voluntarios sanos

Se realizó un protocolo clínico para el estudio de biodisponibilidad de los comprimidos de DSF en voluntarios sanos, utilizando la formulación del Ejemplo 10 de la presente invención.

Los Productos investigados fueron:

Producto de referencia: Antabus[®] Comprimidos de 500 mg. Laboratorios Farmoquímica del Pacifico (Formulación A).

Producto prueba: Comprimidos de 250 mg. Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, Chile; correspondiente al Ejemplo 10 de la presente invención (Formulación B).

Diseño experimental:

El diseño consiste en estudiar la biodisponibilidad de dos formulaciones: una de referencia (Formulación A) y un producto de la invención (Formulación B) en dos periodos y dos secuencias.

En el primer período, la mitad de los sujetos recibió la Formulación A (1 comprimido de Antabus[®] 500 mg) en el segundo período recibieron la Formulación B (2 comprimidos de la formulación innovadora de 250 mg c/u). Para la otra mitad de los sujetos voluntarios la situación es exactamente la contraria.

ES 2 364 419 A1

Sujetos

La población de sujetos varones para los estudios de Biodisponibilidad debe ser tan homogénea como sea posible.

5 *Número de sujetos:* 8 voluntarios.

Metodología analítica:

10 Se utilizó un método analítico basado en Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) con detección UV, para la determinación de DDC y MeDDC en plasma de los voluntarios, previamente validado para estudios farmacocinéticos.

15 Los resultados de la Figura 21, muestran que con la administración de la formulación de la invención correspondiente al Ejemplo 10 (Figura 21A) se obtuvieron áreas bajo la curva (ABC) significativamente mayores que las obtenidas con la formulación de la referencia (Antabus®) (Figura 21B).

El ABC obtenido con los comprimidos de la presente invención es de 0,617 ($\mu\text{g} \times \text{h}$)/mL, mientras que el mismo parámetro para los comprimidos correspondientes a la formulación de referencia fue de 0,227 ($\mu\text{g} \times \text{h}$)/mL.

20 Esto indica que con la formulación que comprende la Mezcla Binaria se alcanzan niveles plasmáticos de DDC total más altos que con los comprimidos de Antabus® a iguales dosis administradas, lo que permitirá en forma viable disminuir las dosis administradas para conseguir el mismo efecto terapéutico.

25 *B. Estudios de efectividad clínica en pacientes con dependencia de alcohol*

30 Se probó una formulación líquida para administración IM de la presente invención (Ejemplo 1) en pacientes de la Unidad de Drogodependencias Complejas y Patología Dual del Servicio de Psiquiatría del Hospital Guillermo Grant Benavente, establecimiento que cumple con los requisitos básicos de infraestructura y personal adecuados para realizar estudios en fase II.

35 En el estudio participaron pacientes con dependencia de alcohol, quienes previo al inicio del estudio firmaron un Consentimiento Informado. Los criterios de dependiente de alcohol fueron de acuerdo al CIE-10, de la Clasificación Internacional de Enfermedades, versión número 10, de la Organización Mundial de la Salud.

A 29 pacientes se les administró por vía IM la formulación del Ejemplo 1 de la presente invención, en una dosis de 1 g una vez al mes.

40 Otros 19 pacientes recibieron por vía oral la formulación de referencia Antabus® en una dosis de 500 mg por día.

Para determinar el efecto clínico conseguido se midió:

- Niveles de Abstinencia y Adherencia a los 3 meses de tratamiento;
- 45 • Niveles de Abstinencia y Adherencia a los 6 meses de tratamiento.

La administración parenteral fue bien tolerada y no hubo reacción a cuerpo extraño.

50 Se entregan a continuación los resultados en relación a los parámetros medidos en los pacientes tratados: Abstinencia y Adherencia a la terapia.

55

60

65

TABLA 3

Efectividad clínica de una formulación IM según la presente invención y de Antabus®, en el tratamiento para la dependencia de alcohol

Tratamiento con DSF	3 meses de tratamiento			6 meses de tratamiento		
	Nº de Pacientes	Abstinencia (%)	Adherencia (%)	Nº de Pacientes	Abstinencia (%)	Adherencia (%)
Parenteral (Ejemplo 1)	29	98,3	69,43	29	98,9	57
Oral (Antabus®)	19	83,3	62,6	19	88,3	15,6

La Abstinencia se relaciona con el número de días en que el paciente no consume alcohol.

La adherencia corresponde al número real de actividades terapéuticas de participación del paciente respecto de su compromiso inicial con el tratamiento.

Con la formulación de la invención se obtiene una mejor respuesta clínica, observándose una mayor Abstinencia y Adherencia, comparado con la terapia convencional (Antabus®).

Estos resultados confirman que con una administración IM una vez al mes, se consiguieron mejores resultados clínicos que con una administración oral diaria de los comprimidos actualmente existentes en el mercado.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica **caracterizada** porque comprende un complejo de inclusión constituido por disulfiram (DSF) y ciclodextrina (CD), opcionalmente DSF libre o no complejado y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 10 2. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1 **caracterizada** porque la CD es hidroxipropil- β -ciclodextrina.
- 15 3. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1 **caracterizada** porque comprende DSF libre o no complejado.
- 20 4. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1 **caracterizada** porque la composición está en una forma farmacéutica sólida.
- 25 5. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 4 **caracterizada** porque la forma farmacéutica sólida es de administración oral o subcutánea.
- 30 6. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1 **caracterizada** porque la composición está en una forma farmacéutica líquida.
- 35 7. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 6 **caracterizada** porque la forma farmacéutica líquida es de administración oral o parenteral.
- 40 8. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 7 **caracterizada** porque la forma farmacéutica líquida es de administración subcutánea o intramuscular.
- 45 9. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 3 **caracterizada** porque la proporción de DSF libre a DSF a la forma de complejo está en el rango de 20:80 hasta 40:60.
- 50 10. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 9 **caracterizada** porque la proporción de DSF libre a DSF a la forma de complejo es de 25:75.
- 55 11. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 9 **caracterizada** porque la proporción de DSF libre a DSF a la forma de complejo es de 30:70.
- 60 12. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 9 **caracterizada** porque la proporción de DSF libre a DSF a la forma de complejo es de 40:60.
- 65 13. Composición farmacéutica de acuerdo a las reivindicaciones 1 y 7 **caracterizada** porque el vehículo farmacéuticamente aceptable para formas farmacéuticas líquidas se selecciona de agua, miglyol y oleato de etilo.
14. Uso de la composición farmacéutica de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 13 **caracterizada** porque sirve para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la dependencia de alcohol.
15. Uso de la composición farmacéutica de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 13 **caracterizada** porque sirve para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la dependencia de cocaína.

Figura 1

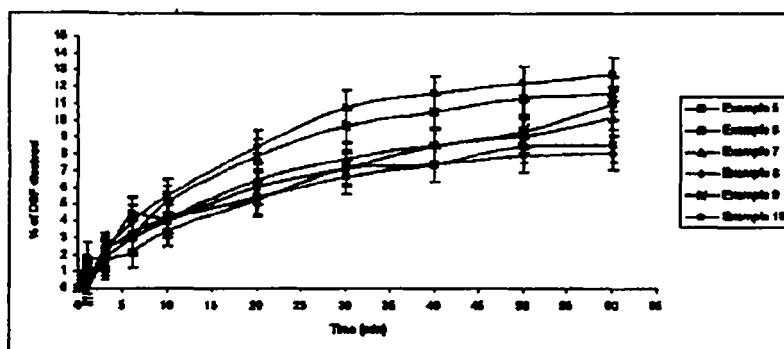


Figura 2

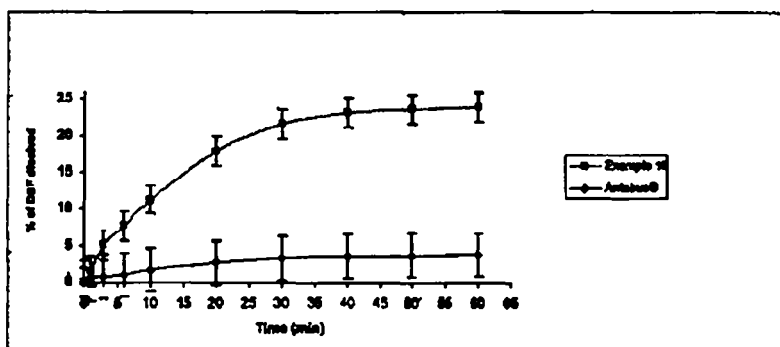
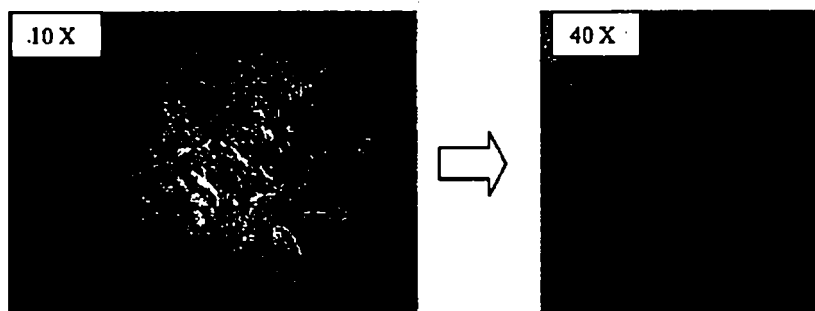
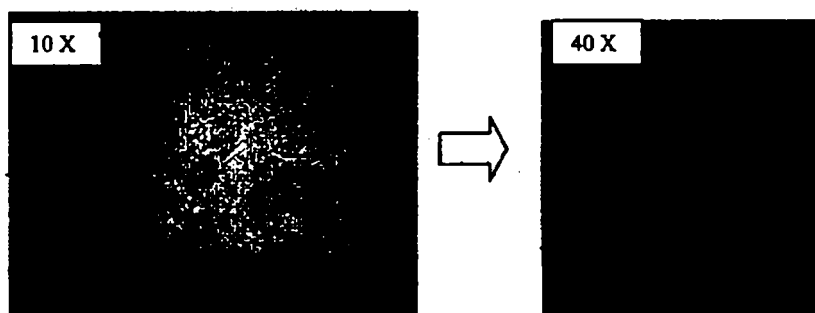


Figura 3

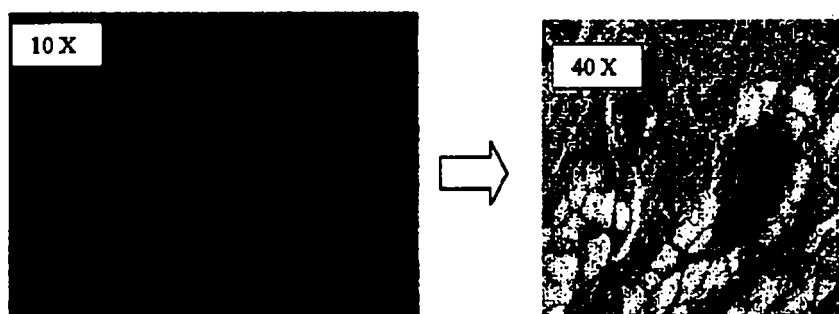
A.



B.



C.



D.

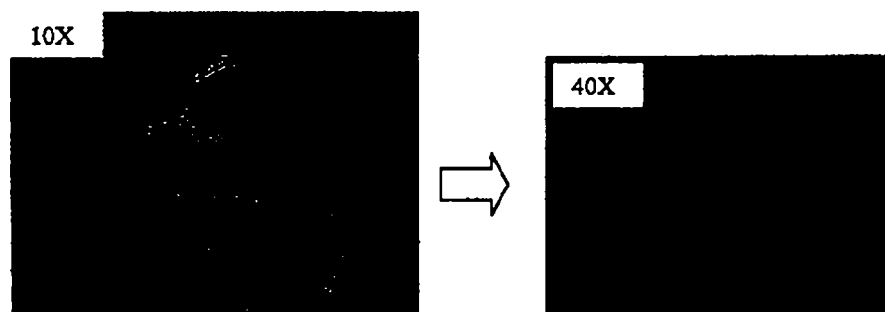
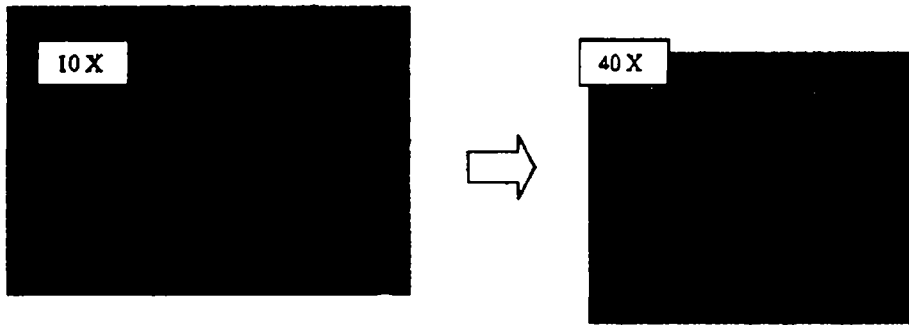
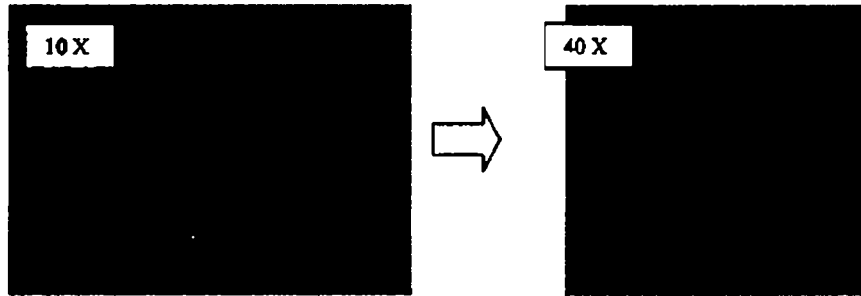


Figura 4

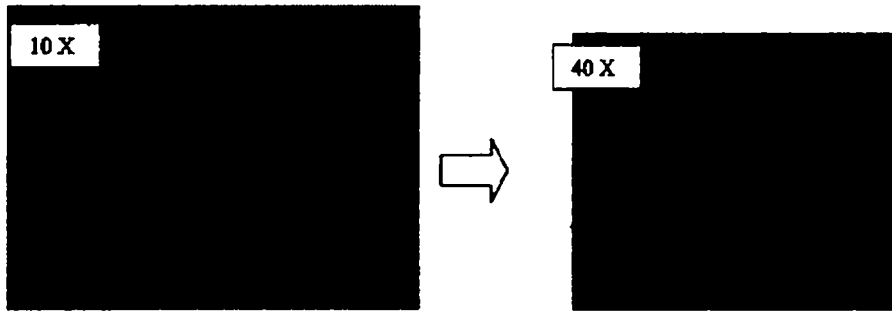
A.



B.



C.



D.

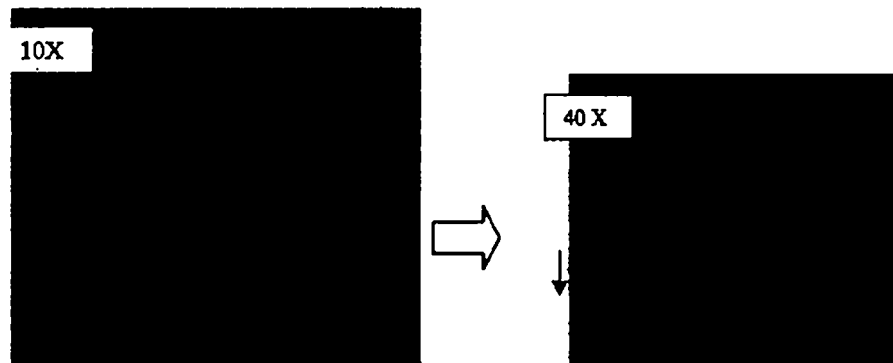


Figura 5

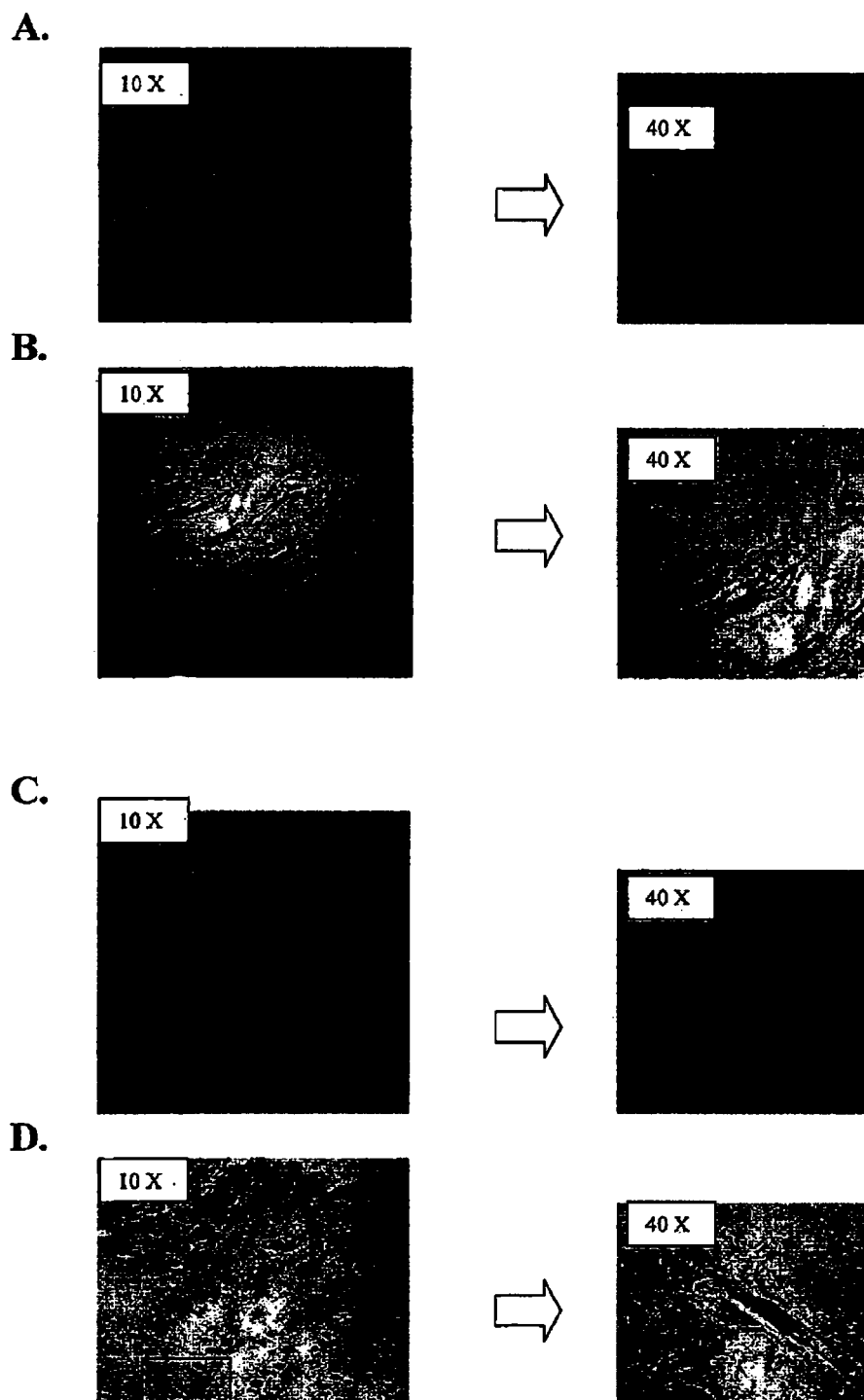


Figura 6

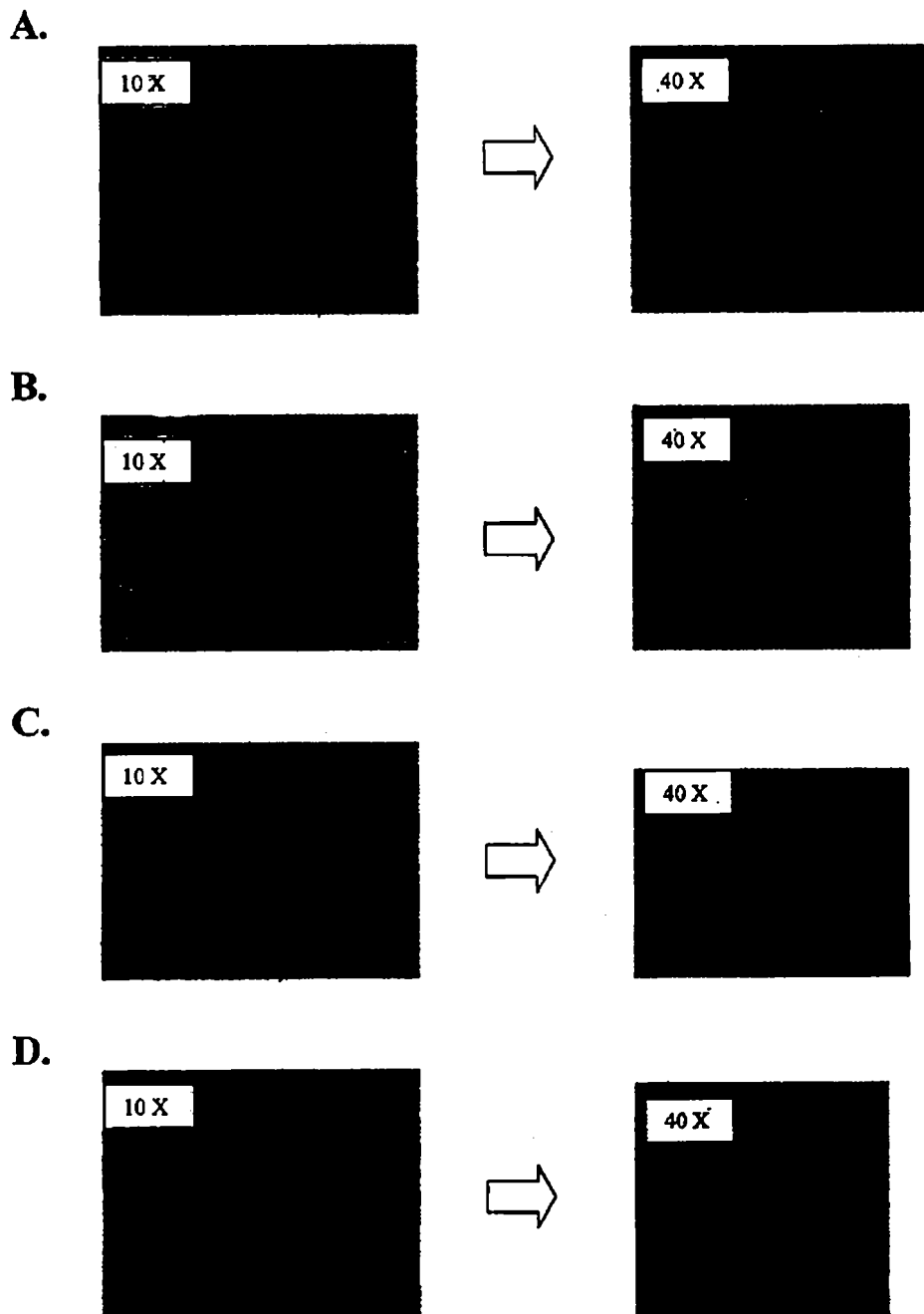


Figura 7

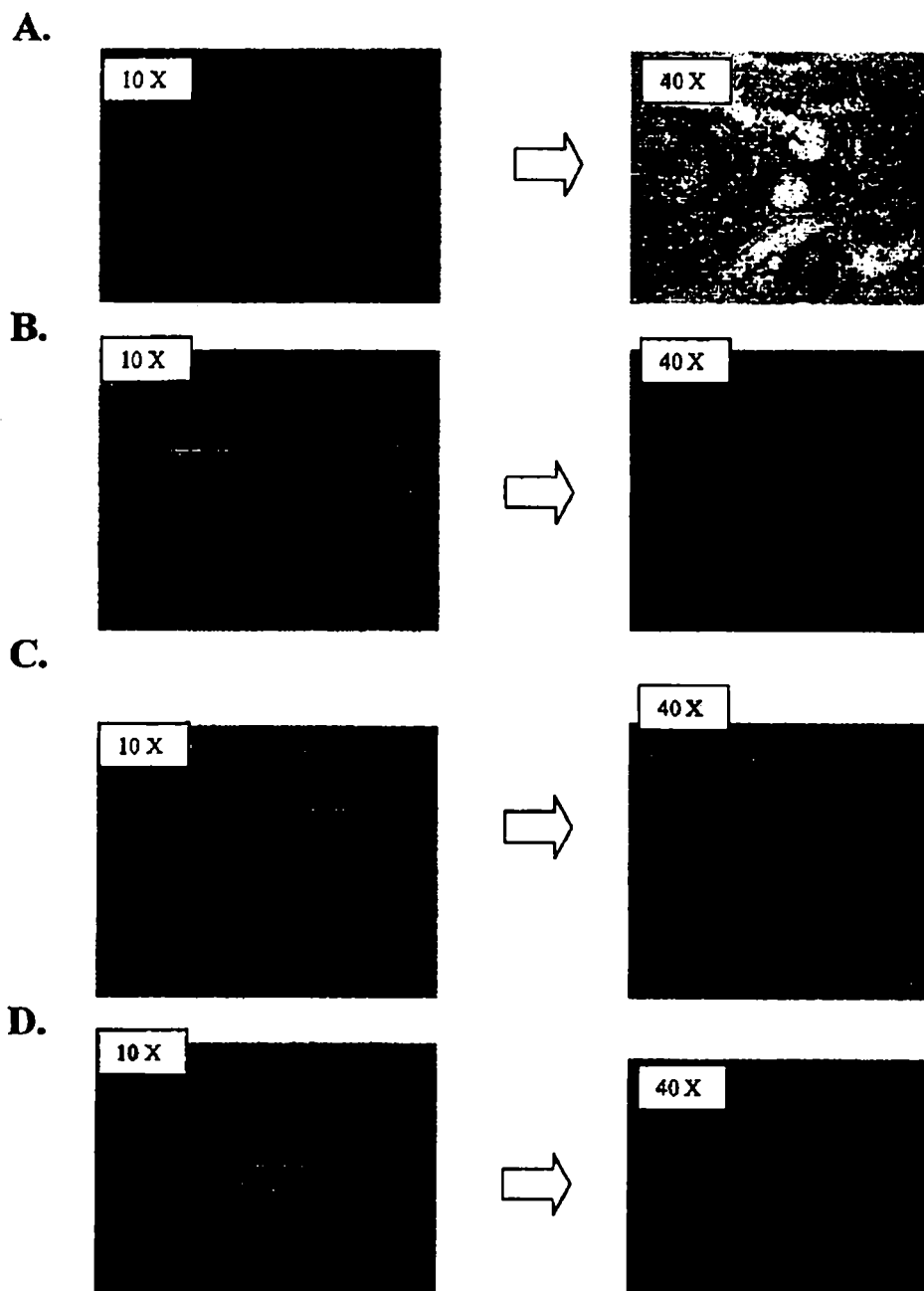


Figura 8

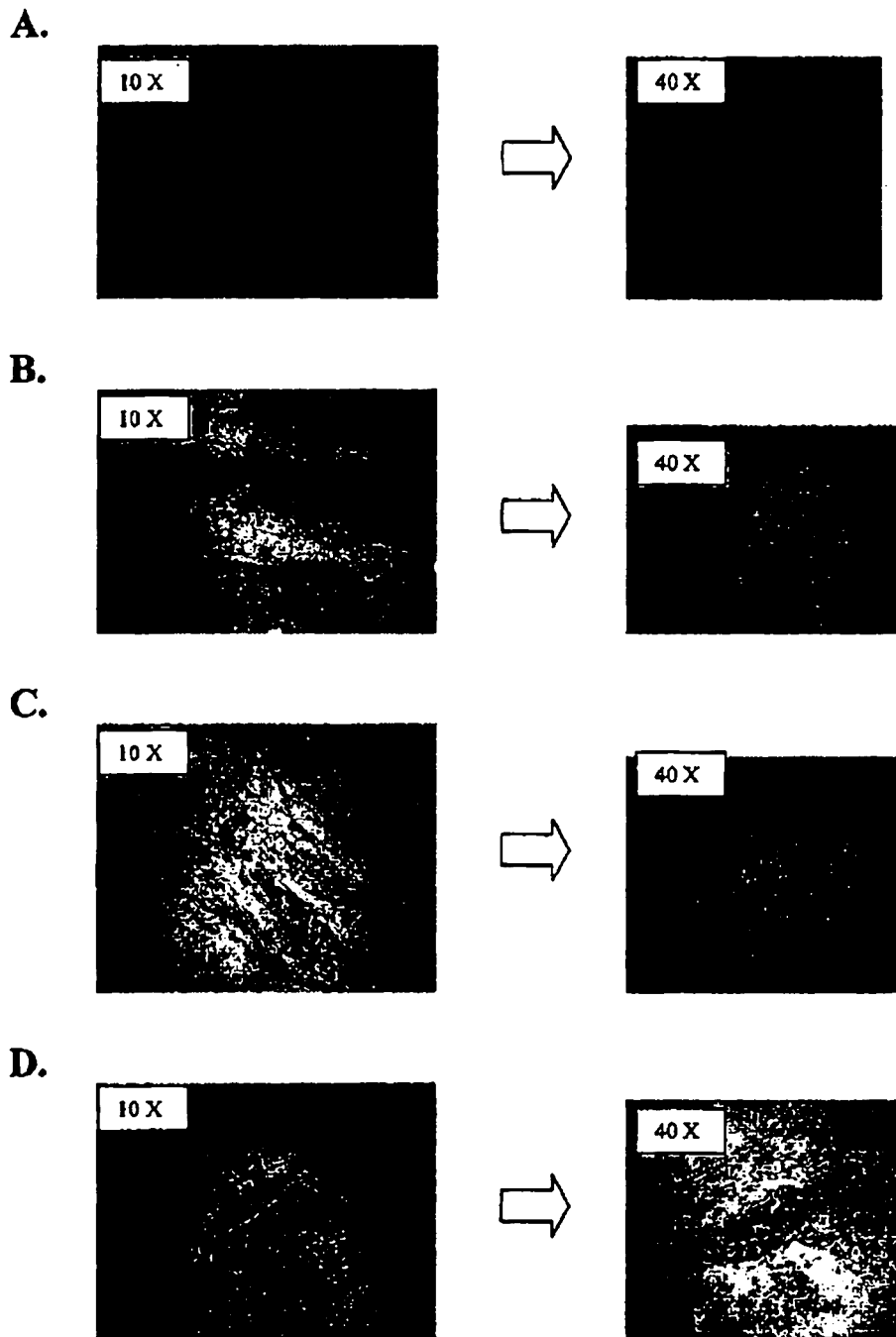
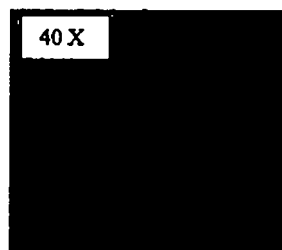
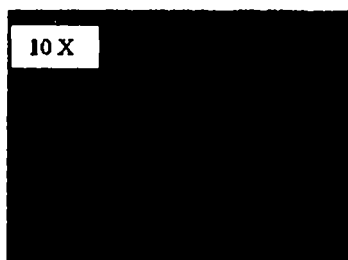
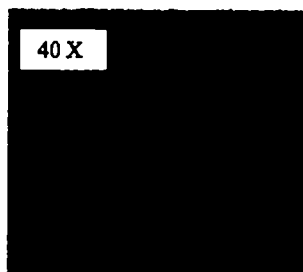
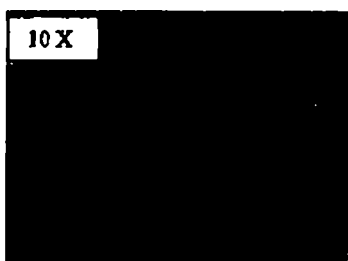


Figura 9

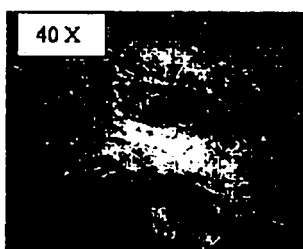
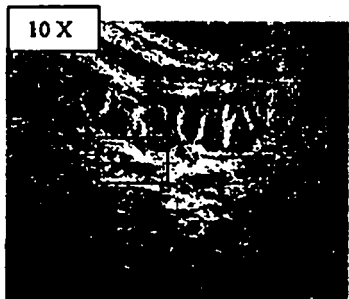
A.



B.



C.



D.

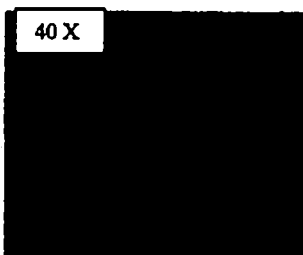
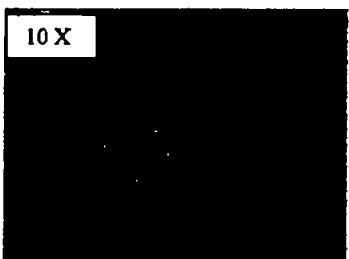
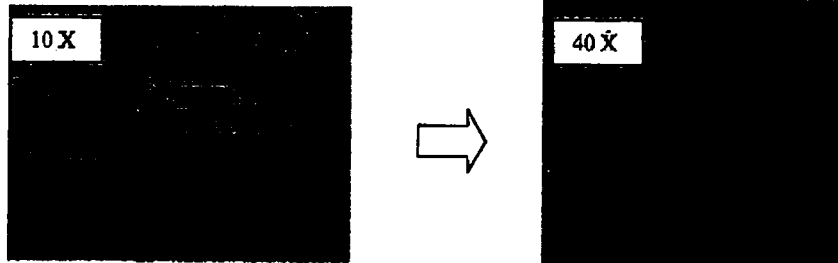
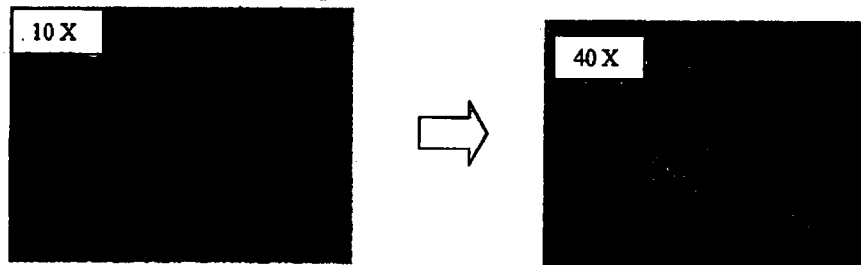


Figura 10

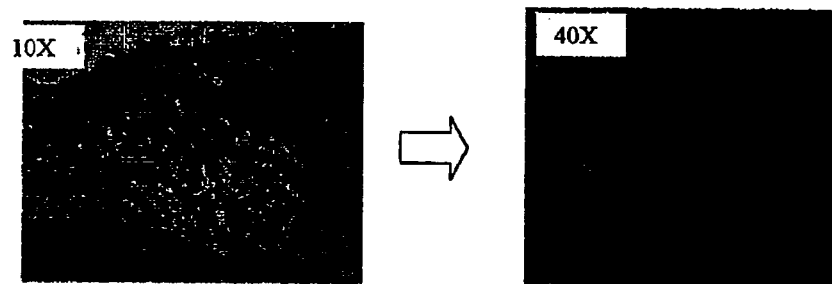
A.



B.



C.



D.

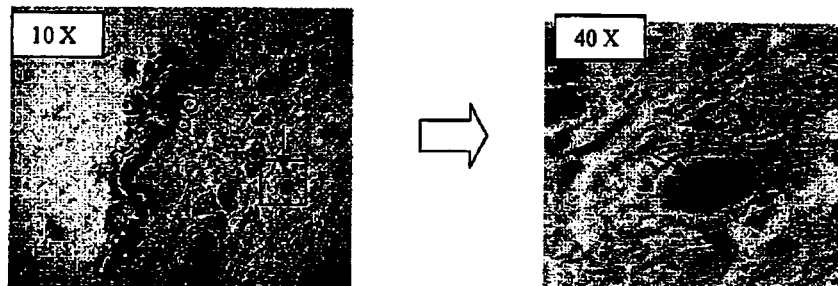
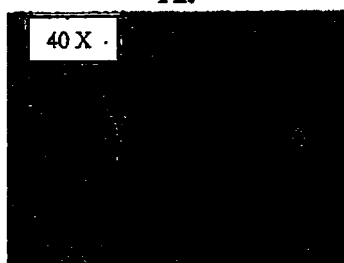


Figura 11

A.



B.

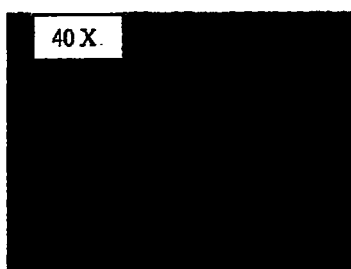
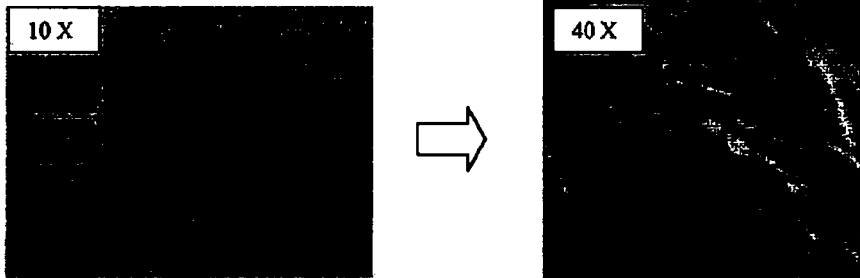


Figura 12

A.



B.

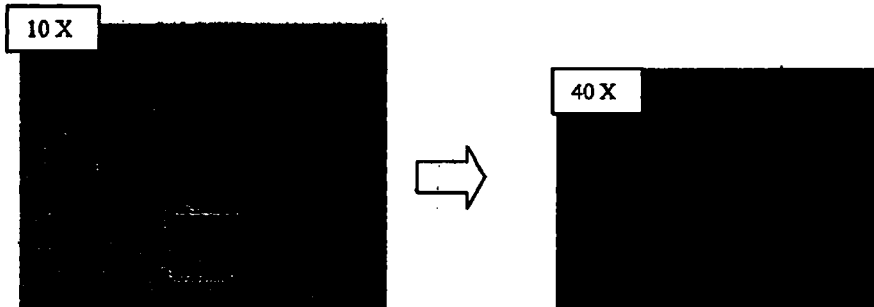
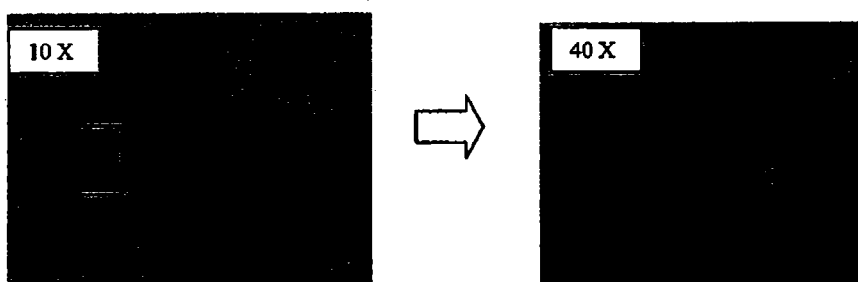
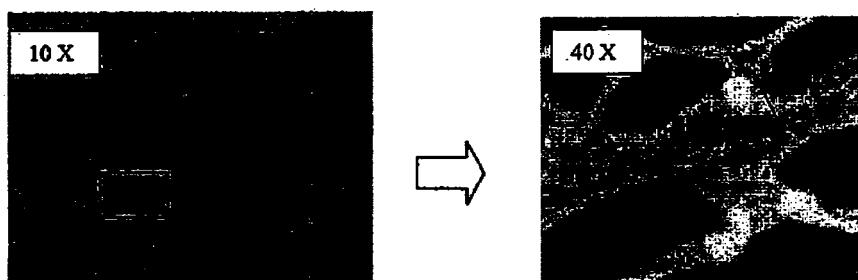


Figura 13

A.



B.



C.

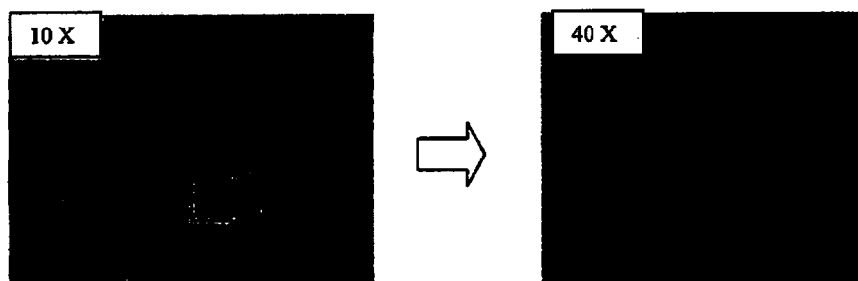


Figura 14

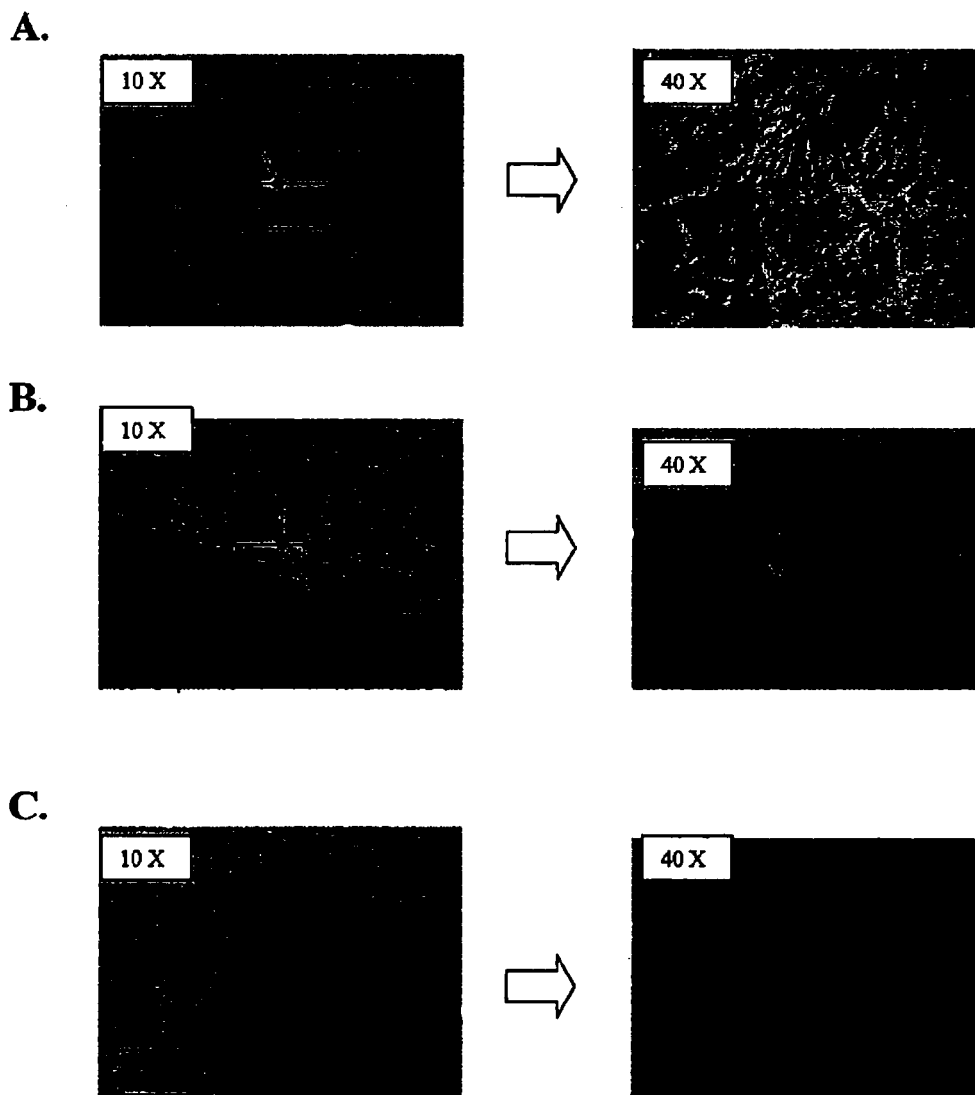
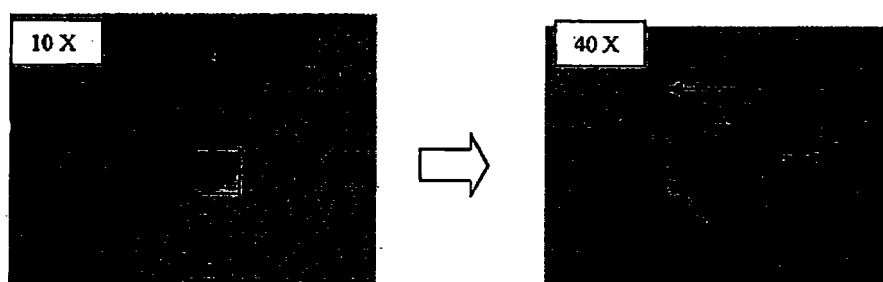


Figura 15

A.



B.

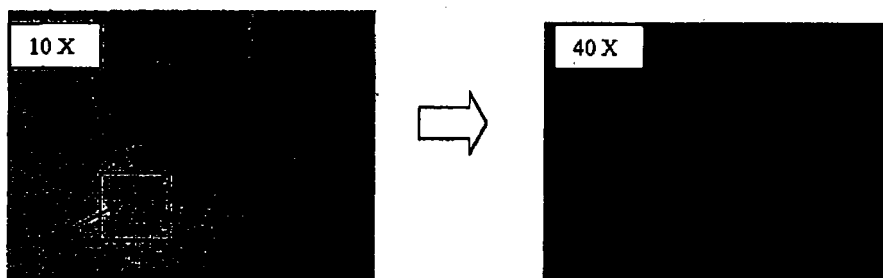


Figura 16

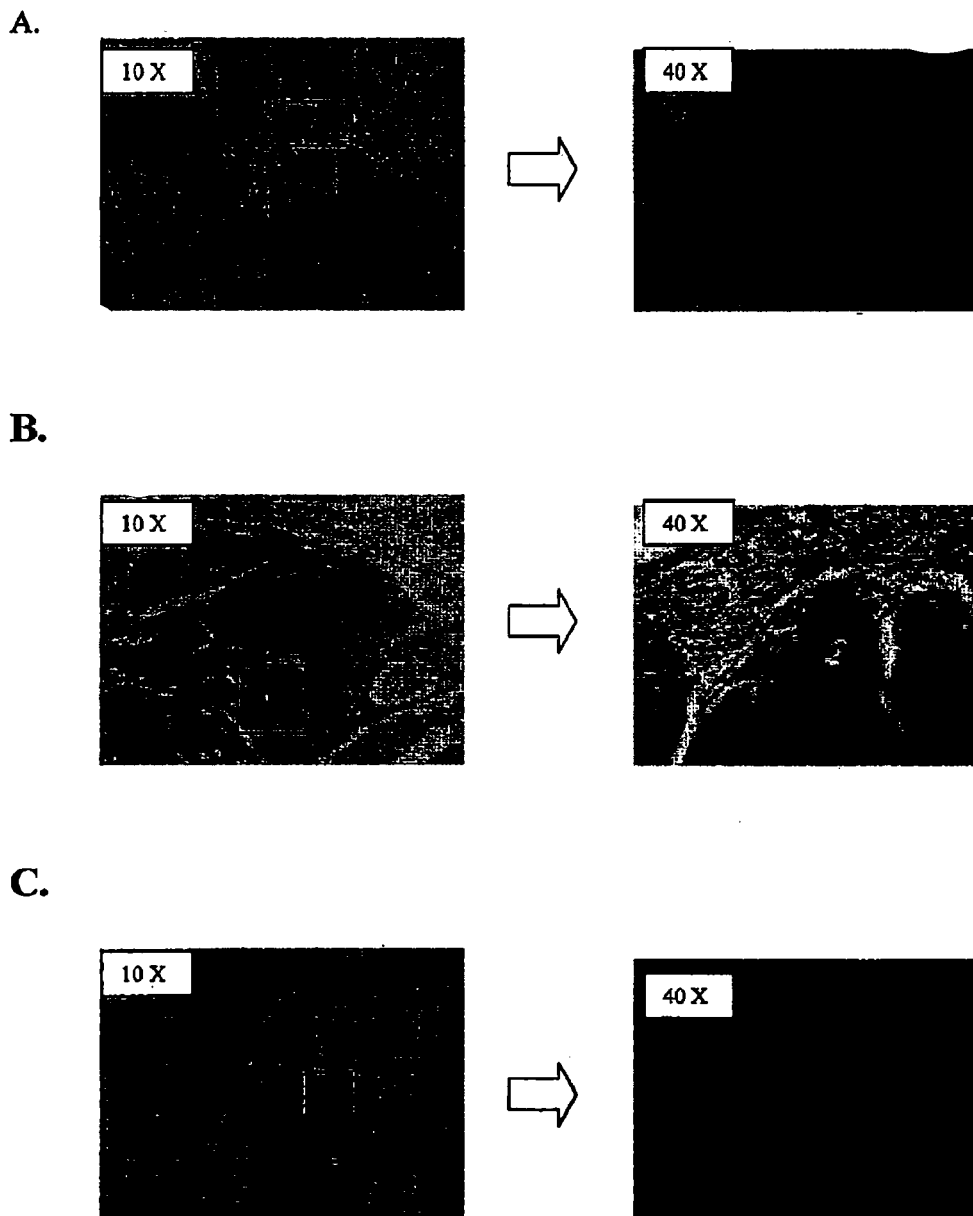


Figura 17

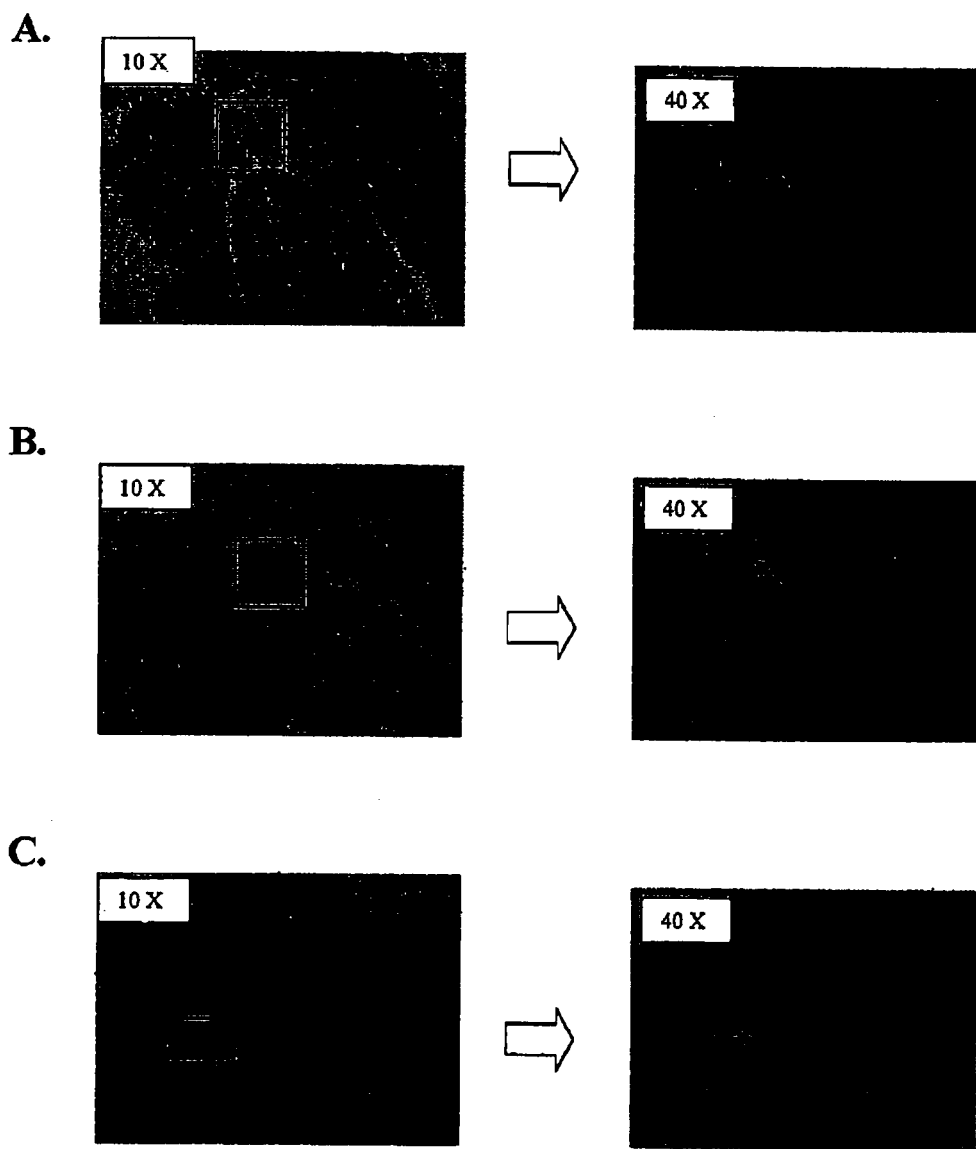


Figura 18

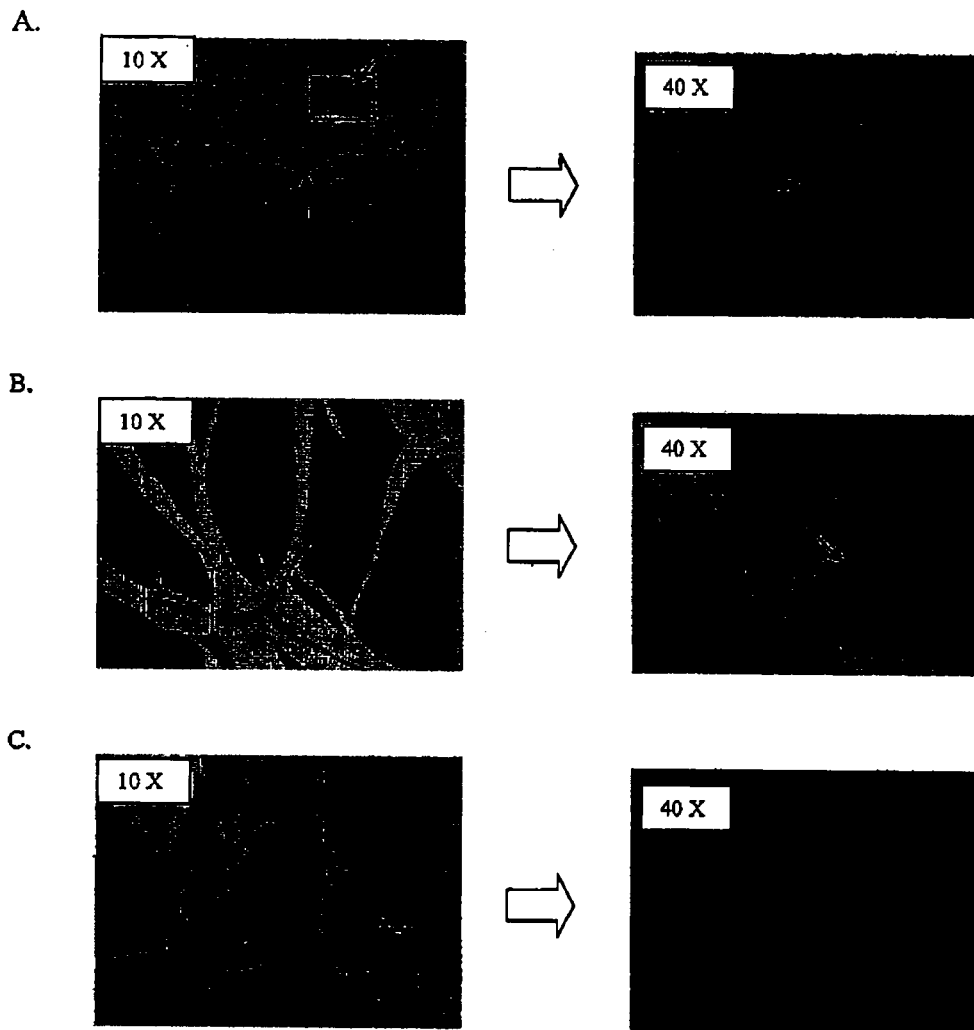


Figura 19

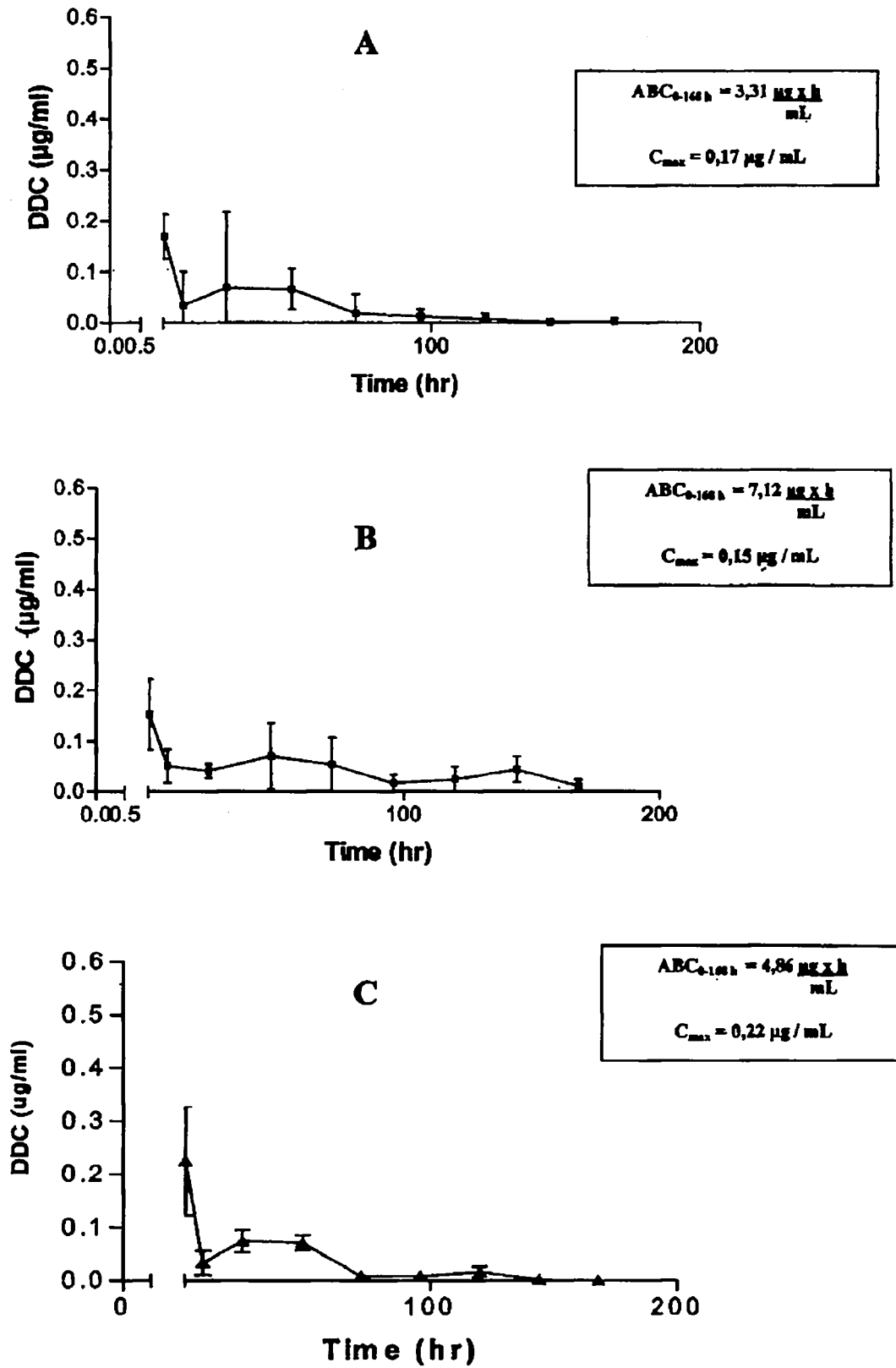
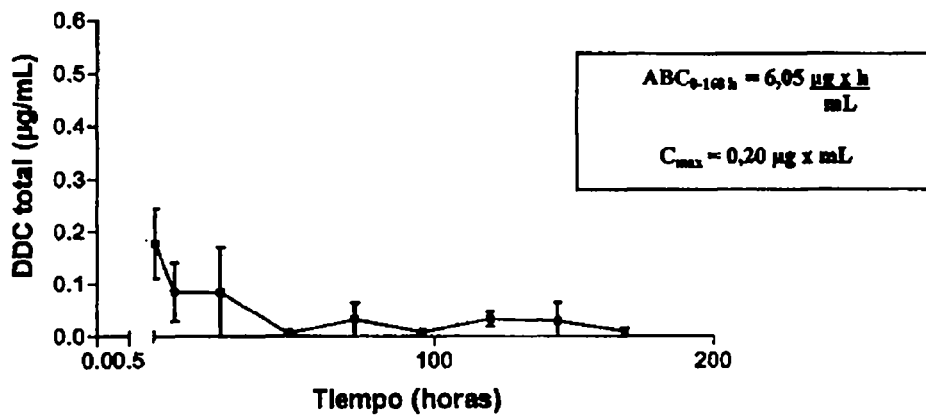
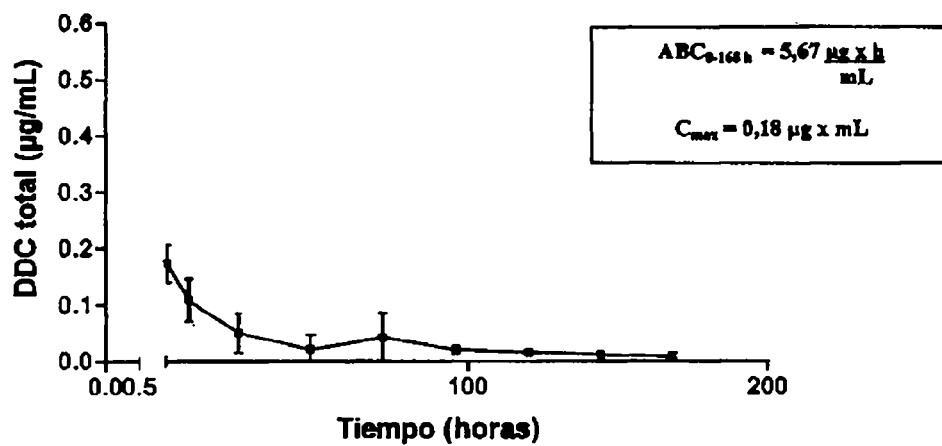


Figura 20

A



B



C

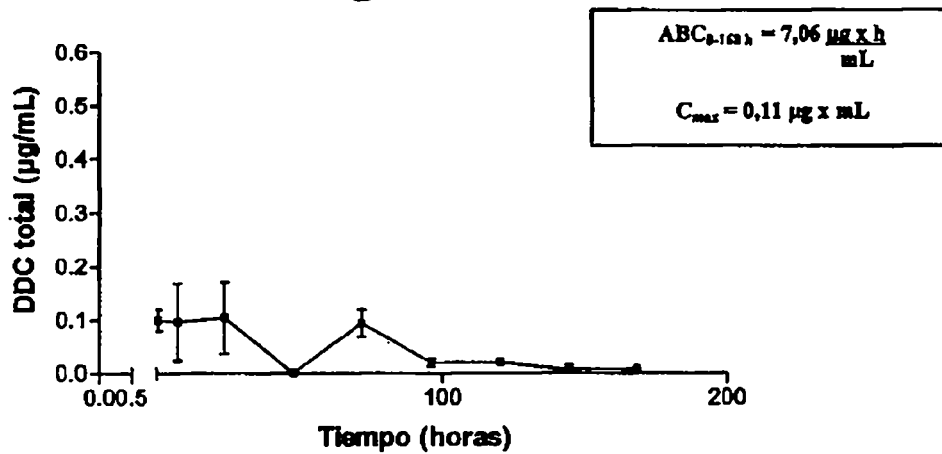
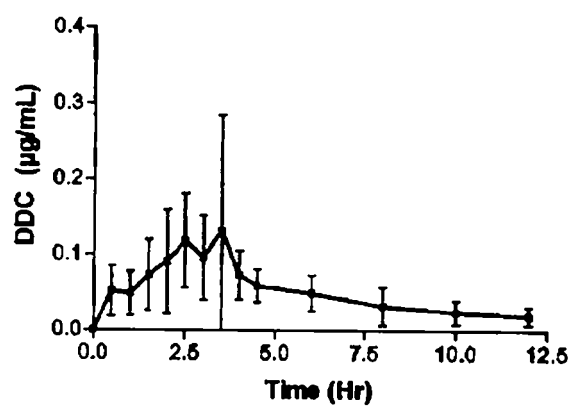
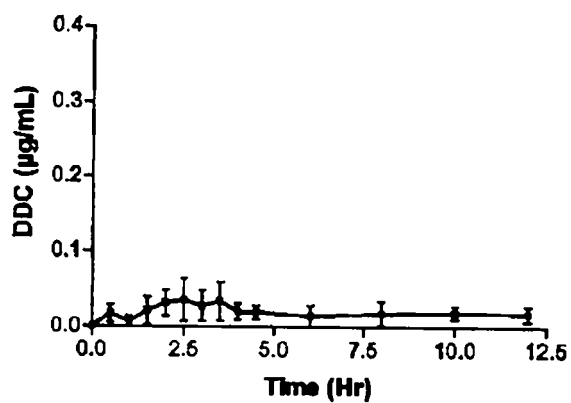


Figura 21

A



B





OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②¹ N.º solicitud: 201090050

②² Fecha de presentación de la solicitud: 23.12.2008

③² Fecha de prioridad: **28-12-2007**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤¹ Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	NAGAI, N. et al.: "Delay in ICR/f rat lens opacification by the instillation of eye drops containing disulfiram and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin inclusion complex". Biol. Pharm. Bull, 2007, vol. 30 (8), agosto, páginas 1529-1534, todo el documento.	1-15
X	WANG, S. et al.: "Bioavailability and anticataract effects of a topical ocular drug delivery system containing disulfiram and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin on slenite treated rats". Current Eye Research, 2004, vol. 29, (1), páginas 51-58, todo el documento.	1-15
A	Treating alcoholic cocaine users with disulfiram and naltrexone. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1992, vol. 42 (2), páginas 366-367, página 367.	1-15
A	PETRAKIS, I.L et al.: "Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependece and comorbid post-traumatic stress disorder". Biol. Psychiatry, 2006, vol. 60, páginas 777-783, todo el documento.	1-15

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
22.08.2011

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/145 (2006.01)

A61K47/40 (2006.01)

A61P25/32 (2006.01)

A61P25/36 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, NPL, XPESP, HCAPLUS.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 22.08.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 3,5,7-15	SI
	Reivindicaciones 1,2,4,6	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-15	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	NAGAI, N. et al.: "Delay in ICR/f rat lens opacification by the instillation of eye drops containing disulfiram and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin inclusion complex". Biol. Pharm. Bull, 2007, vol. 30 (8), agosto, páginas 1529-1534, todo el documento.	
D02	WANG, S. et al.: "Bioavailability and anticataract effects of a topical ocular drug delivery system containing disulfiram and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin on slenite treated rats". Current Eye Research, 2004, vol. 29, (1), páginas 51-58, todo el documento.	
D03	Treating alcoholic cocaine users with disulfiram and naltrexone. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1992, vol. 42 (2), páginas 366-367, página 367.	
D04	PETRAKIS, I.L et al.: "Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid post-traumatic stress disorder". Biol. Psychiatry, 2006, vol. 60, páginas 777-783, todo el documento.	

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud se refiere a una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un complejo de inclusión constituido por disulfiram y ciclodextrina, opcionalmente disulfiram libre o complejo y su uso en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la dependencia del alcohol y de la cocaína.

Los documentos D1 y D2 se refieren a la utilización de gotas oculares tópicas que contienen un complejo de inclusión formado por disulfiram y por hidroxipropil- beta -ciclodextrina en el tratamiento de cataratas. En estos documentos se cita la utilización de estos complejos de inclusión con el fin de incrementar la solubilidad del disulfiram en las gotas oculares y la permeabilidad del principio activo en el ojo.

Por lo tanto a la vista de los documentos D1 y D2 la materia de las reivindicaciones 1, 2, 4 y 6 carece de novedad y de actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.

Las reivindicaciones 3, 5, 7-15 carecen de actividad inventiva por las siguientes razones:

Las reivindicaciones 3, 9-12 se refieren a la utilización del disulfiram libre o no complejo en la composición farmacéutica junto con el complejo de inclusión formado por disulfiram y ciclodextrina. Ya que se conocen tanto las composiciones con actividad farmacológica que llevan el complejo de inclusión (ver documentos D1 o D2 citados anteriormente) como composiciones farmacéuticas que llevan el disulfiram solo (ver documentos D3 o D4), dicha combinación sería un opción que un experto en la materia podría llevar a la práctica con una expectativa razonable de éxito, por lo tanto dichas reivindicaciones carecen de actividad inventiva según el artículo 8.1 de la L.P.

Las reivindicaciones 14 y 15 se refieren al uso de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar un medicamento destinado a tratar la dependencia del alcohol y de la cocaína. Es de sobra conocido que el disulfiram es un principio activo utilizado en el tratamiento de la dependencia del alcohol y de la cocaína (ver documentos D3 o D4). Así mismo, la utilización de las ciclodextrinas en la formación de complejos con objeto de aumentar la solubilidad de diferentes principios activos y entre ellos el disulfiram también es conocida (ver documentos citados anteriormente D1 o D2). Por lo tanto, sería evidente para un experto en la materia que el complejo de inclusión tuviera la misma actividad farmacéutica que el principio activo que lo compone, es decir, su aplicación en el tratamiento de la dependencia del alcohol y de la cocaína.

Tampoco es posible reconocer actividad inventiva para las reivindicaciones 5, 7, 8 y 13 ya las distintas formas de administración por vía oral, parenteral, subcutánea o intramuscular constituyen formas de administración conocidas en el estado de la técnica. Únicamente parece probada en la descripción la obtención de mejores resultados clínicos con la administración intramuscular de la formulación del ejemplo 1.

Por tanto, la materia correspondiente a las reivindicaciones 3, 5, 7-15 carece de actividad inventiva según el artículo 8.1 de la L.P.