



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 574**

51 Int. Cl.:
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08727550 .9**

96 Fecha de presentación : **10.01.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2117517**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.11.2009**

54 Título: **Formas de dosificación oral para liberación continua de un profármaco de *R*-baclofeno y procedimientos de tratamiento.**

30 Prioridad: **11.01.2007 US 884598 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.10.2011

73 Titular/es: **XENOPORT, Inc.**
3410 Central Expressway
Santa Clara, California 95051, US

72 Inventor/es: **Kidney, David, J.;**
Cundy, Kenneth, C.;
Sastry, Srikonda y
Leung, Manshiu

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 365 574 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formas de dosificación oral para liberación continua de un profármaco de *R*-baclofeno y procedimientos de tratamiento

5

Campo

[0001] La divulgación se refiere a formas de dosificación oral para liberación continua de *R*-baclofeno y a los procedimientos de tratamiento de una enfermedad que comprenden administrar por vía oral dichas formas de dosificación.

10

Antecedentes

[0002] El ácido (\pm)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico (baclofeno) es un análogo del ácido gamma-aminobutírico (es decir, GABA) que activa selectivamente los receptores GABA_B, dando como resultado una hiperpolarización neuronal. Los receptores GABA_B están localizados en las láminas I-IV de la médula espinal, donde finalizan las fibras sensoriales primarias. Estos receptores acoplados a la proteína G activan la conductancia mediante los canales iónicos selectivos para K⁺ y puede reducir las corrientes mediadas por los canales de Ca²⁺ en algunas neuronas. Baclofeno tiene un efecto inhibitor presináptico sobre la liberación de los neurotransmisores excitadores y actúa también postsinápticamente para disminuir la activación de neuronas motoras (véanse Bowery, Trends Pharmacol. Sci. 1989, 10, 401-407; y Misgeld y col., Prog. Neurobiol. 1995, 46, 423-462).

20

[0003] Un efecto farmacológico principal de baclofeno en mamíferos es la reducción del tono muscular y en consecuencia, el fármaco se usa frecuentemente en el tratamiento de la espasticidad. La espasticidad está asociada con lesiones del tracto corticoespinal y es una complicación común de la enfermedad neurológica. Entre las enfermedades y dolencias en las que la espasticidad puede ser un síntoma destacado se incluyen parálisis cerebral, esclerosis múltiple, apoplejía, lesiones en la cabeza y en la médula espinal, lesión cerebral traumática, anoxia y enfermedades neurodegenerativas. Los pacientes con espasticidad se quejan de rigidez, espasmos involuntarios, y dolor. Estos espasmos dolorosos pueden ser espontáneos o estimulados por un estímulo sensorial menor, tal como tocar al paciente.

25

[0004] Baclofeno es también útil en el control de la enfermedad del reflujo gastroesofágico (van Herwaarden y col., Aliment. Pharmacol. Ther. 2002, 16(9), 1655-62; Ciccaglione y Marzio, Gut 2003, 52(4), 464-70; Andrews y col., Patente de los Estados Unidos N° 6.117.908; y Fara y col., Publicación Internacional N° WO 02/096404); en promover la abstinencia al alcohol en alcohólicos (Gessa y col., Publicación Internacional N° WO 01/26638); en promover el abandono del hábito de fumar (Gessa y col., Publicación Internacional N° WO 01/08675); en reducir la predisposición a la adicción a agentes narcóticos (Robson y col., Patente de los Estados Unidos N° 4.126.684); en el tratamiento de la emesis (Bountra y col., Patente de los Estados Unidos N° 5.719.185); como antitusivo para el tratamiento de la tos (Kreutner y col., Patente de los Estados Unidos N° 5.006.560); en el tratamiento del dolor neuropático (véase por ejemplo, Fromm y col., Neurology 1981, 31 (6), 683-7; y Ringel y Roy, Ann Neurol 1987, 21(5), 514-5); y en el tratamiento del dolor musculoesquelético (véase por ejemplo, Hering-Hanit, Cephalalgia 1999, 19(6), 589-591; Hering-Hanit y Gadoth, Headache 2000, 40(1), 48-51; Freitag, CNS Drugs 2003, 17(6), 373-81; Slonimski y col., Reg Anesth Pain Med 2004, 29(3), 269-76).

35

40

[0005] Baclofeno se puede administrar por vía oral o mediante administración intratecal mediante una bomba programable implantada quirúrgicamente. El fármaco se adsorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal y tiene una semivida de eliminación de aproximadamente 3-4 horas. Baclofeno se metaboliza parcialmente en el hígado pero se excreta ampliamente por los riñones inalterados. La corta semivida del baclofeno necesita una frecuente administración con regímenes de dosificación oral típicos que varían desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 80 mg de tres o cuatro dosis divididas al día. Concentraciones en sangre de baclofeno racémico de aproximadamente 80 ng/ml a aproximadamente 400 ng/ml son el resultado de estas dosis terapéuticamente eficaces en pacientes (Katz, Am. J. Phys. Med. Rehabil. 1988, 67(3), 108-16; y Krach, J Child Neurol. 2001, 16(1), 31-6). Cuando baclofeno se proporciona oralmente, la sedación es un efecto adverso, particularmente a dosis elevadas. El deterioro de la función cognitiva, confusión, pérdida de memoria, mareos, debilidad, ataxia, e hipotensión ortostática son otros efectos adversos comúnmente encontrados de la terapia con baclofeno.

45

50

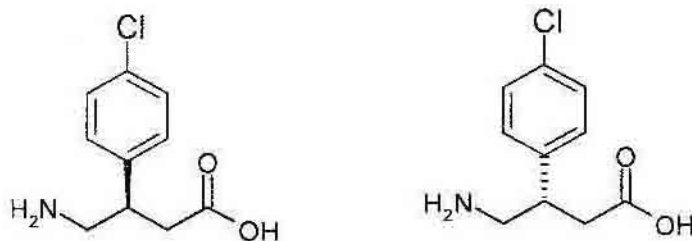
55

[0006] Se recomienda a menudo la administración intratecal para pacientes que encuentran intolerables los efectos adversos del baclofeno oral. El uso intratecal de baclofeno permite el tratamiento eficaz de la espasticidad con dosis menores de 1/100 de las requeridas oralmente, debido a que la administración directamente en el espacio subaracnoide espinal permite el acceso inmediato a los sitios del receptor GABA_B en el cuerno dorsal de la médula espinal. El implante quirúrgico de una bomba es, sin embargo, inconveniente, y pueden surgir una variedad de complicaciones mecánicas y médicas (por ejemplo, desplazamiento del catéter, retorcido o bloqueo, fallo de la bomba, sepsis, y trombosis venosa profunda). La interrupción aguda de la terapia de baclofeno (por ejemplo, en casos de fallo mecánico) puede provocar graves síntomas de abstinencia tales como alucinaciones, confusión, agitación, y convulsiones (Sampathkumar y col., Anesth. Analg. 1998, 87, 562-563).

60

65

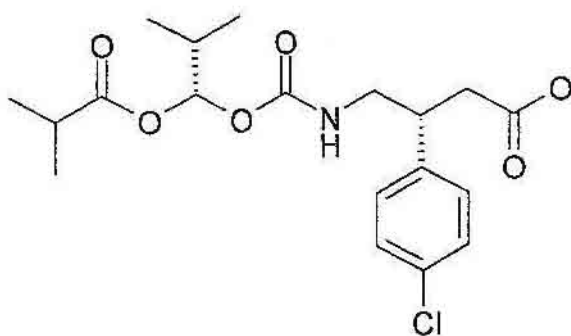
[0007] Aunque el producto baclofeno prescrito clínicamente (Lioresal™) está disponible solo como racemato, la actividad del agonista del receptor GABA_B reside completamente en un enantiómero, *R*-(-)-baclofeno (**2**). (denominado también L-baclofeno).

R-Baclofeno (**2**)S-Baclofeno (**3**)

[0008] El otro isómero *S*-baclofeno, (**3**), antagoniza la acción de *R*-baclofeno en los receptores GABA_B y presenta actividad antinociceptiva en la médula espinal de rata (Terrence y col., Pharmacology 1983, 27, 85-94; y Sawynok y col., Pharmacology 1985, 31, 248-259). Administrado por vía oral, se ha informado que *R*-baclofeno es aproximadamente 5 veces más potente que baclofeno racémico administrado por vía oral, siendo una pauta de *R*-baclofeno de 2 mg tres veces al día equivalente al baclofeno racémico a 10 mg tres veces al día (Fromm y col., Neurology 1987, 37(11), 1725-8). Además, el perfil de efectos adversos tras la administración de *R*-baclofeno se redujo significativamente con respecto a una dosis igualmente eficaz de baclofeno racémico.

[0009] Como aminoácido de ión híbrido, baclofeno carece de las características fisicoquímicas necesarias para una permeabilidad pasiva eficaz a través de las membranas celulares. El paso del fármaco a través del tracto gastrointestinal y de la barrera hematoencefálica (BHE) está mediado principalmente por procesos de transporte activo más que por difusión pasiva. De acuerdo con esto, baclofeno es un sustrato para mecanismos de transporte activo compartidos por α -aminoácidos neutros tales como leucina, y β -aminoácidos tales como β -alanina y taurina (van Bree y col., Pharm. Res. 1988, 5, 369-371; Cercos-Forteo y col., Biopharm. Drug. Disp. 1995, 16, 563-577; Deguchi y col., Pharm. Res. 1995, 12, 1838-1844; y Moll-Navarro y col., J. Pharm. Sci. 1996, 85, 1248-1254). El transporte a través de la BHE es estereoselectivo, informándose captación preferente de *R*-enantiómero activo (**2**) (van Bree y col., Pharm. Res. 1991, 8, 259-262). Adicionalmente, se han implicado los transportadores aniónicos orgánicos localizados en células endoteliales capilares de la BHE en el flujo de salida de baclofeno procedente del cerebro (Deguchi y col., más arriba; y Ohtsuki y col., J Neurochem. 2002, 83, 57-66). Se ha descrito 3-(*p*-Clorofenil)pirrolidina como profármaco de baclofeno penetrable en el SNC (Wall y co., J. Med. Chem. 1989, 32, 1340-1348). Se describen profármacos de otros agonistas de GABA_B en Bryans y col., Publicación Internacional N°. WO 01/90052; Bryans y col., documento EP1178034; Cundy y col., Patente de los Estados Unidos N° 6.992.076; Gallop y col., Patentes de los Estados Unidos N°. 6.818.787, 6.927.036, y 6.972.341; y Raillard y col., Patente de los Estados Unidos N° 7.232.924.

[0010] Ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil)butanoico, (**1**),

**(1)**

un profármaco del agonista de GABA_B, *R*-baclofeno (**2**)

40 El ácido ((±)-4-amino-3-(4-clorofenil) butanoico) presenta una elevada biodisponibilidad como *R*-baclofeno cuando se administra tanto por vía oral como directamente en el colon de un mamífero (Gallop y col., Patentes de los Estados Unidos N°s 7.109.239 y 7.227.028).

[0011] La elevada biodisponibilidad oral de *R*-baclofeno tras la administración del compuesto (1) favorece el uso eficaz del compuesto (1) en las formas de dosificación orales, incluyendo las formas de dosificación orales de liberación continua, y el uso de dichas formas de dosificación orales para tratar enfermedades tales como la espasticidad y la enfermedad del reflujo gastroesofágico (van Herwaarden y col., Aliment. Pharmacol. Ther. 2002, 16(9), 1655-62; Ciccaglione y Marzio, Gut 2003, 52(4), 464-70; Andrews y col., Patente de los Estados Unidos N° 6.117.908; y Fara y col., Publicación Internacional N° WO 02/096404); en promover la abstinencia del alcohol en alcohólicos (Gessa y col., Publicación Internacional N° WO 01/26638); en promover el abandono del hábito del tabaco (Gessa y col., Publicación Internacional N° WO 01/08675); en reducir la predisposición a la adicción a los agentes narcóticos (Robson y col., Patente de los Estados Unidos N° 4.126.684); en el tratamiento de la emesis (Bountra y col., Patente de los Estados Unidos N° 5.719.185); como un antitusivo para el tratamiento de la tos (Kreutner y col., Patente de los Estados Unidos N° 5.006.560); así como para tratar los trastornos del movimiento tales como la distonia y el hipo; trastornos de los nervios periféricos tales como los trastornos de estimulación muscular; trastornos de la médula espinal tales como paraparesis espástica, trastornos de los nervios craneales tales como neuralgia glossofaríngea y neuralgia trigeminal; esclerosis múltiple; y parálisis cerebral.

[0012] Se describe la síntesis del compuesto (1) en Gallop y col., Patentes de los Estados Unidos N°s 7.109.239 y 7.227.028.

20 La Patente de los Estados Unidos N° 7.109.239 describe algunos profármacos de aciloxialquil carbamato de ácido (\pm)-4-amino-3-(4-clorofenil) butanoico y sus análogos, las composiciones farmacéuticas comprendiendo los profármacos, y los procedimientos de tratamiento de, por ejemplo, la espasticidad y la enfermedad del reflujo ácido.

La Patente de los Estados Unidos N° 7.227.028 describe procedimientos de síntesis de algunos profármacos de 1-(aciloxi)-alquil carbamato de fármacos que contienen aminas primarias o secundarias, así como los intermedios químicos usados en dichos procedimientos.

El documento WO 2005/097079 describe algunas formas de dosificación farmacéuticas que tienen propiedades de liberación inmediata y liberación controlada que contienen un agonista del receptor GABA, por ejemplo, baclofeno, para el tratamiento de dolencias que incluyen espasmos, calambres, y rigidez de músculos asociadas con enfermedades tales como esclerosis múltiple y algunas lesiones espinales.

El documento WO 2008/011016 describe algunos procedimientos de tratamiento de un trastorno de motilidad gastrointestinal, tal como, enfermedad de reflujo gastroesofágico, que implica la administración simultánea de un antagonista del receptor 5-HT₃ y un agonista del receptor GABA.

Sumario de la invención

[0013] Un primer aspecto de la presente invención es una forma de dosificación oral que comprende un comprimido, en la que el comprimido comprende ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil)butanoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, copolímero de metacrilato de amonioalquilo e hidroxipropilmetilcelulosa.

Un segundo aspecto de la presente invención es una forma de dosificación oral del primer aspecto para uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal en terapia.

Un tercer aspecto de la presente invención es una forma de dosificación oral del primer aspecto para uso en un procedimiento de tratamiento de la espasticidad, enfermedad del reflujo gastroesofágico, emesis, tos, adicción o abuso de narcóticos, adicción o abuso de nicotina, dolor neuropático, o dolor musculoesquelético.

Un cuarto aspecto de la presente invención es el uso de ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil)butanoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de una forma de dosificación del primer aspecto para el tratamiento de la espasticidad, enfermedad del reflujo gastroesofágico, emesis, tos, adicción o abuso de narcóticos, adicción o abuso de nicotina, dolor neuropático, o dolor musculoesquelético.

[0014] El desarrollo de formas de dosificación orales de liberación continua que comprenden el profármaco de *R*-baclofeno ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil)butanoico (1) que proporciona una biodisponibilidad mejorada de *R*-baclofeno y puede mejorar la conveniencia, eficacia, y perfil de efectos adversos de la terapia de *R*-baclofeno.

[0015] Se describen en la presente memoria descriptiva formas de dosificación orales y se proporcionan comprendiendo un comprimido, en el que el comprimido comprende ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil)butanoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, copolímero de metacrilato de amonioalquilo e hidroxipropilmetilcelulosa.

[0016] Se describen en la presente memoria descriptiva procedimientos para tratar una enfermedad tal como

la espasticidad, enfermedad del reflujo gastroesofágico, emesis, tos, adicción o abuso de narcóticos, adicción o abuso de alcohol, adicción o abuso de nicotina, dolor neuropático, o dolor musculoesquelético en un paciente que comprenden administrar oralmente a un paciente que necesita de dicho tratamiento una forma de dosificación oral que comprende el profármaco de *R*-baclofeno ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-chlorofenil)butanoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Breve descripción de los dibujos

10 [0017] Los expertos en la materia entenderán que los dibujos, descritos en la presente memoria descriptiva, son únicamente a efecto de ilustración

[0018] La **Figura 1** muestra un perfil de disolución *in vitro* de una cápsula de liberación controlada (CR) preparada de acuerdo con el Ejemplo 1.

15 [0019] La **Figura 2** muestra un perfil de disolución *in vitro* de un comprimido de liberación continua (SR1) preparado de acuerdo con el Ejemplo 2.

20 [0020] La **Figura 3** muestra un perfil de disolución *in vitro* de un comprimido de liberación continua (SR2) preparado de acuerdo con el Ejemplo 3.

[0021] La **Figura 4** muestra un perfil de disolución *in vitro* de un comprimido de liberación continua (SR3) preparado de acuerdo con el Ejemplo 4.

25 [0022] La **Figura 5** muestra la concentración promedio de *R*-baclofeno en la sangre de perros en ayunas tras la administración oral de las formas de dosificación CR, SR1, SR2, o SR3 que comprenden el compuesto (1) preparado de acuerdo con los Ejemplo 1-4 a una dosis de 10 mg de compuesto (1).

30 [0023] La **Figura 6** muestra la concentración promedio de *R*-baclofeno en la sangre de pacientes humanos sanos en ayunas tras la administración oral de formas de dosificación CR que comprenden 10 mg de compuesto (1) preparado de acuerdo con el Ejemplo 1 a dosis de 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, o 80 mg (1).

[0024] La **Figura 7** muestra la correlación entre la correlación máxima en sangre de *R*-baclofeno y la dosis del compuesto (1) administrado como cápsulas CR a pacientes humanos sanos en ayunas.

35 [0025] La **Figura 8** muestra la correlación entre el AUC_{inf} de *R*-baclofeno y la dosis de compuesto (1) administrado como cápsulas CR a pacientes humanos sanos en ayunas.

40 [0026] La **Figura 9** muestra la concentración en sangre de *R*-baclofeno y el compuesto (1) tras la administración de 80 mg del compuesto (1) administrado como cápsulas CR a pacientes humanos sanos en ayunas.

[0027] La **Figura 10** muestra las concentraciones promedio (SD) de *R*-baclofeno en la sangre de pacientes humanos sanos en ayunas tras la administración oral de las formulaciones de comprimidos SR1, SR2, o SR3 a una dosis de 20 mg (2 de 10 mg) del compuesto (1).

45 [0028] La **Figura 11** muestra las concentraciones promedio (SD) de *R*-baclofeno en la sangre de pacientes humanos sanos alimentados tras la administración oral de las formulaciones de comprimidos SR1, SR2, o SR3 a una dosis de 20 mg (2 de 10 mg) del compuesto (1).

50 [0029] La **Figura 12** muestra la concentración promedio (SD) de *R*-baclofeno en la sangre de perros en ayunas y seres humanos en ayunas tras la administración de la formulación de comprimido SR3 de liberación continua a una dosis de 10 mg de compuesto (1) y a una dosis de 20 mg (2 de 10 mg) (1), respectivamente.

55 [0030] La **Figura 13** muestra las concentraciones promedio (SD) de *R*-baclofeno en sangre en estado estacionario (Día 7) tras una dosificación oral diaria de dosis de 30 mg (3 de 10 mg), 60 mg (6 de 10 mg), o 90 mg (9 de 10 mg) del compuesto (1) como formulaciones del comprimido SR3 en pacientes humanos sanos.

60 [0031] La **Figura 14** muestra las concentraciones promedio (SD) de *R*-baclofeno en sangre en estado estacionario (Día 14) tras dos dosificaciones orales diarias de dosis de 30 mg (3 de 10 mg), 60 mg (6 de 10 mg), o 90 mg (9 de 10 mg) del compuesto (1) como formulaciones del comprimido SR3 en pacientes humanos sanos.

65 [0032] La **Figura 15** muestra la correlación entre la dosis del compuesto (1) y el promedio de la C_{max, ss} en estado estacionario de *R*-baclofeno en sangre tras la administración una vez diaria (QD) o dos veces diarias (BID) de una dosificación oral de dosis de 30 mg (3 de 10 mg), 60 mg (6 de 10 mg), 90 mg (9 de 10 mg), o 120 mg (12 de 10 mg) del compuesto (1) administrado como formulaciones del comprimido SR3 en pacientes humanos sanos.

[0033] La **Figura 16** muestra la correlación entre la dosis del compuesto del compuesto (1) y el promedio en

estado estacionario de la AUC_{0-24} de *R*-baclofeno en sangre tras una dosificación oral una vez al día (QD) o dos veces al día (BID) de dosis de 30 mg (3 de 10 mg), 60 mg (6 de 10 mg), 90 mg (9 de 10 mg), o 120 mg (12 de 10 mg) del compuesto (1) administrado como formulaciones del comprimido SR3 en pacientes humanos sanos.

5 [0034] La **Figura 17** muestra las concentraciones promedio (SD) de *R*-baclofeno en sangre tras una dosificación oral una vez al día (QD) de dosis de 30 mg (3 de 10 mg), 60 mg (6 de 10 mg), 90 mg (9 de 10 mg), o 120 mg (12 de 10 mg) del compuesto (1) como formulaciones del comprimido SR3 en pacientes humanos sanos.

10 [0035] La **Figura 18** muestra las concentraciones promedio (SD) de *R*-baclofeno en sangre tras la dosificación oral dos veces al día (BID) de dosis de 30 mg (3 de 10 mg), 60 mg (6 de 10 mg), 90 mg (9 de 10 mg), o 120 mg (12 de 10 mg) del compuesto (1) como formulaciones del comprimido SR3 en pacientes humanos sanos.

Descripción detallada

15 Definiciones

[0036] “Efectos adversos del fármaco” se refiere a efectos del fármaco que son indeseados, desagradables, nocivos o potencialmente perjudiciales. Los efectos adversos del fármaco pueden ser leves tales como una perturbación digestiva, dolores de cabeza, fatiga, dolores difusos en músculos, malestar, y cambios en los modelos del sueño. Los efectos adversos moderados del fármaco representan reacciones que la persona que los experimenta puede considerar molestos, angustiosos, o intolerables tales como erupciones cutáneas, perturbaciones visuales, temblores musculares, dificultades al orinar, cambios perceptibles de humor o en la función mental, y algunos cambios en los componentes de la sangre. Los ejemplos de efectos adversos graves del fármaco incluyen reacciones que pueden poner en riesgo la vida, que dan como resultado una discapacidad persistente o significativa o la hospitalización y que producen un defecto congénito. Los ejemplos de efectos adversos conocidos por estar asociados con la terapia de baclofeno incluyen sedación, deterioro de la función cognitiva, confusión, pérdida de memoria, mareos, debilidad, ataxia, visión borrosa o doble, náuseas, insuficiencia respiratoria, convulsiones, e hipotensión ortostática.

30 [0037] “AUC” es el área bajo la curva que representa la concentración de un compuesto o de un metabolito del mismo en un fluido biológico de un paciente en una función del tiempo tras la administración del compuesto al paciente. Por ejemplo, el compuesto administrado puede ser el profármaco de *R*-baclofeno (1) y el correspondiente metabolito de *R*-baclofeno. Los ejemplos de fluidos biológicos incluyen plasma y sangre. Se puede determinar el AUC midiendo la concentración de un compuesto o de un metabolito del mismo en un fluido biológico tal como plasma o sangre usando procedimientos tales como la cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS), a diversos intervalos de tiempo, y calculando el área bajo la curva de la concentración en plasma o en sangre en función del tiempo. La curva de concentración frente al tiempo se denomina también como el perfil farmacocinético. Son bien conocidos los procedimientos adecuados para calcular el AUC a partir de una curva de concentración de fármaco frente al tiempo. Por ejemplo, se puede determinar un AUC para *R*-baclofeno midiendo la concentración de *R*-baclofeno en el plasma o la sangre de un paciente tras la administración de un profármaco de *R*-baclofeno, tal como el compuesto (1), al paciente. AUC_{0-24} es el área bajo la curva desde el momento de administración (tiempo 0) hasta las 24 horas tras la administración.

45 [0038] “Biodisponibilidad” se refiere a la velocidad y a la cantidad de un fármaco que alcanza la circulación sistémica de un paciente tras la administración del fármaco o de su profármaco al paciente, y se puede determinar evaluando, por ejemplo, la el perfil de concentración en plasma o sangre frente al tiempo de un fármaco. Los parámetros útiles en la caracterización de una curva de concentración en plasma o sangre frente al tiempo incluyen el área bajo la curva (AUC), el tiempo de concentración punta (T_{max}), y la concentración máxima de fármaco (C_{max}), en el que C_{max} es la concentración máxima del fármaco en el plasma o la sangre de un paciente tras la administración de una dosis del fármaco o de su profármaco al paciente, y T_{max} es el tiempo a la concentración máxima (C_{max}) de un fármaco en el plasma o la sangre de un paciente tras la administración de una dosis del fármaco o de su profármaco al paciente.

55 [0039] La biodisponibilidad oral absoluta es la biodisponibilidad de un compuesto o un metabolito del mismo tras la administración oral en comparación con la biodisponibilidad tras la administración intravenosa de una cantidad equivalente del compuesto o metabolito del mismo. La biodisponibilidad oral relativa de un compuesto o de un metabolito del mismo es la biodisponibilidad tras la administración oral de un compuesto o de un metabolito del mismo con respecto a la administración de una cantidad equivalente del compuesto o de un metabolito del mismo en otra forma de dosificación y/o ruta de administración. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la biodisponibilidad oral relativa expresada como % de F_{rel} es la biodisponibilidad de *R*-baclofeno determinada por el AUC_{0-24} tras la administración oral del compuesto (1) a un paciente con respecto a la biodisponibilidad de *R*-baclofeno tras la administración oral de 20 mg del compuesto (1) como una cápsula CR.

65 [0040] “Bioequivalencia” se refiere a la equivalencia del índice y la extensión de la absorción de un fármaco tras la administración de dosis iguales del fármaco o profármaco a un paciente. Según se usa en la presente memoria descriptiva, dos perfiles farmacocinéticos son bioequivalentes si el 90% de intervalo de confianza para la

relación de la respuesta promedio de los dos perfiles está comprendido dentro de los límites de 0,8 y 1,25. La respuesta promedio incluye al menos uno de los parámetros característicos de un perfil tal como C_{max} , T_{max} , y AUC.

[0041] El "compuesto (1)" incluye el compuesto (1) profármaco de *R*-baclofeno, ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi) propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil)butanoico, sus sales farmacéuticamente aceptables, y las formas cristalinas de cualquiera de las anteriores. El compuesto (1) se usa de manera indistinta con el profármaco de *R*-baclofeno (1). En algunas realizaciones, el compuesto (1) profármaco de *R*-baclofeno, ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil)butanoico, es el ácido libre. En algunas realizaciones, el compuesto (1) profármaco de *R*-baclofeno, es la sal de clorhidrato del ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil)butanoico.

[0042] " C_{max} " es la concentración máxima de fármaco observada en la sangre o el plasma de un paciente tras la administración de una dosis de fármaco o de su profármaco al paciente. $C_{max, ss}$ es la concentración máxima en estado estacionario tras un régimen de dosificación administrado durante un periodo de días.

[0043] " C_{12} " es la concentración de fármaco observada en la sangre o el plasma de un paciente doce (12) horas después de la administración de una dosis de un fármaco o de su profármaco al paciente.

[0044] " T_{max} " es el tiempo a la concentración máxima (C_{max}) de un fármaco en el plasma o la sangre de un paciente tras la administración de una dosis del fármaco o de su profármaco al paciente.

[0045] " $T_{1/2}$ " es el intervalo de tiempo entre T_{max} y el tiempo al cual la concentración de fármaco en la sangre o el plasma de un paciente ha disminuido a la mitad de la concentración máxima de fármaco.

[0046] "Liberación controlada" se refiere a la liberación de un fármaco procedente de una forma de dosificación en la cual se controla o modifica la liberación del fármaco durante un periodo de tiempo. Controlada puede significar, por ejemplo, liberación continua, retardada, o pulsada en un tiempo concreto. Controlada puede significar también que la liberación del fármaco procedente de la forma de dosificación se extiende más tiempo que el que sería en una forma de dosificación de liberación inmediata, es decir, al menos durante algunas horas.

[0047] "Forma de dosificación" se refiere a una forma de una formulación que contiene una cantidad de agente activo o profármaco de un agente activo, por ejemplo, del profármaco (1) de *R*-baclofeno, que se puede administrar a un paciente para conseguir un efecto terapéutico. Se pretende que una forma de dosificación oral que se administre a un paciente por la boca y sea tragable. Los ejemplos de formas de dosificación orales incluyen cápsulas, comprimidos, y suspensiones líquidas. Una dosis de un fármaco puede incluir una o más formas de dosificación administradas simultáneamente o durante un periodo de tiempo.

[0048] "Paciente en ayunas" se refiere a un paciente cuyo estómago está sustancialmente exento de alimento en el momento en el que se administra una dosis al paciente y durante al menos 4 horas después de la administración. El momento en el cual el estómago del paciente vuelve a estar sustancialmente exento tras una comida puede depender de numerosos factores que incluyen por ejemplo, el tamaño de la comida, tal como el número de calorías, el contenido de la comida, tal como el contenido de grasa, la salud del paciente, y el estado del tracto gastrointestinal del paciente. El estómago del sujeto humano sano está normalmente exento de alimento después de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 horas tras la ingestión de alimento. En algunas realizaciones un paciente en ayunas no come ningún alimento (pero puede ingerir alguna cantidad de agua o de líquido claro) desde aproximadamente 10 horas antes de la dosificación a aproximadamente 4 horas después de la dosificación, bebe aproximadamente 250 ml de agua aproximadamente 2 horas y aproximadamente 1 hora antes de la dosificación y aproximadamente 250 ml de agua aproximadamente 2 horas después de la dosificación, ingiere un almuerzo aproximadamente 4 horas después de la dosificación, e ingiere una cena aproximadamente 10 horas después de la dosificación.

[0049] "Paciente alimentado" se refiere a un paciente cuyo estómago contiene alimento. En algunas realizaciones, un paciente alimentado comienza a ingerir una comida de prueba aproximadamente 30 minutos antes de la dosificación y completa la ingestión de la comida de prueba 5 minutos antes de la dosificación, ingiere un almuerzo 4 horas después de la dosificación, e ingiere una cena aproximadamente 10 horas después de la dosificación. Una comida de prueba puede comprender un desayuno con gran cantidad de grasa (aproximadamente un 50% del número total de calorías de la comida de prueba) y con gran cantidad de calorías (aproximadamente 1000 calorías), tal como por ejemplo, 2 huevos fritos en mantequilla, 2 tiras de bacón, 2, 2 rebanadas de pan tostado con mantequilla, 4 onzas (113,4 g) de patatas doradas y 8 onzas (226 g) de leche entera. Una comida de prueba puede contener aproximadamente 150 calorías de proteínas, 250 calorías de carbohidratos, y aproximadamente 500 a 600 calorías de grasas.

[0050] "Liberación inmediata" se refiere a formulaciones o formas de dosificación que se disuelven rápidamente *in vitro* e *in vivo* y se pretende que se disuelvan y adsorban completamente en el estómago o el tracto gastrointestinal superior. Las formulaciones de liberación inmediata pueden liberar al menos un 90% del ingrediente activo o de su precursor en aproximadamente 15 minutos, en aproximadamente 30 minutos, en aproximadamente

una hora, o en aproximadamente dos horas de la administración de una forma de dosificación de liberación inmediata.

[0051] “Concentración mínima adversa” se refiere a la concentración mínima de un compuesto terapéutico en, por ejemplo, la sangre o el plasma de un paciente, que no produce un efecto adverso inaceptable del fármaco. Se puede determinar la inaceptabilidad de el efecto adverso de un fármaco, por ejemplo, por el paciente y/o el médico prescriptor basándose al menos en parte en la gravedad del efecto adverso del fármaco y/o en el riesgo percibido a la vista de los beneficios terapéuticos del compuesto que se está administrando al paciente. La concentración mínima adversa puede depender también, al menos en parte, de la edad, el peso y la salud del paciente que se está tratando, la enfermedad que se está tratando, la frecuencia y la gravedad de los síntomas, y el juicio del médico prescriptor.

[0052] “Concentración mínima terapéuticamente eficaz” se refiere a la concentración mínima de un compuesto terapéutico en por ejemplo, la sangre o el plasma de un paciente, que produce un pretendido efecto terapéutico.

[0053] “Paciente” incluye mamíferos, tales como por ejemplo, seres humanos.

[0054] “Farmacéuticamente aceptable” se refiere a aprobado o aprobable por una agencia reguladora de un gobierno federal o un estado, relacionado en la Farmacopea de los Estados Unidos, o relacionado en otras farmacopeas generalmente reconocidas para uso en mamíferos, incluyendo seres humanos.

[0055] “Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto tal como un compuesto (1) que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentano propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil) benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-tiluensulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo [2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares; y (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental se recoloca ya sea mediante un ión metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo, o un ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, *N*-metilglucamina, y similares. En algunas realizaciones, una sal del compuesto (1) es la sal de clorhidrato, y en algunas realizaciones, la sal de sodio.

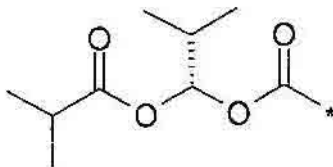
[0056] “Vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un diluyente farmacéuticamente aceptable, un adyuvante farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable, un vehículo farmacéuticamente aceptable, o una combinación de cualquiera de los anteriores con la cual se puede administrar a un paciente un profármaco de *R*-baclofeno, ácido (3*R*)-4-[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino-3-(4-clorofenil)butanoico (1), que no destruye su actividad farmacológica, y que no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz del profármaco de *R*-baclofeno o del metabolito de *R*-baclofeno.

[0057] “Composición farmacéutica” se refiere a una composición que comprende el profármaco (1) de *R*-baclofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, el que se va a administrar el profármaco a un paciente.

[0058] “Profármaco” se refiere a un derivado de un compuesto activo (fármaco) que experimenta una transformación bajo las condiciones de uso, tal como en el interior del cuerpo, para liberar un fármaco activo. Los profármacos son con frecuencia, pero no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en el fármaco activo. Se pueden obtener profármacos uniéndose a un proresto (definido en la presente memoria descriptiva), normalmente mediante un grupo funcional, a un fármaco. Por ejemplo, el profármaco (1) de *R*-baclofeno se metaboliza en el interior del cuerpo de un paciente para formar el fármaco de *R*-baclofeno parental.

[0059] “Proresto” se refiere a un grupo unido a un fármaco, normalmente a un grupo funcional del fármaco, mediante unión(es) que son escindibles bajo las condiciones especificadas de uso. La(s) unión(es) entre el fármaco y el proresto se pueden escindir por medios enzimáticos o no enzimáticos. Bajo las condiciones de uso, por ejemplo, tras la administración a un paciente, la(s) unión(es) entre el fármaco y el proresto se pueden escindir para liberar el fármaco parental. La escisión del proresto puede proceder de manera espontánea, tal como mediante una reacción de hidrólisis, o puede estar catalizada o inducida por otro agente, tal como por una enzima, por la luz, por un ácido, o por un cambio de o exposición a un parámetro físico o ambiental, tal como un cambio de temperatura, pH, etc. El agente puede ser endógeno a las condiciones de uso, tal como una enzima presente en la circulación sistémica de un paciente al cual se administra el profármaco o a las condiciones ácidas del estómago, o se puede suministrar el

agente de manera exógena. Por ejemplo, para el profármaco (1) de *R*-baclofeno, el fármaco es *R*-baclofeno y el proresto tiene la estructura:



5

[0060] “Sedación” según se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a sedación mínima y/o sedación moderada (véase por ejemplo, American Society of Anesthesiologists, *Anesthesiology* 2002, 96, 1004-17). Sedación mínima, denominada también como ansiolisis, es un nivel mínimamente deprimido de la consciencia que retiene la capacidad del paciente de mantener de manera independiente y continua las vías respiratorias y responder apropiadamente a la estimulación física o a un comando verbal que se produce mediante un procedimiento farmacológico o no farmacológico o una de sus combinaciones. Aunque la función cognitiva y la coordinación se pueden deteriorar levemente, las funciones ventiladoras y cardiovasculares no se ven afectadas. Cuando el intento es una sedación mínima en adultos, la dosificación apropiada no es más que la dosis máxima recomendada que se puede prescribir para un para un uso casero sin vigilancia, por ejemplo, una dosis terapéutica máxima recomendada.

15 La sedación moderada es una depresión de la consciencia inducida por fármaco durante la cual los pacientes responden determinadamente a comandos verbales, tanto solos como acompañados por una estimulación táctil luminosa. No se requiere intervención para mantener las vías respiratorias del paciente. La sedación es continua y no es siempre posible predecir como responderá un paciente concreto. Se puede determinar una dosis sedante en una dosificación creciente, administrando múltiples dosis de un fármaco, tal como un profármaco (1) de *R*-baclofeno,

20 hasta que se consigue un efecto deseado. Se pueden usar una variedad de escalas para evaluar la sedación, incluyendo, por ejemplo, la escala Ramsay (Ramsay y col., *Br Med J* 1974, 2, 656-659), la escala de Evaluación del Observador de la Alerta/Sedación (Chernik y col., *J Clin Psychopharmacol* 1990, 10, 244-251), y otras (véase por ejemplo, Sessler, *Chest* 2004, 126, 1727-1730). Las medidas objetivas de la sedación incluyen la medida de los parámetros del electroencefalograma tales como el índice Biespectral versión XP y el Analizador del Estado del

25 Paciente (véanse por ejemplo, Chisholm y col., *Mayo Clin Proc* 2006, 81(1), 46-52; y Tonner y col., *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006, 20(1), 191-2000). En algunas realizaciones, la sedación se refiere a una sedación mínima, y en algunas realizaciones, a una sedación moderada.

[0061] “Solvato” se refiere a un complejo molecular de un compuesto con una o más moléculas de disolvente en una cantidad estequiométrica o no estequiométrica. Dichas moléculas de disolvente son las usadas comúnmente en las técnicas farmacéuticas, por ejemplo, agua, etanol, y similares. Un complejo molecular de un compuesto y un disolvente se puede estabilizar mediante fuerzas intramoleculares no covalentes tales como, fuerzas electrostáticas, fuerzas de van der Waals, y enlaces de hidrógeno. El término “hidrato” se refiere a un complejo en el que una o más moléculas de disolvente son agua, incluyendo monohidratos y hemihidratos.

35

[0062] “Liberación continua” se refiere a la liberación de un compuesto procedente de una forma de dosificación a una velocidad eficaz para conseguir una cantidad terapéutica del compuesto, o de un metabolito activo del mismo, en la circulación sanguínea sistémica durante un periodo de tiempo prolongado con respecto a la conseguida mediante la administración oral de una formulación inmediata del compuesto. En algunas realización, la liberación *in vivo* del compuesto se produce durante un periodo de al menos 4 horas, en algunas realizaciones, durante un periodo de al menos aproximadamente 8 horas, en algunas realizaciones, durante un periodo de al menos aproximadamente 12 horas, en algunas realizaciones, durante un periodo de al menos aproximadamente 16 horas, en algunas realizaciones, durante un periodo de al menos aproximadamente 20 horas, y en algunas realizaciones, durante un periodo de al menos aproximadamente 24 horas.

45

[0063] “Cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad o trastorno, o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, es suficiente para afectar dicho tratamiento de la enfermedad, trastorno, o síntoma. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo, por ejemplo, del compuesto, la enfermedad, el trastorno, y/o los síntomas de la enfermedad, la gravedad de la enfermedad o del trastorno, y/o los síntomas de la enfermedad o del trastorno, la edad, el peso, y/o la salud del paciente que se va a tratar, y el juicio del médico prescriptor. El experto en la materia puede establecer una cantidad terapéuticamente eficaz o ser capaz de la determinación mediante experimentación rutinaria.

55 **[0064]** “Que trata” o “tratamiento” de cualquier enfermedad se refiere a detener o a mejorar una enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, reduciendo el riesgo de adquirir una enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad, reducir el desarrollo de una enfermedad o

- al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad o reducir el riesgo de desarrollo de una enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad. "Que trata" o "tratamiento" se refiere también a inhibir la enfermedad, tanto de manera física, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), como fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos, y a inhibir un parámetro físico que puede o puede no ser discernible para el paciente. En algunas realizaciones, "que trata" o "tratamiento", se refiere a retrasar el comienzo de la enfermedad o al menos de uno o más de sus síntomas en un paciente que puede estar expuesto a o predispuesto a una enfermedad o trastorno incluso aunque el paciente no experimente aún o muestre síntomas de la enfermedad.
- 5
- 10 **[0065]** Se hace referencia ahora en detalle a algunas realizaciones de formas y procedimientos de dosificación. No se pretende que las realizaciones divulgadas sean limitantes de las reivindicaciones. Por el contrario, se pretende que las reivindicaciones cubran todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes.

Formas de dosificación oral de liberación continua

- 15 **[0066]** Las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación comprenden el profármaco (1) de *R*-baclofeno. Las formas de dosificación son comprimidos.
- [0067]** Las cápsulas de liberación controlada comprenden una pluralidad de partículas de liberación controlada, comprendiendo cada una de las partículas de liberación controlada partículas de liberación inmediata, que comprenden un núcleo y un revestimiento que comprende el compuesto (1) y un aglutinante. Las partículas de liberación inmediata liberan el compuesto (1) tras el contacto con el fluido gastrointestinal más rápidamente que las partículas de liberación controlada y de una manera que no afecta a la velocidad de absorción del compuesto (1) en el tracto gastrointestinal.
- 20
- 25 **[0068]** Los núcleos pueden ser inertes o activos. Los núcleos activos comprenden el compuesto (1) y opcionalmente componentes adicionales tales como un aglutinante.
- [0069]** En las realizaciones en las que los núcleos son inertes, los núcleos inertes se revisten con un revestimiento de liberación inmediata que comprende el compuesto (1) para formar partículas de liberación inmediata. En las realizaciones en las que los núcleos son activos, los núcleos que comprenden el compuesto (1) pueden revestirse con un revestimiento de liberación inmediata para proporcionar partículas de liberación inmediata, o se pueden usar núcleos que comprenden el compuesto (1), con o sin un revestimiento, como partículas de liberación inmediata. En algunas realizaciones, las partículas de liberación inmediata pueden comprender gránulos o polvos del compuesto (1) sin revestir, pueden comprender núcleos inertes que tienen un revestimiento del compuesto (1), o pueden incluir gránulos o aglomerados del compuesto (1) revestidos con un revestimiento de liberación inmediata muy soluble.
- 30
- 35 **[0070]** Los núcleos inertes pueden comprender cualquier tipo apropiado de material de núcleo útil en aplicaciones terapéuticas, y que puede ser insoluble en agua, tal como esferas de celulosa o de dióxido de silicio, o puede ser soluble en agua tal como almidón y/o azúcar. Los núcleos pueden comprender perlas, perlas de resinas de intercambio iónico, esferoides, esferas, semillas, lentejas, gránulos, u otra forma particulada. Los núcleos pueden comprender un material tal como azúcar, almidón, azúcar y almidón, cristales de sacarosa, esferas extrudidas y secas que comprenden excipientes tales como celulosa microcristalina y lactosa, o un tampón cristalino ácido o alcalino tal como carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, ácido fumárico, ácido tartárico, o las combinaciones de cualquiera de los anteriores, que puedan alterar el microentorno del compuesto (1) para facilitar la liberación del compuesto (1) y/o el impacto de la estabilidad química del compuesto (1). En algunas realizaciones, los núcleos inertes comprenden azúcar (Esfera de Azúcar NF). Los núcleos inertes pueden tener cualquier dimensión apropiada adecuada para la administración oral. Por ejemplo, los núcleos inertes pueden tener un diámetro que varía desde aproximadamente una malla 15 a aproximadamente una malla 50, desde aproximadamente una malla 20 a aproximadamente una malla 25, o desde aproximadamente una malla 30 a aproximadamente una malla 35. En algunas realizaciones, los núcleos inertes pueden tener un diámetro que varía desde aproximadamente 0,25 mm a aproximadamente 3 mm, y en algunas realizaciones, desde aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 1 mm.
- 40
- 45
- 50
- 55 **[0071]** Para preparar partículas de liberación inmediata, los núcleos inertes se pueden revestir con una formulación que comprende el compuesto (1) que proporciona la liberación inmediata del compuesto (1). Los revestimientos pueden comprender además un agente aglutinante que proporciona adhesión entre los núcleos y el compuesto (1). Los agentes aglutinantes pueden ser solubles en agua y pueden incluir cualquier agente aglutinante apropiado tal como polivinilpirrolidona, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa de bajo peso molecular (HPMC), polimetacrilato, etilcelulosa, o las combinaciones de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones; un agente aglutinante es un polímero de polivinilpirrolidona tal como Plasdone® K29/32 Povidone USP/NF. Plasdone K29-32 es un homopolímero lineal de vinilpirrolidona que tiene un valor K de aproximadamente 29 a aproximadamente 32, una viscosidad en disolución acuosa al 5% de aproximadamente 2,5 cp a 25°C, un peso molecular nominal de 58 X 103, y una temperatura de transición vítrea, Tg, de 164°C. En algunas realizaciones, las composiciones de revestimiento comprenden una cantidad de aglutinante que varía desde aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% en peso, y en algunas realizaciones, desde
- 60
- 65

aproximadamente 4% en peso a 6% en peso basándose en el peso de los sólidos totales de la composición de revestimiento.

[0072] Se puede aplicar el compuesto (1) que comprende los revestimientos a núcleo inertes mediante cualquier procedimiento conocido apropiado en la industria farmacéutica tal como revestimiento en lecho fluidizado, granulación mediante rotor, revestimiento en cesto, o revestimiento mediante pulverización. Se pueden formar suspensiones del compuesto (1) y del aglutinante en un disolvente de baja viscosidad tal como alcohol isopropílico, etanol, acetona, agua, o mezclas de cualquiera de los anteriores. A continuación se pueden aplicar las suspensiones a núcleos inertes para proporcionar un espesor del revestimiento suficiente para proporcionar una cantidad deseada del compuesto (1). A continuación se pueden usar estos núcleos revestidos con el compuesto (1) como partículas de liberación inmediata.

[0073] En algunas realizaciones, las partículas de liberación inmediata pueden comprender partículas que tienen un núcleo activo que comprende el compuesto (1) los núcleos activos que comprenden el compuesto (1) pueden comprender además cualquier vehículo apropiado, por ejemplo, cualquiera de los dados a conocer en el presente documento. Los núcleos que comprenden el compuesto (1) pueden ser gránulos formados mediante procedimientos de granulación conocidos por los expertos en la materia. Los núcleos que comprenden el compuesto (1) pueden estar revestidos con un revestimiento que puede comprender o puede no comprender el compuesto (1).

[0074] En algunas realizaciones, se pueden aplicar uno o más revestimientos a las partículas de liberación inmediata que tienen un revestimiento que comprende el compuesto (1) o que comprende un núcleo del compuesto (1). El objetivo del uno o más revestimientos adicionales puede ser para la protección física y/o para facilitar el procesamiento adicional de las partículas. No se pretende que estos revestimientos sellantes o en forma de barrera modifiquen o afecten la liberación del compuesto (1) procedente de las partículas de liberación inmediata o de las formas de dosificación que comprenden las partículas. Se pueden aplicar estos revestimientos adicionales a las partículas que comprenden el compuesto (1) mediante los procedimientos conocidos por los expertos en la materia y como se dan a conocer en el presente documento. Los ejemplos de materiales útiles en los revestimientos que proporcionan protección física incluyen materiales permeables o solubles tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa, y goma xantana. Los ejemplos de materiales útiles en los revestimientos que facilitan el procesamiento incluyen talco, sílice coloidal, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, sílice micronizada, sílice pirolizada, monoestearato de glicerol, trisilicato de magnesio, estearato de magnesio, y las combinaciones de cualquiera de los anteriores.

[0075] En algunas realizaciones, se pueden aplicar uno o más revestimientos adicionales que impartan propiedades de liberación deseadas a las partículas de liberación inmediata que comprenden el compuesto (1). Dichas partículas se denominan como partículas de liberación controlada. Las partículas de liberación controlada tienen un revestimiento de liberación controlada que rodea las partículas de liberación inmediata. Los revestimientos de liberación controlada modifican o controlan la liberación del compuesto (1) de una partícula de liberación controlada en el tracto gastrointestinal. Los materiales de revestimiento de liberación controlada útiles incluyen materiales bioerosionables, gradualmente hidrolizables, gradualmente solubles en agua, polímeros enzimáticamente degradables, y/o polímeros entéricos.

[0076] Los ejemplos de materiales de revestimiento para efectuar la liberación controlada o modificada incluyen, pero no se limitan a, polímeros celulósicos tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato Trimelitato de celulosa, y carboximetilcelulosa de sodio; copolímeros de ácido acrílico y de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, etoxietil metacrilatos, cianoetil metacrilato, ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), copolímero de alquilamida de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímeros de poli(metacrilato de metilo), poli(acrilamida, copolímero de aminoalquilo metacrilato, anhídrido de ácido poli(metacrílico), copolímeros de glicidil metacrilato, copolímeros de metacrilato de amonioalquilo, y resinas metacrílicas comercialmente disponibles con el nombre comercial Eudragit[®] que incluyen Eudragit[®] L, Eudragit[®] S, Eudragit[®] E, Eudragit[®] RL, y Eudragit[®] RS; polímeros y copolímeros de vinilo tales como polivinilpirrolidona, acetato de vinilo, acetato ftalato de vinilo, copolímero de acetato de vinilo y ácido crotónico, y copolímero de etileno-acetato de vinilo; polímeros enzimáticamente degradables tales como azopolímeros, pectina, quitosán, amilasa, y goma guar; y Shellac. Se pueden usar también combinaciones de cualquiera de los anteriores polímeros para formar revestimientos de liberación controlada. En algunas realizaciones, se puede aplicar más de un revestimiento de liberación controlada a las partículas de liberación inmediata para modificar las propiedades de liberación del compuesto (1) de las partículas de liberación controlada, comprendiendo cada revestimiento de liberación controlada uno o más polímeros de liberación controlada.

[0077] En algunas realizaciones, los revestimientos de liberación controlada pueden proporcionar una liberación del compuesto (1) independiente del pH. Los revestimientos de liberación independientes del pH liberan el compuesto (1) de las partículas de liberación controlada a una velocidad independiente del pH del fluido en el que se sumergen las partículas. Los copolímeros de metacrilato de amonioalquilo tales como Eudragit[®] RS y Eudragit[®] RL son ejemplos de polímeros de liberación independientes del pH útiles. Eudragit[®] RL y Eudragit[®] RS son resinas

acrílicas que comprenden copolímeros de ésteres del ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos de amonio cuaternario. Los grupos amonio están presentes como sales e imparten permeabilidad a las películas de laca formadas por las resinas endurecidas. Eudragit® RL y Eudragit® RS se hinchan en agua y en fluidos gastrointestinales de una manera independiente del pH. En el estado hinchado, los revestimientos son permeables al agua y liberan o disuelven los compuestos activos. Eudragit® RL y Eudragit® RS se pueden usar solo en revestimientos de liberación independientes del pH, combinarse juntos, combinarse con otros copolímeros de amonioalquilmetacrilato, o combinarse con otros copolímeros de ácido metacrílico para conseguir una propiedad de liberación deseada. En algunas realizaciones, los polímeros de liberación independientes del pH son copolímeros de amonioalquilmetacrilato tales como Eudragit® RL 100.

[0078] Los revestimientos usados para formar partículas de liberación inmediata y controlada proporcionados por la presente divulgación puede comprender uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes, diluyentes, plastificantes, antiadherentes, agentes de deslizamiento, tampones agentes desintegrantes, cargas, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes tamponantes del pH, agentes modificadores del pH, agentes estabilizantes, agentes quelantes, aglutinantes, agentes espesantes, agentes colorantes, o las combinaciones de cualquiera de los anteriores.

[0079] Los ejemplos de tensioactivos útiles en los revestimientos farmacéuticamente aceptables proporcionados por la presente divulgación incluyen tensioactivos aniónicos farmacéuticamente aceptables, tensioactivos catiónicos, tensioactivos anfóteros (anfifáticos/anfifílicos), tensioactivos no iónicos, ésteres o éteres de polietilenglicol, y las combinaciones de cualquiera de los anteriores. Los ejemplos de tensioactivos aniónicos farmacéuticamente aceptables útiles incluyen alquilcarboxilatos monovalentes, acil lactilatos, alquil éter carboxilatos, *N*-acil sarcosinatos, alquil carbonatos polivalentes, *N*-acil glutamatos, condensados de ácido graso-polipéptido, ésteres de ácido sulfúrico, alquil sulfatos tales como lauril sulfato de sodio, alquil sulfatos etoxilados, ésteres unidos a sulfonatos tales como docusato de sodio y dioctil succinato de sodio, alfaolefin sulfonatos, o alcoholes etoxilados fosfatados. Los ejemplos de tensioactivos catiónicos farmacéuticamente aceptables útiles en los revestimientos proporcionados por la presente divulgación incluyen sales de monoalquil amonio cuaternario, compuestos de dialquil amonio cuaternario, amidoaminas, y aminimidaz. Los ejemplos de tensioactivos anfotéricos farmacéuticamente aceptables incluyen alquil amidas *N*-sustituidas, *N*-alquil betainas, sulfobetainas, y *N*-alquil-6-aminopropionatos. Los ejemplos de ésteres o éteres polietilenglicólicos farmacéuticamente aceptables útiles en los revestimientos proporcionados por la presente divulgación incluyen aceite de ricino polietoxilado, aceite de ricino hidrogenado polietoxilado, y aceite de ricino hidrogenado.

[0080] Se pueden incluir lubricantes y agentes antiestáticos en un revestimiento farmacéuticamente aceptable para ayudar en el procesamiento. Los ejemplos de lubricantes útiles en los revestimientos proporcionados por la presente divulgación incluyen estearato de calcio, behenato de glicerol, monoestearato de glicerilo, estearato de magnesio, aceite mineral, polietilenglicol, estearil fumarato de sodio, lauril sulfato de sodio, ácido esteárico, talco, aceite vegetal, estearato de cinc, y las combinaciones de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, el lubricante es monoestearato de glicerilo. En algunas realizaciones, los revestimientos pueden comprender una cantidad de lubricante que varía desde aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 15% en peso basándose en el peso de los sólidos totales del revestimiento.

[0081] Se pueden incluir plastificantes en los revestimientos farmacéuticamente aceptables para mejorar las propiedades físicas del revestimiento endurecido. Por ejemplo, los plastificantes pueden aumentar la flexibilidad o la elasticidad de un revestimiento que comprende un material formador de película que tenga una temperatura de transición vítrea relativamente elevada tal como etilcelulosa. Los ejemplos de plastificantes útiles en los revestimientos de la presente divulgación incluyen adipatos, azelato, benzoatos, citratos, isobucatos, ftalatos, sebacatos, estearatos, glicoles, polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, dimetilftalato, dietilftalato, dibutilftalato, sebacato de dibutilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de trietilacetilo, citrato de acetiltributilo, triacetato de glicerilo, aceite de ricino, monoglicéridos acetilados, y las combinaciones de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, los revestimientos pueden comprender una cantidad de lubricante que varía desde aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 15% en peso basándose en el peso de los sólidos totales del revestimiento.

[0082] Se pueden incluir agentes deslizantes en los revestimientos farmacéuticamente aceptables para reducir los efectos de adherencia durante el procesamiento, la formación de película, y/o el secado. Los ejemplos de agentes deslizantes útiles en los revestimientos proporcionados por la presente divulgación incluyen talco, estearato de magnesio, monoestearato de glicerol, dióxido de silicio coloidal, dióxido de silicio precipitado, y las combinaciones de cualquiera de los anteriores.

[0083] Los ejemplos de agentes tamponantes del pH útiles en los revestimientos proporcionados por la presente divulgación incluyen ácido cítrico, citrato de sodio, ácido fumárico, fumarato de sodio, y similares.

[0084] Los agentes modificadores del pH pueden crear un microentorno alrededor del compuesto (1) liberado o del metabolito de *R*-baclofeno cuando se expone a fluidos acuosos. Por ejemplo, los agentes modificadores del pH pueden conseguir que el profármaco o el metabolito de *R*-baclofeno se transforme en su forma neutra neta, aumentando de este modo su absorción a través de los epitelios intestinales.

[0085] Los ejemplos de estabilizantes útiles en los revestimientos proporcionados por la presente divulgación incluyen antioxidantes tales como 3,5-di-terc-butil-4-hidroxitolueno (BHA), 3-(o 2)-terc-butil-4-hidroxianisol (BHT), ácidos ascórbicos, tocoferoles, y similares.

5

[0086] Se pueden incluir aglutinantes en las composiciones de revestimiento para mantener juntos los componentes de un revestimiento. Los ejemplos de aglutinantes útiles en los revestimientos proporcionados por la presente divulgación incluyen, por ejemplo, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, azúcares, dextrano, almidón de maíz y las combinaciones de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, el aglutinante es polivinilpirrolidona, tal como Plasdone[®] K29/32 Plasdone (ISP Technologies, Wayne, NJ).

10

[0087] Se pueden incluir también agentes antiespumantes en los revestimientos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de agentes antiespumantes útiles en los revestimientos proporcionados por la presente divulgación incluyen silicona y simeticona.

15

[0088] Los ejemplos de pigmentos útiles en los revestimientos proporcionados por la presente divulgación incluyen dióxido de titanio, lacas colorantes alimentarias, y óxidos de hierro.

[0089] Los revestimientos de liberación controlada de la presente divulgación pueden comprender también agentes promotores de la erosión tales como almidones y gomas, materiales útiles para preparar una lámina microporosa en el entorno de uso tal como policarbonatos caracterizados por poliésteres lineales de ácido carbónico en el que se reproducen grupos carbonato en la cadena de polímero, y/o polímeros semipermeables tales como hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, y estearatos metálicos.

20

[0090] La liberación del compuesto (1) a partir de las partículas de liberación controlada puede estar adicionalmente influenciada, por ejemplo, ajustarse a una velocidad de liberación controlada, proporcionando uno o más poros o vías de paso mediante uno o más revestimientos. Los materiales modificadores de la liberación que se pueden incorporar en los revestimientos de liberación controlada y que funcionan como formadores de poros pueden ser orgánicos o inorgánicos, incluyen materiales que se pueden disolver, extraer, o lixiviar del revestimiento en el entorno de uso, por ejemplo, el tracto gastrointestinal o en alguna región o regiones del tracto gastrointestinal, tal como materiales hidrófilos, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa.

25

[0091] La combinación de todos los componentes sólidos de los revestimientos que forman los revestimientos de liberación controlada, incluyendo copolímeros, cargas, plastificantes, y excipientes y adyuvantes de procesamiento opcionales, puede proporcionar una ganancia de peso a los núcleos de aproximadamente 10% a aproximadamente 450%. En algunas realizaciones, la ganancia de peso puede ser de aproximadamente 30% a aproximadamente 160%.

30

[0092] Las partículas de liberación controlada que comprenden el compuesto (1) y un revestimiento modificador de la velocidad de liberación se pueden incorporar a numerosas formas de dosificación oral entre las que se incluyen cápsulas, comprimidos, y suspensiones líquidas. En algunas realizaciones, se pueden colocar partículas de liberación controlada en una cápsula de gelatina dura o blanda en una cantidad suficiente para proporcionar una concentración terapéuticamente eficaz de *R*-baclofeno en la sangre de un paciente cuando se ingiere por vía oral. Las cápsulas que comprenden las partículas de liberación controlada se denominan en la presente memoria descriptiva como cápsulas de liberación controlada (CR). En algunas realizaciones, las cápsulas de liberación controlada comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto (1) tal como por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de compuesto (1). En algunas realizaciones, las cápsulas de liberación controlada pueden comprender menos de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto (1), en cuyo caso se pueden administrar múltiples cápsulas de manera simultánea o durante un periodo de tiempo para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto (1).

40

45

50

[0093] En algunas realizaciones, las partículas de liberación controlada y los vehículos opcionales pueden estar comprimidos en un comprimido usando un equipo de empastillado convencional y técnicas normalizadas. Se conocen en la materia las técnicas y composiciones para preparar comprimidos (comprimidos y moldeados), cápsulas (de gelatina dura y blanda), y píldoras. Cuando las partículas de liberación controlada se incorporan en comprimidos, las partículas están comprimidas ligeramente con el fin de no romperse. Se pueden incluir desintegrantes en comprimidos que comprenden partículas de liberación controlada para facilitar la liberación de las partículas del comprimido tras la ingestión.

55

[0094] Las formas de dosificación que comprenden partículas de liberación controlada pueden comprender una suspensión en la cual las partículas de liberación controlada que comprenden el compuesto (1) se dispersan en una formulación de disolvente farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones de disolventes pueden incluir agua, etanol, aromatizantes, colorantes, o las combinaciones de cualquiera de los anteriores. Las formulaciones líquidas de dosificación oral pueden incluir disoluciones acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones, y disoluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes, conteniendo disolventes adecuados, agentes

60

65

emulsionantes, agentes suspensores, diluyentes, endulzantes, agentes colorantes, y agentes aromatizantes, conservantes, y las combinaciones de cualquiera de los anteriores. El disolvente de un vehículo oral farmacéuticamente aceptable basado en agua es completa o predominantemente agua y puede incluir un agente suspensor. Los ejemplos de vehículos incluyen disoluciones acuosas, jarabes, elixires, dispersiones, suspensiones, 5 emulsiones tales como emulsiones de aceite en agua, y microemulsiones. Los ejemplos de agentes suspensores incluyen celulosa microcristalina/carboximetilcelulosa de sodio, goma guar, y similares. Los disolventes auxiliares útiles para solubilizar e incorporar ingredientes insolubles en agua en una suspensión incluyen propilenglicol, glicerina, disolución de sorbitol, y similares. Además, una formulación líquida puede incluir vehículos tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes endulzantes, aromatizantes, colorantes, 10 perfumantes, y agentes conservantes. Ejemplos de agentes de suspensión útiles incluyen alcoholes isostearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto, y las combinaciones de cualquiera de los anteriores.

[0095] Las formas de dosificación están en forma de comprimidos que comprenden el compuesto (1). Las 15 formas de dosificación de comprimidos pueden ser de cualquier forma adecuada para la administración oral de un fármaco tal como esferoidal, con forma de cubo, oval, o elipsoidal. En algunas realizaciones, las formas de dosificación de comprimidos, por ejemplo, una forma de dosificación oral, en forma de un comprimido, proporcionadas por la presente divulgación, son sistemas de matrices en los que el profármaco (1) de *R*-baclofeno está disperso en una matriz que comprende al menos un compuesto modificador de la velocidad de liberación. Se 20 describen sistemas de matrices bien conocidos en la materia, por ejemplo, en "Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology," ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, Inc. (2000) y "Treatise on Controlled Drug Delivery, Fundamentals, Optimization, and Applications," ed. A. Kydonieus, Marcel Dekker, Inc. (1992).

[0096] Los compuestos modificadores de la velocidad de liberación pueden retardar la liberación del 25 compuesto (1) procedente de una forma de dosificación. Los ejemplos de compuestos modificadores de la velocidad de liberación incluyen, pero no se limitan a, polímeros de liberación dependientes de pH, polímeros de liberación independientes de pH, polímeros hidrófilos que tienen un elevado grado de hinchado cuando entran en contacto con agua o medios acuosos, polímeros que forman un gel en contacto con agua o medios acuosos, polímeros que presentan características de hinchado y gelificación en contacto con agua o medios acuosos, compuestos grasos 30 tales como ceras, y polímeros biodegradables.

[0097] Los ejemplos de polímeros modificadores de la velocidad de liberación dependientes de pH útiles en las formas de dosificación de comprimidos proporcionadas por la presente divulgación incluyen polímeros y copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, 35 cianometacrilato de metilo, ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), copolímero de alquilamida de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímeros de poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, anhídrido de ácido poli(metacrílico), copolímeros de metacrilato de glicidilo, copolímeros de metacrilato de amonioalquilo, y las combinaciones de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, un polímero dependiente del pH puede ser un copolímero sintetizado a partir de metacrilato de dietilaminoetil y otros ésteres metacrílicos neutros, conocidos también como copolímeros o metacrilatos 40 poliméricos de ácido metacrílico, comercialmente disponibles como Eudragit® (Rohm Pharma).

[0098] Los polímeros de liberación independientes del pH útiles en las formas de dosificación de los comprimidos proporcionados por la presente divulgación incluyen copolímeros de metacrilato de amonioalquilo tales 45 como Eudragit® RS y Eudragit® RL, que son resinas acrílicas que comprenden copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos amonio cuaternario.

[0099] Los ejemplos de polímeros hidrófilos modificadores de la velocidad de liberación que presentan un elevado grado de hinchado útiles en las formas de dosificación de comprimidos proporcionadas por la presente 50 divulgación incluyen carboximetilcelulosa de sodio reticulada, hidroxipropilcelulosa reticulada, hidroxipropilmetilcelulosa de elevado peso molecular, carboximetilamida, copolímero de divinilbenceno metacrilado de potasio, polimetilmetacrilato, polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos de elevado peso molecular, metilcelulosa, copolímeros de acetato de vinilo, y la combinaciones de cualquiera de los anteriores.

55 **[0100]** Los ejemplos de polímeros modificadores de la velocidad de liberación que gelifican en contacto con el agua, útiles en las formas de dosificación de comprimidos proporcionadas por la presente divulgación incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa de bajo peso molecular, alcoholes polivinílicos de bajo peso molecular, polioxietilenglicoles, polivinilpirrolidona no reticulada, goma xantana, y la combinaciones de cualquiera de los anteriores.

60 **[0101]** Los ejemplos de polímeros modificadores de la velocidad de liberación que presentan propiedades de hinchado y gelificación útiles en las formas de dosificación de comprimidos proporcionadas por la presente divulgación incluyen hidroxipropilmetilcelulosa de viscosidad media y alcoholes polivinílicos de viscosidad media.

65 **[0102]** En algunas realizaciones, los compuestos modificadores de la velocidad de liberación útiles en las formas de dosificación de comprimidos proporcionadas por la presente divulgación se pueden escoger entre ésteres

de glicerilo tales como monoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, glicérido de lauroil macrogol, glicérido de estearoil macrogol, y las combinaciones de cualquiera de los anteriores. Otros compuestos modificadores de la velocidad de liberación grasos y/o céreos incluyen alcohol de lauroilo, alcohol de miristilo, alcohol de estearilo, alcohol cetílico, alcohol cetosteárico, alcohol de palmitoilo, cera de ouricuri, aceite
5 vegetal hidrogenado, cera de candelilla, cera de esparto, ácido esteárico, cera de parafina, cera de abejas, glycowax, cera de ricino, cera de carnauba, y la combinaciones de cualquiera de los anteriores.

[0103] Los ejemplos de polímeros bioerosionables incluyen colágeno, gelatina, alcoholes polivinílicos, poliortoésteres, poliacetilos, poliortocarbonatos, poliamidas, poliaminoácidos, poliésteres, ácidos polilácticos, ácidos
10 poliglicólicos, policarbohidratos, poliortoésteres, poliortocarbonatos, poliacetilos, polianhídridos, polidehidropiranos, polidioxinonas, y las combinaciones de cualquiera de los anteriores.

[0104] Otros compuestos modificadores de la velocidad de liberación útiles que se pueden incorporar en las formas de dosificación de comprimidos proporcionados por la presente divulgación incluyen hidrocoloideos tales como
15 gomas sintéticas o naturales, sustancias basadas en carbohidratos tales como acacia, goma tragacanto, goma garrofin, goma guar, agar, pectina, carragenatos, alginatos solubles e insolubles, carboxipolimetileno, caseína, ceína, óxido de polietileno, copolímeros de anhídrido maleico/metil vinil éter y sustancias proteínicas tales como gelatina.

[0105] Se pueden usar los polímeros o compuestos modificadores de la velocidad de liberación solos o en combinación con uno o más de diferentes polímeros o compuestos modificadores de la velocidad de liberación y/o pueden ser un copolímero de más de un polímero modificador de la velocidad de liberación.

[0106] Las formas de dosificación de comprimidos comprenden un polímero modificador de la velocidad de liberación, como un copolímero de metacrilato de amonioalquilo. El polímero modificador de la velocidad de liberación es un copolímero de metacrilato de amonioalquilo tal como Eudragit RL[®] 30D (Tipo A) (Degussa), que se caracteriza por un peso molecular entre aproximadamente 125.000 Daltons y aproximadamente 175.000 Daltons. Eudragit[®] RL 30D es una dispersión acuosa de Eudragit[®] RL 100, que se caracteriza por entre aproximadamente un 10,18% a aproximadamente un 13,73% de unidades de metacrilato de amonio sobre un sustrato seco. Eudragit[®] RL
30 100 es un copolímero de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con grupos de amonio cuaternario bajo y que tienen un peso molecular promedio de aproximadamente 150.000 Daltons.

[0107] Las formas de dosificación de comprimidos por ejemplo, una forma de dosificación oral en forma de un comprimido, proporcionadas por la presente divulgación comprenden además un segundo polímero modificador de la velocidad de liberación. El segundo polímero modificador de la velocidad de liberación es hidroxipropilmetilcelulosa. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa se escoge entre hidroxipropilmetilcelulosa 2910 e hidroxipropilmetilcelulosa 2208. La hidroxipropilmetilcelulosa 2910 está comercialmente disponible como Methocel[®] E4M (Dow Chemical Co.) y se caracteriza por un contenido de metoxilo de aproximadamente 28% en peso a aproximadamente 30% en peso, un contenido de hidroxipropilo de aproximadamente 7% en peso a aproximadamente 12% en peso y una viscosidad en una disolución acuosa al 2% a 37°C de aproximadamente 3.000 mPa-s a aproximadamente 5.600 mPa-s. Hidroxipropilmetilcelulosa 2208 está comercialmente disponible como Methocel[®] K4M y se caracteriza por un contenido de metoxilo de aproximadamente 19% en peso a aproximadamente 24% en peso, un contenido de hidroxipropilo de aproximadamente 7% en peso a aproximadamente 12% en peso, y una viscosidad en una disolución acuosa al 2% a 37°C de aproximadamente
45 2.308 mPa-s a aproximadamente 3.757 mPa-s.

[0108] Las formas de dosificación en comprimidos proporcionadas por la presente divulgación comprenden hidroxipropilmetilcelulosa y un copolímero de amonioalquilmetacrilato. En algunas realizaciones, las formas de dosificación de comprimidos proporcionadas por la presente divulgación comprende de aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 5% en peso de ácido (3R)-4-[[[(1S)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil)butanoico, aproximadamente 12% en peso a aproximadamente 22% en peso de copolímero de metacrilato de amonioalquilo, y de aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 40% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, y en algunas realizaciones, de aproximadamente 3,5% en peso a aproximadamente 4,5% en peso de ácido (3R)-4-[[[(1S)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil)butanoico, de aproximadamente 14,5% en peso a aproximadamente 21,5% en peso de copolímero de metacrilato de amonioalquilo, y de aproximadamente 32,5% en peso a aproximadamente 37,5% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa.
55

[0109] Las formas de dosificación de comprimidos que comprenden el compuesto (1) y uno o más compuestos modificadores de la velocidad de liberación, se pueden preparar usando técnicas normalizadas bien conocidas en la materia tales como granulación en húmedo, granulación en lecho fluido, granulación en seco, o compresión directa. En la granulación en húmedo, se mezclan cantidades especificadas de fármaco y uno o más vehículos usando un mezclador mecánico de polvo o mezclador hasta la uniformidad. Se añade un aglutinante líquido a la mezcla de polvo para facilitar la adhesión a las partículas de polvo. La masa húmeda se presiona a través de un tamiz para proporcionar gránulos, que a continuación se secan. Los gránulos secos se pasan a través de una criba para reducir el tamaño de partículas. Se añade un lubricante seco al granulado seco y la mezcla
65

resultante se comprime en comprimidos. En la granulación de lecho fluido, las partículas que comprenden un fármaco se suspenden en una corriente de aire. Una disolución que comprende un material granulante se pulveriza en la corriente de aire para revestir las partículas. Tras el secado y la adición de vehículos, el material granulado se comprime en comprimidos. En la granulación en seco, el fármaco y los vehículos tales como el aglutinante, el diluyente, y/o el lubricante, se mezclan y comprimen mediante compactación con rodillos o abatanado. El material comprimido se tamiza a través de una malla de cribado para proporcionar un granulado. Se pueden mezclar vehículos adicionales con el granulado y a continuación comprimirse la mezcla en comprimidos se pueden formar también comprimidos mediante compresión directa de compuestos que tengan suficientes propiedades simultáneas de adherencia.

10

[0110] Se pueden preparar sistemas de matrices en los que el compuesto (1) se dispersa en una matriz que comprende al menos un compuesto modificador de la velocidad de liberación mezclando en seco un polímero modificador de la liberación, un aglutinante, el compuesto (1), y los vehículos, seguido por la granulación de la mezcla usando un alcohol hasta que se obtiene una granulación apropiada. Se puede llevar a cabo la granulación mediante procedimientos conocidos en la materia. Se pueden secar los gránulos húmedos en un secador de lecho fluido, tamizarse, y molerse hasta un tamaño apropiado. Se puede mezclar agentes lubricantes con la granulación en seco para obtener una formulación final. En algunas realizaciones, se pueden comprimir dichas formulaciones en formas de dosificación de comprimidos mediante procedimientos bien conocidos en la materia.

15

[0111] En algunas realizaciones, la cantidad de compuesto (1) en una forma de dosificación proporcionada por la presente divulgación varía desde aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 200 mg, en algunas realizaciones, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg, y en algunas realizaciones, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg. Para las formas de dosificación que comprenden una sal y/o un solvato del compuesto (1) farmacéuticamente aceptables, la cantidad de compuesto (1) en una forma de dosificación se refiere al peso equivalente de la masa del compuesto (1) que comprende la sal y/o el hidrato. En algunas realizaciones, las formas de dosificación de comprimidos pueden comprender una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto (1). Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto (1) puede comprender entre aproximadamente 1 mg-equivalentes a aproximadamente 100 mg-equivalentes de *R*-baclofeno, entre aproximadamente 2 mg-equivalentes a aproximadamente 80 mg-equivalentes de *R*-baclofeno, entre aproximadamente 2 mg-equivalentes a aproximadamente 40 mg-equivalentes de *R*-baclofeno, o entre aproximadamente 5 mg-equivalente de *R*-baclofeno a aproximadamente 20 mg-equivalentes de *R*-baclofeno. Un (1) mg de compuesto (1) comprende 0,535 mg-equivalentes de *R*-baclofeno. En algunas realizaciones, la cantidad de compuesto (1) en una forma de dosificación proporcionada por la presente divulgación es menor que una cantidad que produce sedación moderada y deterioro de la actividad motora en un paciente. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto (1) es menor que una cantidad que produce moderada sedación y deterioro de la actividad motora en un paciente.

20

25

30

35

[0112] En algunas realizaciones en las que las formas de dosificación de comprimidos comprenden menos de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto (1), se pueden administrar múltiples formas de dosificación de comprimidos a un paciente de manera simultánea, o durante un periodo de tiempo para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto (1).

40

[0113] Además del compuesto (1) y de los compuestos modificadores de la velocidad de liberación dados a conocer en el presente documento, las formas de dosificación de comprimidos pueden comprender también uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables tales como tensioactivos, lubricantes, plastificantes, agentes aglutinantes, diluyentes, antiadherentes, agentes de deslizamiento, tampones, colorantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes tamponantes del pH, agentes estabilizantes, agentes espesantes, desintegrantes, y agentes colorantes.

45

[0114] Se pueden añadir diluyentes, o cargas para aumentar el volumen para preparar las formas de dosificación hasta un tamaño práctico para la compresión. Los ejemplos de diluyentes útiles en las formas de dosificación de comprimidos proporcionadas por la presente divulgación incluyen fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio dibásico dihidratado, sulfato de calcio, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, lactosa, celulosa, incluyendo celulosa microcristalina, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco, almidón pregelatinizado, azúcar compresible, manitol, y las combinaciones de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, se selecciona un diluyente entre fosfato de calcio dibásico y celulosa microcristalina. Las cargas pueden ser insolubles en agua, solubles en agua, o sus combinaciones. Los ejemplos de cargas insolubles en agua útiles incluyen dióxido de silicio, dióxido de titanio, talco, alúmina, almidón, caolín, poliacrilina de potasio, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, sílice pirolizada, monoestearato de glicerilo, estearato de magnesio, estearato de calcio, sílice coloidal, sílice micronizada, trisilicato de magnesio, yeso, y las combinaciones de cualquiera de los anteriores. Los ejemplos de cargas solubles en agua incluyen azúcares solubles en agua y alcoholes de azúcares tales como lactosa, glucosa, fructosa, sacarosa manosa, dextrosa, galactosa, los correspondientes alcoholes de azúcares y otros alcoholes de azúcares, tales como manitol, sorbitol, xilitol, y las combinaciones de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones en las que el diluyente es celulosa microcristalina, una forma de dosificación de comprimido puede comprender una cantidad de diluyente que varía entre aproximadamente 25% en peso y aproximadamente 60% en peso, y en algunas realizaciones, entre aproximadamente 30% en peso y aproximadamente 55% en peso.

50

55

60

65

[0115] Se pueden incluir agentes de deslizamiento en las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación para reducir los efectos de adherencia durante el procesamiento, formación de la película, y/o secado. Los ejemplos de agentes de deslizamiento útiles incluyen talco, estearato de magnesio, monoestearato de glicerol, dióxido de silicio coloidal, dióxido de silicio precipitado, dióxido de silicio pirolizado, y las combinaciones de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, un agente de deslizamiento es dióxido de silicio coloidal. Las formas de dosificación de comprimidos pueden comprender menos de aproximadamente 2% en peso de un agente de deslizamiento, y en algunas realizaciones, menos de aproximadamente 1% en peso de un agente de deslizamiento.

10

[0116] Se pueden incluir agentes aglutinantes en las formas de dosificación para facilitar la adhesión de los constituyentes. Los ejemplos de agentes aglutinantes útiles en las formas de dosificación de comprimidos proporcionadas por la presente divulgación incluyen acetato ftalato de polivinilo, melazas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, y polivinil pirrolidona. En algunas realizaciones proporcionadas por la presente divulgación, un aglutinante es celulosa microcristalina tal como Avicel[®] PH200 (FMC Corporation).

15

[0117] Se pueden incluir plastificantes en las formas de dosificación de comprimidos proporcionadas por la presente divulgación. Los ejemplos de plastificantes útiles en las formas de dosificación de comprimidos proporcionadas por la presente divulgación incluyen citratos de alquilo tales como acetato de trietilo; ésteres de ácidos grasos de sacarosa; ésteres de ácidos mono, di y trigrasos de glicerina tales como triacetina, ésteres de ácidos monograsos de glicerina, monoestearato de glicerina y Monoglicérido acetilado; ésteres de ácidos grasos de poliglicerina; polietilenglicoles tales como macrogol 400, macrogol 600, macrogol 1500, macrogol 4000 y macrogol 6000; sebacato de dibutilo; sebacato de tributilo; vinil pirrolidona; propilenglicol; aceite de sésamo; aceite de ricino; glicerina; resinas de silicona; D-sorbitol; fitosterol; ftalatos de alquilo tales como ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo y ftalato de dioctilo; poliésteres de adipato; miristato de isopropilo; triglicérido de cadena media; glicolato de butilftalilbutilo; polioxietilpolioxipropilenglicol; y las combinaciones de cualquiera de los anteriores. Las formas de dosificación de comprimidos pueden comprender una cantidad de plastificante que varía desde aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 10% en peso, desde aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 8% en peso, y en algunas realizaciones, desde aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 6% en peso. En algunas realizaciones de las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación, la forma de dosificación comprende desde aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 6% en peso de un plastificante escogido entre citrato de trietilo y acetato de trietilo.

20

25

30

[0118] Se pueden incluir lubricantes y antiadherentes en las formas de dosificación de comprimidos proporcionadas por la presente divulgación para ayudar en el procesamiento. Los ejemplos de lubricantes y/o antiadherentes útiles en las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación incluyen estearato de calcio, behenato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, estearato de magnesio, aceite mineral, polietilenglicol, estearil fumarato de sodio, lauril sulfato de sodio, dodecil sulfato de sodio, ácido esteárico, talco, aceite vegetal hidrogenado, estearato de cinc, y las combinaciones de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones un lubricante es monoestearato de glicerilo. En algunas realizaciones, un lubricante es estearato de magnesio. Las formas de dosificación de comprimidos pueden comprender una cantidad de lubricante y/o antiadherente que varía desde aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 5% en peso, y en algunas realizaciones, desde aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 1% en peso.

35

40

[0119] Los ejemplos de tensioactivos útiles en las formas de dosificación de comprimidos proporcionadas por la presente divulgación incluyen tensioactivos aniónicos farmacéuticamente aceptables, tensioactivos catiónicos, tensioactivos anfóteros (anfifáticos/anfifílicos), tensioactivos no iónicos, ésteres o éteres de polietilenglicol, y las combinaciones de cualquiera de los anteriores. Los ejemplos de tensioactivos aniónicos farmacéuticamente aceptables incluyen carboxilatos de alquilo monovalentes, lactilatos de acilo, alquiléter carboxilatos, N-acil sarcosinatos, carbonatos de alquilo polivalentes, N-acil glutamatos, condensados de ácido graso-polipéptido, ésteres de ácido sulfúrico, alquil sulfatos tales como lauril sulfato de sodio y dodecil sulfato de sodio, alquilsulfatos etoxilados, ésteres unidos a sulfonatos tales como docusato de sodio y dioctil succinato de sodio, alfaolefina sulfonatos o alcoholes fosfatados etoxilados. Los ejemplos de tensioactivos catiónicos farmacéuticamente aceptables útiles incluyen sales de monoalquil amonio cuaternario, compuestos de dialquil amonio cuaternario, amidoaminas, y aminimidias. Los ejemplos de tensioactivos anfóteros farmacéuticamente aceptables útiles incluyen, alquilamidas N-sustituidas, N-alquil betaínas, sulfobetainas, y N-alquil-6-aminopropionatos. Los ejemplos de ésteres o éteres de polietilenglicol farmacéuticamente aceptables útiles incluyen aceite de ricino polietoxilado, aceite de ricino hidrogenado polietoxilado, y aceite de ricino hidrogenado. En algunas realizaciones, se escoge un tensioactivo entre lauril sulfato de sodio y dodecil sulfato de sodio. En algunas realizaciones, las formas de dosificación de comprimidos pueden comprender menos de aproximadamente 3% en peso de un tensioactivo, y en algunas realizaciones, menos de aproximadamente 2% en peso de un tensioactivo.

45

50

55

60

[0120] Se pueden incluir desintegrantes en una formulación de comprimido para producir un comprimido que se desmenuce, por ejemplo, mediante expansión de un desintegrante cuando se expone a agua. Los ejemplos de desintegrantes útiles incluyen sustancias hinchables en agua tales como hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carboximetilcelulosa de sodio reticulada (croscarmelosa de sodio), almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa

65

de sodio, carboximetilalmidón de sodio, resinas de intercambio iónico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona reticulada, almidones y almidón pregelatinizado, formalina-caseína, ácido algínico, algunos silicatos complejos, y las combinaciones de cualquiera de los anteriores.

5 **[0121]** Las formas de dosificación de comprimidos proporcionadas por la presente divulgación pueden comprender además uno o más revestimientos, que pueden cubrir parcial o completamente los comprimidos. Aunque se pueden aplicar algunos revestimientos para modificar o afectar la liberación del compuesto (1) procedente de una forma de dosificación de comprimido en el tracto gastrointestinal, otros pueden no tener dicho efecto. Por ejemplo, uno o más revestimientos adicionales para la protección física, estética, facilidad para ser
10 tragado, identificación, y/o facilitar el procesamiento adicional de los comprimidos. Los revestimientos pueden ser impermeables a la humedad o permeables a la humedad. Los revestimientos exteriores de comprimidos permeables a la humedad pueden ser útiles para mantener un bajo contenido de humedad en una forma de dosificación que se empaqueta en presencia de desecante y puede por tanto mejorar, por ejemplo, la estabilidad en almacenamiento de una forma de dosificación de comprimido. Los ejemplos de materiales útiles en revestimientos para la protección
15 física incluyen materiales permeables o solubles tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y goma xantana. Los ejemplos de materiales útiles en los revestimientos externos de comprimidos para facilitar el procesamiento adicional incluyen talco, sílice coloidal, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, sílice micronizada, sílice pirolizada, monoestearato de glicerol, trisilicato de magnesio, y estearato de magnesio. Un revestimiento externo de comprimido puede incluir además uno o más vehículos tales como
20 plastificantes, aglutinantes, cargas, lubricantes, adyuvantes de la compresión, y las combinaciones de cualquiera de los anteriores. El uno o más revestimientos adicionales pueden comprender un único material o una combinación de más de un material incluyendo los dados a conocer en el presente documento. Se pueden aplicar estos revestimientos adicionales a formas de dosificación de comprimidos mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

25 **[0122]** En algunas realizaciones, las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación están sustancialmente exentas de productos secundarios de lactama mediante la ciclación molecular del compuesto (1) y/o de *R*-baclofeno. Las formas de dosificación pueden ser estables para almacenamiento extendido, tales como por ejemplo, más de un año, sin formación sustancial de lactama tal como menos de 0,5% de lactama en peso, menos
30 de 0,2% de lactama en peso, o menos de 0,1% de lactama en peso.

Características de liberación de las formas de dosificación

[0123] Las formas de dosificación de liberación continua que comprenden el compuesto (1) presentan una
35 biodisponibilidad oral aumentada como *R*-baclofeno en comparación con la biodisponibilidad oral de *R*-baclofeno cuando se administra en una forma de dosificación equivalente de *R*-baclofeno y/o racemato. Se piensa que la biodisponibilidad oral aumentada del compuesto (1) se debe a la eficiente absorción del compuesto (1) a través del tracto gastrointestinal, incluyendo el colon, vía mecanismos de transporte pasivos y/o activos. Las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación proporcionan la liberación del compuesto (1) procedente de
40 la forma de dosificación durante el paso de la forma de dosificación a través del tracto gastrointestinal.

[0124] Tras la administración oral a un paciente, las formas de dosificación de liberación continua que comprenden el compuesto (1) proporcionan *R*-baclofeno en la circulación sistémica de un paciente. Se puede absorber el compuesto (1) desde el tracto gastrointestinal y entrar en la circulación sistémica en donde el proresto se
45 escinde para liberar el *R*-baclofeno. El proresto del compuesto (1) se puede escindir química y/o enzimáticamente. Por ejemplo, una o más enzimas, tales como esterazas, presentes en el estómago, la luz intestinal, tejido intestinal, sangre, hígado, cerebro, o cualquier otro tejido adecuado de un mamífero pueden escindir enzimáticamente el proresto del compuesto (1).

50 **[0125]** Cuando se administran por vía oral a un paciente, es decir, un paciente que traga una forma de dosificación proporcionada por la presente divulgación, las formas de dosificación proporcionan una concentración continua terapéuticamente eficaz de *R*-baclofeno en la sangre del paciente durante un periodo continuo de tiempo. En algunas realizaciones, las formas de dosificación pueden proporcionar una concentración de *R*-baclofeno en la sangre de un paciente que es mayor que una concentración mínima terapéuticamente eficaz y menos que una
55 concentración mínima adversa de *R*-baclofeno en la sangre del paciente. En algunas realizaciones, las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación proporcionan una concentración terapéuticamente eficaz de *R*-baclofeno en la sangre de un paciente durante un periodo continuo de tiempo sin exceder la concentración mínima adversa de *R*-baclofeno. En algunas realizaciones, la concentración de *R*-baclofeno en la sangre de un paciente no excede una concentración mínima adversa en ningún momento después de que la forma de dosificación se
60 administra oralmente al paciente. Las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación pueden proporcionar una concentración terapéuticamente eficaz de *R*-baclofeno en la sangre de un paciente durante un periodo continuo de tiempo reduciendo o eliminando a la vez los efectos adversos del fármaco asociados con elevadas concentraciones de *R*-baclofeno en sangre, por ejemplo, a concentraciones por encima de la concentración mínima adversa, observada tras la dosificación oral de las formas que comprenden *R*-baclofeno. La
65 elevada biodisponibilidad de *R*-baclofeno alcanzable usando formas de dosificación que comprenden el compuesto (1) puede facilitar el uso de equivalentes másicos inferiores de *R*-baclofeno en una dosis para conseguir una

concentración continua terapéuticamente eficaz de *R*-baclofeno en la sangre de un paciente en comparación con la cantidad de *R*-baclofeno en una forma de dosificación oral que comprende *R*-baclofeno.

[0126] Las formas de dosificación de liberación continua proporcionadas por la presente divulgación son capaces de proporcionar una concentración continua terapéuticamente eficaz de *R*-baclofeno en la sangre de un paciente tras la administración oral. Por ejemplo, las formas de dosificación pueden proporcionar una concentración continua terapéuticamente eficaz de *R*-baclofeno en la sangre de un paciente durante un periodo de tiempo continuo seleccionado entre al menos aproximadamente 4 horas, al menos aproximadamente 8 horas, al menos aproximadamente 12 horas, al menos aproximadamente 16 horas, al menos aproximadamente 20 horas, o al menos aproximadamente 24 horas, tras la administración oral a un paciente. En algunas realizaciones, la concentración de *R*-baclofeno en la sangre de un paciente no excederá una concentración mínima adversa en ningún momento después que la forma de dosificación se administra por vía oral al paciente, por ejemplo, no alcanzará una concentración que produzca episodios adversos en el paciente. Una concentración terapéuticamente eficaz de *R*-baclofeno en la sangre de un paciente puede variar de aproximadamente 50 ng/ml a aproximadamente 1.000 ng/ml, y en algunas realizaciones, de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml. El perfil farmacocinético de la concentración de *R*-baclofeno en sangre puede caracterizarse por una relación C_{max}/C_{12} inferior, y una relación C_{max}/dosis inferior, en comparación con las formulaciones orales de liberación inmediata y de liberación continua que comprenden *R*-baclofeno que proporciona un AUC_{inf} de *R*-baclofeno en sangre similar.

En algunas realizaciones, tras la administración oral a un paciente humano, las formas de dosificación de partículas que comprenden ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil)butanoico y al menos un polímero de liberación independiente de pH tal como un copolímero de metacrilato de amonioalquilo, proporcionan una concentración de ácido (*R*)-3-amino-3-(4-clorofenil)butanoico en sangre caracterizada por una relación C_{max} / C_{12} que varía desde aproximadamente 1 a aproximadamente 6; una relación C_{max} / dosis que varía desde aproximadamente $1,25 (10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$ a aproximadamente $3,25 (10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$; y una relación AUC_{inf} / dosis que varía de aproximadamente $13 (h/10^6 \cdot \text{ml})$ a aproximadamente $33 (h/10^6 \cdot \text{ml})$. En algunas realizaciones, tras la administración oral a un paciente humano, las formas de dosificación de partículas que comprenden ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil)butanoico y al menos un polímero de liberación independiente de pH tal como un copolímero de metacrilato de amonioalquilo, proporcionan una concentración de ácido (*R*)-3-amino-3-(4-clorofenil)butanoico en sangre caracterizada por: una relación C_{max} / C_{12} que varía de aproximadamente 2,3 a aproximadamente 4,3; una relación C_{max} / dosis que varía de aproximadamente $1,75 (10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$ a aproximadamente $2,75 (10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$; y una relación AUC_{inf} / dosis que varía de aproximadamente $18 (h/10^6 \cdot \text{ml})$ a aproximadamente $28 (h/10^6 \cdot \text{ml})$. En algunas realizaciones, tras la administración oral a un paciente humano, las formas de dosificación de partículas que comprenden ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil)butanoico y al menos un polímero de liberación independiente de pH tal como un copolímero de metacrilato de amonioalquilo, proporcionan una concentración de ácido (*R*)-3-amino-3-(4-clorofenil)butanoico en sangre caracterizada por: una relación C_{max} / C_{12} que varía desde aproximadamente 2,8 a aproximadamente 3,8; una relación C_{max} / dosis que varía desde aproximadamente $2,0 (10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$ a aproximadamente $2,5 (10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$; y una relación AUC_{inf} / dosis que varía desde aproximadamente $18 (h/10^6 \cdot \text{ml})$ a aproximadamente $28 (h/10^6 \cdot \text{ml})$. En algunas de las anteriores realizaciones, las formas de dosificación de comprimidos que comprenden un copolímero de metacrilato de amonioalquilo e hidroxipropilmetilcelulosa proporcionan una biodisponibilidad oral de *R*-baclofeno que varía desde aproximadamente 80% a aproximadamente 100% tras la administración oral a perros, en el que la biodisponibilidad oral se determina con respecto a una dosis intravenosa de 10 mg de *R*-baclofeno ($AUC_{inf} = 1,98 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$). En alguna de las anteriores realizaciones, las formas de dosificación de comprimidos administradas comprenden una cantidad de compuesto (1) que varía desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, y en alguna de las anteriores realizaciones, las formas de dosificación de comprimidos comprenden aproximadamente 10 mg de compuesto (1).

[0127] En algunas realizaciones, tras la administración oral a perros, las formas de dosificación de comprimidos que comprenden el compuesto (1) dispersas en una matriz polimérica que comprende un copolímero de metacrilato de amonioalquilo, e hidroxipropilmetilcelulosa proporcionan un perfil farmacocinético para *R*-baclofeno en la sangre caracterizado por una relación C_{max}/C_{12} que varía desde aproximadamente 1 a aproximadamente 6; una relación C_{max}/dosis que varía desde aproximadamente $1,25 (10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$ a aproximadamente $6,4 (10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$; y una relación AUC_{inf}/dosis desde aproximadamente $13 (h/10^6 \cdot \text{ml})$ a aproximadamente $33 (h/10^6 \cdot \text{ml})$. En algunas de las anteriores realizaciones, las formas de dosificación de comprimidos proporcionan una biodisponibilidad oral de *R*-baclofeno que varía desde aproximadamente 24% a 72%, y en algunas realizaciones, desde aproximadamente 36% a aproximadamente 60% tras la administración oral a perros, en el que la biodisponibilidad oral se determina con respecto a una dosis intravenosa de 10 mg de *R*-baclofeno ($AUC_{inf} = 1,98 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$). En algunas de las anteriores realizaciones, las formas de dosificación de comprimidos administradas comprenden una cantidad de compuesto (1) que varía desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, y en algunas de las anteriores realizaciones, las formas de dosificación de comprimidos comprenden aproximadamente 10 mg de compuesto (1).

[0128] En algunas realizaciones, la administración oral de al menos una forma de dosificación oral que comprende ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil)butanoico, copolímero de metacrilato de amonioalquilo, e hidroxipropilmetilcelulosa a un paciente humano en ayunas proporciona una biodisponibilidad oral relativa a ácido (*R*)-3-amino-3-(4-clorofenil)butanoico que varía desde

aproximadamente 100% a aproximadamente 200%, en el que la biodisponibilidad oral es relativa a la siguiente administración oral de una cantidad equivalente de ácido (*R*)-3-amino-3-(4-clorofenil)butanoico en al menos una forma de dosificación de liberación inmediata.

- 5 **[0129]** En algunas realizaciones, la administración oral de al menos una forma de dosificación oral que comprende ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil)butanoico, copolímero de metacrilato de amonioalquilo, e hidroxipropilmetilcelulosa a un paciente humano en ayunas proporciona un perfil farmacocinético de ácido (*R*)-3-amino-3-(4-clorofenil)butanoico en la sangre de un paciente humano en ayunas caracterizado por: una relación C_{\max} / dosis que varía desde aproximadamente $1,0(10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$ a
- 10 aproximadamente $2,2(10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$; una relación C_{\max} / C_{12} que varía desde aproximadamente 1,3 a aproximadamente 2,9; y una relación $\text{AUC}_{0-\text{inf}} / \text{dosis}$ que varía desde aproximadamente $21 \text{ h}/10^6 \cdot \text{ml}$ a aproximadamente $34 \text{ h}/10^6 \cdot \text{ml}$.

- [0130]** En algunas realizaciones, la administración oral de al menos una forma de dosificación oral que comprende ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil)butanoico, copolímero de metacrilato de amonioalquilo, e hidroxipropilmetilcelulosa a un paciente humano alimentado
- 15 proporciona una biodisponibilidad oral relativa de ácido (*R*)-3-amino-3-(4-clorofenil)butanoico que varía desde aproximadamente 170% a aproximadamente 370%, en el que la biodisponibilidad oral es relativa a la siguiente administración oral de una cantidad equivalente de ácido (*R*)-3-amino-3-(4-clorofenil)butanoico en al menos una forma de dosificación de liberación inmediata.
- 20

- [0131]** En algunas realizaciones, la administración oral de al menos una forma de dosificación oral que comprende ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil)butanoico, copolímero de metacrilato de amonioalquilo, e hidroxipropilmetilcelulosa a un paciente humano alimentado
- 25 proporciona un perfil farmacocinético de ácido (*R*)-3-amino-3-(4-clorofenil)butanoico en la sangre de un paciente humano alimentado caracterizado por: una relación C_{\max} / dosis que varía desde aproximadamente $1,9(10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$ a aproximadamente $4,2(10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$; una relación C_{\max} / C_{12} que varía desde aproximadamente 0,9 a aproximadamente 2,3; y una relación $\text{AUC}_{0-\text{inf}} / \text{dosis}$ que varía desde aproximadamente $29 \text{ h}/10^6 \cdot \text{ml}$ a aproximadamente $58 \text{ h}/10^6 \cdot \text{ml}$.

- [0132]** En algunas realizaciones, la administración oral una vez al día de al menos una forma de dosificación oral que comprende ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil)butanoico, copolímero de metacrilato de amonioalquilo, e hidroxipropilmetilcelulosa a un paciente
- 30 proporciona un perfil farmacocinético en estado estacionario de ácido (*R*)-3-amino-3-(4-clorofenil)butanoico en la sangre del paciente humano caracterizado por: una relación $C_{\text{ss, máx}} / \text{dosis}$ que varía desde aproximadamente $1,4 \mu\text{g}/\text{ml}$ a aproximadamente $3,0 \mu\text{g}/\text{ml}$; una relación $C_{\text{ss, min}} / \text{dosis}$ que varía desde aproximadamente $0,26(10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$ a
- 35 aproximadamente $0,70(10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$; una relación $C_{\text{ss, máx}} / C_{\text{ss, min}}$ que varía desde aproximadamente 1,1 a aproximadamente 9,1; y una relación $\text{AUC}_{0-24} / \text{dosis}$ que varía desde aproximadamente $16 \text{ h}/10^6 \cdot \text{ml}$ a aproximadamente $35 \text{ h}/10^6 \cdot \text{ml}$.

- [0133]** En algunas realizaciones, la administración oral una vez al día de al menos una forma de dosificación oral que comprende ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil)butanoico, copolímero de metacrilato de amonioalquilo, e hidroxipropilmetilcelulosa a un paciente
- 40 proporciona un perfil farmacocinético en estado estacionario de ácido (*R*)-3-amino-3-(4-clorofenil)butanoico en la sangre del paciente humano caracterizado por: una relación $C_{\text{ss, máx}} / \text{dosis}$ que varía desde aproximadamente $1,8(10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$ a aproximadamente $2,6(10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$; una relación $C_{\text{ss, min}} / \text{dosis}$ que varía desde aproximadamente $0,37(10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$ a aproximadamente $0,59(10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$; una relación $C_{\text{ss, máx}} / C_{\text{ss, min}}$ que varía desde aproximadamente 3,1 a
- 45 aproximadamente 7,1; y una relación $\text{AUC}_{0-24} / \text{dosis}$ que varía desde aproximadamente $21 \text{ h}/10^6 \cdot \text{ml}$ a aproximadamente $30 \text{ h}/10^6 \cdot \text{ml}$.

- [0134]** En algunas realizaciones, la administración oral dos veces al día de al menos una forma de dosificación oral que comprende ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil)butanoico, copolímero de metacrilato de amonioalquilo, e hidroxipropilmetilcelulosa a un paciente
- 50 proporciona un perfil farmacocinético en estado estacionario de ácido (*R*)-3-amino-3-(4-clorofenil)butanoico en la sangre del paciente humano caracterizado por: una relación $C_{\text{ss, máx}} / \text{dosis}$ que varía desde aproximadamente $2,2(10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$ a aproximadamente $5,2(10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$; una relación $C_{\text{ss, min}} / \text{dosis}$ que varía desde aproximadamente $1,2(10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$ a aproximadamente $2,2(10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$; una relación $C_{\text{ss, máx}} / C_{\text{ss, min}}$ que varía desde aproximadamente 1,1 a
- 55 aproximadamente 3,5; y una relación $\text{AUC}_{0-24} / \text{dosis}$ que varía desde aproximadamente $42 \text{ h}/10^6 \cdot \text{ml}$ a aproximadamente $76 \text{ h}/10^6 \cdot \text{ml}$.

- [0135]** En algunas realizaciones, la administración oral dos veces al día de al menos una forma de dosificación oral que comprende ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil)butanoico, copolímero de metacrilato de amonioalquilo, e hidroxipropilmetilcelulosa a un paciente
- 60 proporciona un perfil farmacocinético en estado estacionario de ácido (*R*)-3-amino-3-(4-clorofenil)butanoico en la sangre del paciente humano caracterizado por: la relación $C_{\text{ss, máx}} / \text{dosis}$ varía desde aproximadamente $3,0(10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$ a aproximadamente $4,4(10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$; la relación $C_{\text{ss, min}} / \text{dosis}$ varía desde aproximadamente $1,4(10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$ a
- 65 aproximadamente $2,0(10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$; la relación $C_{\text{ss, máx}} / C_{\text{ss, min}}$ varía desde aproximadamente 1,7 a aproximadamente 2,9; y la relación $\text{AUC}_{0-24} / \text{dosis}$ varía desde aproximadamente $51 \text{ h}/10^6 \cdot \text{ml}$ a aproximadamente $67 \text{ h}/10^6 \cdot \text{ml}$.

[0136] En algunas de las realizaciones anteriores, la al menos una forma de dosificación oral se administra a un paciente humano en una dosis de ácido (3R)-4-[[[(1S)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil)butanoico que varía desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 140 mg, y, en algunas de las realizaciones anteriores, desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 120 mg. En algunas de las realizaciones anteriores, la dosis de ácido (3R)-4-[[[(1S)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil)butanoico administrada es menor que una dosis de ácido (3R)-4-[[[(1S)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil)butanoico que produce sedación moderada y deterioro de la actividad motora en un paciente.

10

[0137] Se puede desarrollar un régimen de dosificación que emplea la administración oral de las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación para mantener una concentración de R-baclofeno en la sangre de un paciente, que es mayor que una concentración mínima terapéuticamente eficaz y menor que una concentración mínima adversa durante un periodo de tiempo prolongado. En algunas realizaciones, una concentración mínima terapéuticamente eficaz de R-baclofeno puede variar desde aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 200 ng/ml, y en algunas realizaciones, puede variar de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 100 ng/ml. En algunas realizaciones, una concentración mínima adversa puede variar de aproximadamente 200 ng/ml a aproximadamente 2.000 ng/ml, y en algunas realizaciones, puede variar de aproximadamente 500 ng/ml a aproximadamente 1.000 ng/ml. Una concentración mínima terapéutica y una concentración mínima adversa dependerán de numerosos factores tal como de la enfermedad que se está tratando, la gravedad de la enfermedad, el pretendido resultado clínico, la dolencia del paciente que se está tratando, y así sucesivamente. Se pueden emplear dichos regímenes de dosificación repetida de una o más formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación. Un intervalo apropiado de dosificación puede depender, por ejemplo, de la cantidad de compuesto (1) en la forma de dosificación, de la composición de la forma de dosificación, de las características de liberación del compuesto (1) de la forma de dosificación, de la enfermedad que se está tratando, de la dolencia del paciente, de los efectos adversos potenciales, y del juicio del médico prescriptor. Los regímenes de dosificación pueden incluir la administración repetida de la misma forma de dosificación en cada intervalo o de diferentes formas de dosificación en intervalos diferentes. Por ejemplo, un régimen de dosificación dos veces al día puede incluir la administración de una primera forma de dosificación por la mañana, y una segunda forma de dosificación por la noche.

30

[0138] Las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación incluyen además formas de dosificación que son bioequivalentes a las formas de dosificación dadas a conocer en la presente memoria descriptiva, en términos de velocidad y de extensión de la absorción, por ejemplo, según se define por la U.S. Food and Drug Administration y se discute en "Guidance for Industry - Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products" (2003).

35

Perfiles de disolución

[0139] Las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación que comprenden el compuesto (1) pueden caracterizarse, en parte, por el perfil de disolución *in vitro*. Los expertos en las técnicas farmacéuticas conocen bien los procedimientos para determinar los perfiles de disolución de las formas de dosificación. Se pueden usar las metodologías normalizadas que se muestran en la Farmacopea de los Estados Unidos. Se puede medir, por ejemplo, un perfil de disolución tanto en el Aparato de Tipo I de la Farmacopea de los Estados Unidos (cestas) como en un Aparato de Tipo II de la Farmacopea de los Estados Unidos (paletas).

45

[0140] Usando el último procedimiento, se pueden determinar los perfiles de las formas de dosificación proporcionados por la presente divulgación sumergiendo las formas de dosificación en tampón de fosfato de potasio monobásico 10 mM (KH₂PO₄) a pH 7,4 y a una temperatura de 37°C. El medio de disolución se agita a 75 rpm (USP, Tipo II). Se retiran muestras del medio de disolución a intervalos y se determina el contenido del compuesto (1) y/o del R-baclofeno en el medio de disolución usando la HPLC en fase inversa.

50

[0141] En algunas realizaciones, la liberación del compuesto (1) a partir de las partículas de liberación controlada presenta un perfil de disolución *in vitro* en tampón de fosfato de potasio monobásico 10 mM a pH 7,4, y 37°C agitado a 75 rpm (USP, Tipo II) en el que de aproximadamente 35% a aproximadamente 45% de compuesto (1) se libera en aproximadamente 4 horas; de aproximadamente 60% a aproximadamente 80% de compuesto (1) se libera en aproximadamente 7,6 horas; y de aproximadamente 85% a aproximadamente 95% de compuesto (1) se libera en aproximadamente 13 horas. En algunas realizaciones, la liberación del compuesto (1) de las partículas de liberación controlada presenta un perfil de disolución *in vitro* en tampón de fosfato de potasio monobásico 10 mM a pH 7,4 y 37°C agitado a 75 rpm (USP, Tipo II) en el que de aproximadamente 20% de compuesto (1) se libera en aproximadamente 4 horas; de aproximadamente 70% de compuesto (1) se libera en aproximadamente 7,6 horas; y de aproximadamente 90% de compuesto (1) se libera en aproximadamente 13 horas.

60

[0142] En algunas realizaciones, la liberación del compuesto (1) de las formas de dosificación de comprimidos que comprenden un copolímero de metacrilato de amonioalquilo e hidroxipropilmetilcelulosa presenta un perfil de disolución *in vitro* en tampón fosfato de potasio monobásico 10 mM a pH 7,4 y 37°C agitado a 75 rpm (USP, Tipo II)

65

en el que de aproximadamente 9% a aproximadamente 11% del compuesto (1) se libera en aproximadamente 2 horas; de aproximadamente 19% a aproximadamente 21% del compuesto (1) se libera en 7 horas; y de aproximadamente 28% a aproximadamente 32% del compuesto (1) se libera en aproximadamente 11 horas. En algunas realizaciones, la liberación del compuesto (1) de las formas de dosificación de comprimidos que comprenden copolímeros de metacrilato de amonioalquilo e hidroxipropilmetilcelulosa presenta un perfil de disolución *in vitro* en tampón de fosfato de potasio monobásico 10 mM a pH 7,4 y 37°C agitado a 75 rpm (USP, Tipo II) en el que aproximadamente 10% del compuesto (1) se libera en aproximadamente 2 horas; de aproximadamente 20% de compuesto (1) se libera en 7 horas; y de aproximadamente 30% de compuesto (1) se libera en aproximadamente 11 horas.

10

Usos terapéuticos

[0143] Las formas de dosificación orales de liberación continua proporcionadas por la presente divulgación se pueden administrar a un paciente que padece de cualquier enfermedad o trastorno para el cual se sabe, se piensa o se determina a partir de ese momento que el fármaco parental, *R*-baclofeno es terapéuticamente eficaz. Las indicaciones para las cuales se ha prescrito *R*-baclofeno, y por tanto, para las cuales las formas de dosificación de la presente divulgación son también eficaces, incluyen espasticidad, enfermedad de reflujo gastroesofágico, adicción o abuso de narcóticos, adicción o abuso de alcohol, adicción o abuso de nicotina, emesis, tos, dolor neuropático, y dolor musculoesquelético.

20

[0144] Se puede determinar la adecuabilidad de las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación para el tratamiento de las enfermedades anteriormente relacionadas mediante los procedimientos descritos en la materia (véanse por ejemplo, Bowery, Trends Pharmacol. Sci. 1989, 10, 401-407; Misgeld y col., Prog. Neurobiol. 1995, 46, 423-462; van Herwaarden y col., Aliment. Pharmacol. Ther. 2002, 16(9), 1655-62; Ciccaglione y Marzio, Gut 2003, 52(4), 464-470; Andrews y col., Patente de los Estados Unidos N° 6.117.908; Fara y col., Publicación Internacional N° WO 02/096404; Gessa y col., Publicación Internacional N°. WO 01/26638; Gessa y col., Publicación Internacional N° WO 01/08675; Robson y col., Patente de los Estados Unidos N° 4.126.684; Bountra y col., Patente de los Estados Unidos N° 5.719.185; y Kreutner y co., Patente de los Estados Unidos N° 5.006.560; Katz, Am. J. Phys. Med. Rehabil. 1988, 67(3), 108-16; Krach, J. Child Neurol. 2001, 16(1), 31-6; Bryans y col., Publicación Internacional N° WO 01/90052; Bryans y col., documento EP 1178034; Cundy y col., Publicación de Solicitud de los Estados Unidos N° 2002/0151529; Gallop y co., Publicación de Solicitud de los Estados Unidos N° 2003/0176398; Gallop y col., Publicación de Solicitud de los Estados Unidos N° 2003/0171303; Gallop y col., Publicación de Solicitud de los Estados Unidos N° 2004/0006132; y Raillard y col., Publicación de Solicitud de los Estados Unidos N° 2004/0014940).

35

[0145] Se puede estimar una dosis adecuada de compuesto (1) que se va a administrar a un paciente que necesita terapia de *R*-baclofeno basándose en el equivalente másico de *R*-baclofeno y en la biodisponibilidad oral mejorada de *R*-baclofeno proporcionada por el compuesto

(1). Espasticidad

[0146] Se estima que aproximadamente 500.000 personas en los Estados Unidos y más de 12 millones de personas en el mundo están afectadas de espasticidad. La espasticidad es una resistencia aumentada involuntaria, dependiente de la velocidad, al estiramiento. La espasticidad se caracteriza por hipertonía muscular en la que un movimiento impuesto externamente tiene una resistencia creciente con velocidad creciente del estiramiento (Lance y col., Trans Am. Neurol. Assoc. 1970, 95, 272-274; y Sanger y col., Pediatrics 2003, 111, e89-e97). La espasticidad puede estar producida por carencia de oxígeno en el cerebro antes, durante, o después del nacimiento (parálisis cerebral), trauma físico (lesión cerebral o de médula espinal); bloqueo de o hemorragia de un vaso sanguíneo en el cerebro (ictus); algunas enfermedades metabólicas; adrenoleucodistrofia; fenilcetonuria; enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica; y trastornos neurológicos tales como esclerosis múltiple. La espasticidad está asociada con daño en el tracto corticoespinal y es una complicación común de una enfermedad neurológica. Las enfermedades y dolencias en las que la espasticidad puede ser un síntoma prominente incluyen parálisis cerebral, esclerosis múltiple, ictus, lesiones de cabeza y de médula espinal, lesión traumática cerebral, anoxia y enfermedades neurodegenerativas. Los pacientes con espasticidad se quejan de rigidez, espasmos involuntarios, y dolor. Estos espasmos dolorosos pueden ser espontáneos o estimulados por un estímulo sensorial menor, tal como al tocar al paciente.

[0147] Los síntomas de la espasticidad pueden incluir hipertonía (tono muscular creciente), clono (una serie de rápidas contracciones musculares), reflejos exagerados en los tendones profundos, espasmos musculares, movimientos en tijera (cruce involuntario de las piernas), deformaciones con articulaciones fijas, rigidez, y/o fatiga producida al intentar forzar las extremidades para moverse normalmente. Otras complicaciones incluyen infecciones del tracto urinario, estreñimiento crónico, fiebre u otras enfermedades sistémicas, y/o llagas debidas a la presión. El grado de espasticidad puede variar desde una rigidez muscular suave a severa, espasmos musculares dolorosos e incontrolables. La espasticidad puede existir junto con otras dolencias pero se distingue de la rigidez (resistencia al movimiento bidireccional involuntaria no dependiente de la velocidad), clono (movimientos oscilantes automantenido secundarios de hipertonía), distonía (contracciones sostenidas involuntarias resultantes en posturas anormales

65

retorcidas), movimiento atetoide (movimientos retorcidos confluentes irregulares involuntarios), corea (movimientos involuntarios, bruscos, rápidos, irregulares, y no mantenidos), balismos (movimientos de lanzamientos involuntarios de las extremidades o del cuerpo), y temblor (oscilaciones repetitivas rítmicas involuntarias, no automantenidos). La espasticidad puede conducir a una deformidad ortopédica tal como dislocación de la cadera, contracturas, o escoliosis; deterioro en las actividades de la vida diaria tales como el acto de vestirse, bañarse, y lavarse; deterioro de la movilidad tal como incapacidad para andar, balancearse, o sentarse; roturas de la piel secundarias a dificultades de posición y llagas de presión; dolor o retroalimentación sensorial anormal; poca ganancia de peso secundaria a elevado gasto calórico; perturbaciones del sueño; y/o depresión secundaria a ausencia de independencia funcional.

10

[0148] El tratamiento de la espasticidad incluye terapia física y ocupacional tal como terapias funcionales basadas en rehabilitación, facilitación, tal como terapia del desarrollo neurológico, facilitación neuromuscular propioceptiva, e integración sensorial; bioalimentación; estimulación eléctrica; y ortesis. Las medicaciones orales útiles en el tratamiento de la espasticidad incluyen baclofeno, benzodiacepinas, tales como diazepam, dantroleno de sodio; imidazolinas tales como clonidina y tizanidina; y gabapentina. Las medicaciones intratecales útiles en el tratamiento de la espasticidad incluyen baclofeno. La quimiodenervación con anestésicos locales tales como lidocaína y xilocaína; toxina botulínica de tipo A y toxina botulínica de tipo B; la inyección de fenol y alcohol pueden ser también útiles en el tratamiento de la espasticidad. Los tratamientos quirúrgicos útiles en el tratamiento de la espasticidad incluyen la neurocirugía tal como rizotomía dorsal selectiva; y operaciones ortopédicas tales como liberación de contracturas, estiramiento de tendones o músculos, transferencia de tendones, osteotomía, y artrodesis.

[0149] Se puede evaluar la eficacia de la forma de dosificación proporcionada por la presente divulgación para el tratamiento de la espasticidad usando modelos animales de espasticidad y mediante estudios clínicamente relevantes de espasticidad de diferentes etiologías. Se conocen los modelos animales de la espasticidad (*véanse por ejemplo*, Eaton, J Rehab Res Dev 2003, 40(4), 41-54; Kakinohana y col., Neuroscience 2006, 141, 1569-1583; Ligresti y col., British J Pharm 2006, 147, 83-91; Zhang y col., Chinese J Clin Rehab, 2006, 10(38), 150-151; Hefferan y col., Neuroscience Letters 2006, 403, 195-200; y Li y col., J Neurophysiol 2004, 92, 2694-2703). Por ejemplo, los modelos animales de espasticidad incluyen (a) el ratón espástico mutante (Chai y col., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1962, 109, 491); (b) la rata seccionada medularmente aguda/crónica y el ratón descerebrado agudo, (*véanse por ejemplo*, Wright y Rang, Clin Orthop Relat Res 1990, 253, 12-19; Shimizu y col., J Pharmacol Sci 2004, 96, 444-449; y Li y col., J Neurophysiol 2004, 92, 2694-2703); (c) la Prueba de Irwin de observación primaria en la rata (Irwin, Psychopharmacologia 1968, 13, 222-57); y (d) la Prueba Rotarod en la rata y el ratón (Dunham y col., J. Am. Pharm. Assoc. 1957, 46, 208-09). Otros modelos animales incluyen la espasticidad inducida en ratas tras isquemia transitoria de médula espinal (Kakinohana y col., Neuroscience 2006, 141, 1569-1583; y Hefferan y col., Neuroscience Letters 2006, 403, 195-200), espasticidad en modelos de esclerosis múltiple en ratón (Ligresti y col., British J Pharmacol 2006, 147, 83-91); y espasticidad en modelos de parálisis cerebral en rata (Zhang y col., Chinese J Clin Rehabilitation 2006, 10(38), 150-151). La prueba del umbral máximo de convulsiones por electroshock (MES) en roedores es sensible a la detección de propiedades anticonvulsivas potenciales (Loscher y Schmidt, Epilepsy Res 1988, 2(3), 145-181). En este modelo, los agentes anticonvulsivos elevan el umbral de las convulsiones eléctricamente inducidas mientras que los proconvulsivos disminuyen el umbral de las convulsiones.

[0150] Se puede evaluar también la eficacia de las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación para tratar la espasticidad en seres humanos usando ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo (*véanse por ejemplo*, Priebe y col., Spinal Cord 1997, 35(3), 171-5; Gruenthal y col., Spinal Cord 1997, 35(10), 686-9; Tuszyński y col., Spinal Cord 2007, 45, 222-231 y Steeves y col., Spinal Cord 2007, 45, 206-221 para los ejemplos de la realización y evaluación de los ensayos de espasticidad producidos por lesión de médula espinal). El resultado del ensayo clínico que mide la espasticidad incluye la Escala Ashworth, la Escala Ashworth modificada, reflejos de los estiramientos musculares, presencia de clono y respuesta refleja a estímulos nocivos. Se puede evaluar la espasticidad usando métodos y procedimientos conocidos en la materia tales como una combinación de examen clínico, escalas de puntuación tales como la escala Ashworth, la escala Ashworth modificada, la escala de frecuencia del espasmo y la puntuación del reflejo, estudios biomecánicos tales como la prueba del péndulo, estudios electrofisiológicos que incluyen electromiografía, y medidas funcionales tales como la Evaluación Fugl-Meyer de la escala de Deterioro Sensorimotor. Se pueden usar otras medidas para evaluar la espasticidad asociada con un trastorno específico tal como la Escala de Espasticidad de la Esclerosis múltiple (Hobart y col., Brain 2006, 129(1), 224-234).

Enfermedad del Reflujo Gastroesofágico

[0151] La enfermedad del reflujo gastroesofágico (GERD) se define como síntomas crónicos o daños mucosales producidos por reflujo anormal en el esófago. Los síntomas de GERD incluyen acidez, esofagitis, estenosis, disfagia, dolor crónico de pecho, tos, ronquera, cambios de voz, dolor crónico de oídos, dolor agudo en el tórax, náusea, y sinusitis.

[0152] La contracción tónica del esfínter esofágico inferior es el principal factor que evita el reflujo de los contenidos gástricos en el esófago. La relajación transitoria del esfínter esofágico inferior (TLESR) es el mecanismo

principal sobre el que se cimienta el reflujo en sujetos y pacientes normales con GERD. Los agonistas de GABA_B tales como *R*-baclofeno han demostrado reducir las TLESR en seres humanos (Lidums y col., *Gastroenterology* 2000, 118(1), 7-13; Vela y col., *Aliment Pharmacol Ther* 2003, 17 (2), 243-51; Ciccaglione y Marzio, *Gut* 2003, 52(4), 464-70; y Zhang y col., *Gut* 2002, 50(1), 19-24). Se cree que la reducción de la frecuencia de las TLESR por
5 baclofeno es debida a la inhibición de los aferentes vagales, la transferencia de información entre el núcleo del tracto solitario y el núcleo motor dorsal del vago, y la salida del eferente vagal (Hornby y col., *Gastroenterol Clin N Am* 2002, 31(4 Suppl), S11-S20).

[0153] Más específicamente, se ha demostrado que el compuesto (1), ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-(2-
10 metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil)butanoico reduce los episodios de reflujo en los ensayos clínicos (Castell y col., *Am J Gastroenterology* 2006, 101(suppl 2)(52), S59 y poster de presentación en el American College of Gastroenterology 2006 Annual Meeting, 20-25 de octubre de 2006, Las Vegas, NV; y Castell y col., *Gastroenterology* 2007, suppl. A, 486 y poster de presentación en la Digestive Disease Week Meeting, 19-24 de mayo de 2007, Washington D.C).

15 **[0154]** Se puede evaluar la eficacia para tratar GERD usando modelos animales tales como los descritos por Blackshaw y col., *Am. J. Physiol.* 1999, 277, G867-G874; Lehmann y col., *Gastroenterology* 1999, 117, 1147-1154; y Stakeberg y Lehmann, *Neurogastroenterol. Mot.* 1999, 11, 125-132; y en ensayos clínicos.

20 Emesis

[0155] Las náuseas, los vómitos, y las arcadas son reflejos protectores humanos básicos frente a la absorción de toxinas así como respuestas a algunos estímulos, la náusea es una sensación en forma de onda subjetivamente desagradable en la parte posterior de la garganta o epigastrio con palidez o enrojecimiento, taquicardia, y conciencia
25 de la urgencia de vomitar. Se puede producir también transpiración, salivación en exceso, y una sensación de sentir frío o calor. El vómito se caracteriza por la contracción de los músculos abdominales, el descenso del diafragma, y la apertura del cardias gástrico, que da como resultado una enérgica expulsión de los contenidos del estómago desde la boca. Las arcadas implican las contracciones espasmódicas del diafragma y de los músculos del tórax y de la pared abdominal sin expulsión de contenidos gástricos. Emesis se usa en la presente memoria descriptiva para
30 referirse a las náuseas, el vómito, y/o las arcadas.

[0156] Se ha demostrado que baclofeno suprime las arcadas y el vómito inducido por morfina, indicando por tanto la implicación del receptor GABA_B en la ruta del control emético (Suzuki y col., *Neuropharmacology* 2005, 49(8), 1121-31). Se ha demostrado también que baclofeno antagoniza la emesis inducida por nicotina y el
35 movimiento en modelos animales (Chan y col., *Eur J Pharmacology* 2007, 559(2-3), 196-201).

[0157] Se puede evaluar la eficacia en el tratamiento de la emesis usando modelos animales apropiados y usando ensayos clínicos. Por ejemplo, se puede determinar la eficacia en el tratamiento de la emesis inducida por agentes quimioterapéuticos basándose en los efectos indicadores de la emesis, tales como comezón, estasis
40 gástrica, e ingesta reducida de alimento en ratas, ratones, o hurones (véanse, por ejemplo, Liu y col., *Physiology & Behavior*, 2005, 85, 271-277; Endo y col., *Biogenic Amines*, 2004, 18(3-6), 419-434; y Malik y col., *Eur. J. Pharmacol*, 2007, 555, 164-173. En ensayos químicos, instrumentos de evaluación tales como La Escala Descriptiva de Duke, las Escalas Analógicas Visuales, la Evaluación de Morrow de la Náusea y la Emesis, el índice de Rhodes de la Náusea y el Vómito de Forma 2, y el Índice Funcional de Vida. Se puede usar la emesis para medir la eficacia
45 (véanse, por ejemplo, Rhodes y col., *CA Cancer J Clin*, 2001, 51, 232-248 y las referencias en los anteriores). En general, se pueden usar ensayos doble ciegos controlados por placebo, adecuadamente controlados, para evaluar la eficacia en seres humanos.

50 Tos

[0158] El reflejo de la tos, estimulado por la activación de los receptores de la tos localizados en el tracto respiratorio, aclara los irritantes inhalados y las sustancias extrañas del tracto respiratorio y junto con el sistema mucociliar puede expeler la secreción excesiva de las vías respiratorias producida en condiciones anormales del tracto respiratorio. La tos puede estar producida por infecciones agudas leves del tracto respiratorio superior,
55 alergias, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer de pulmón, enfermedad del reflujo gastroesofágico, secreción de moco de la parte posterior de la cavidad nasal, y trastornos de corazón u oído, sin embargo, la tos no productiva crónica que no tiene causas identificables es importante para un significativo porcentaje de pacientes que presentan tos. La tos crónica está asociada con la exacerbación de síntomas asmáticos, fracturas de costillas, insuficiencia respiratoria, rotura de músculos abdominales, neumotórax, síncope,
60 bloqueo cardiaco en segundo y tercer grado, y pérdida de conocimiento. La tos persistente e incontrolable puede conducir a morbilidad y a un grave deterioro de la calidad de vida de estos pacientes.

[0159] La tos incluye tos aguda y crónica de cualquier tipo, etiología, o patogénesis, y en particular, tos asociada con neuropatía sensorial laríngea.

65 **[0160]** Son bien conocidos los efectos antitusivos de baclofeno (véanse, por ejemplo, Dicipinigitis y Dobkin,

Chest 1997, 111(4), 996-9; Dicpinigaitis y Rauf, Respiration 1998, 65(1), 86-8; Dicpinigaitis y col., J Clin Pharmacol 1998, 38(4), 364-7; y Kreutner y col., Patente de los Estados Unidos N°. 5.006.560 y Publicación Internacional N° WO 91/08740).

- 5 **[0161]** Se puede evaluar la eficacia en el tratamiento de la tos usando modelos animales apropiados y usando ensayos clínicos. Se revisaron los modelos animales por Lewis y col., Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 2007, 20, 325-333.

Adicción o abuso de sustancias

10

[0162] En ensayos clínicos, *R*-baclofeno ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la adicción a cocaína (Brebner y col., Alcohol Alcohol 2002, 37(5), 478-84; y Haney y col., Neuropsychopharmacology 2006, 31, 1814-21); dependencia a metanfetamina (Heinzerling y col., Drug Alcohol Depend 2006, 85(3), 177-84); dependencia a los opiáceos (Assadi y col., BMC Psychiatry 2003, 3(16); y Ahmadi-Abhari y col., J Clin Pharm Therapeutics 2001, 26(1), 67-71); ansiedad e ingesta de alcohol (Addolorato y col., Alcohol Alcohol 2002, 37(5), 504-8; y Flannery y col., Alcohol Clin Exp Res 2004, 28(10), 1517-23); uso de nicotina (Markou y col., Ann N.Y. Acad Sci 2004, 1025, 491-503); y adicción general a fármacos (Cousins y col., Drug Alcohol Dependence 2002, 65(3), 209-20).

15

- [0163]** Se puede evaluar la eficacia para tratar la adicción y el abuso de sustancias usando modelos animales y en ensayos clínicos. Se conocen modelos animales de trastornos con abuso de sustancias (véanse por ejemplo, Fattore y col., Alcohol & Alcoholism 2002, 37(5), 495-498 (nicotina); Spano y col., Neuropharmacology 2007, 52, 1555-1562 (adicción a opiáceos); y Maccioni y col., Alcohol 2005, 36, 161-168 (abuso de alcohol).

20

Dolor neuropático

25

[0164] Se estima que el dolor neuropático afecta a 6 millones de pacientes en los Estados Unidos y Europa y a 26 millones de pacientes en el mundo. El dolor neuropático implica un procesamiento anormal de la entrada sensorial que se produce usualmente tras lesión o daño directo al tejido nervioso. El dolor neuropático es un conjunto de trastornos caracterizados por diferentes etiologías que incluyen infección, inflamación, enfermedades tales como diabetes y esclerosis múltiple, trauma o compresión de los nervios periféricos mayores, y daño nervioso inducido por agentes químicos o irradiación (Jensen y col., Eur J Pharmacol 2001, 429, 1-11). El dolor neuropático persiste normalmente largo tiempo después que se ha resuelto la lesión del tejido. Se pueden usar profármacos de los agonistas de GABA_B proporcionados por la presente divulgación para tratar el dolor neuropático incluyendo, por ejemplo, neuralgia postherpética, neuropatía periférica, neuralgia trigeminal, neuropatía diabética dolorosa, dolor neuropático relacionado con VIH, dolor relacionado con cáncer, o fibromialgia.

30

35

[0165] La International Association for the Study of Neuropathic Pain define los estados y trastornos del dolor neuropático como trastornos que se caracterizan por lesiones o disfunción del(de los) sistema(s) neural(es) que en condiciones normales transmite información nociva al sistema nervioso central. Los mecanismos que subyacen en las dolencias con dolor neuropático son muy heterogéneos, sin embargo, se presume que todos los tipos de dolor neuropático implican lesión nerviosa y algunas aberraciones comunes en el procesamiento somatosensorial en sistema nervioso central y/o periférico (Baron, Nat Clin Pract Neurol 2006, 2, 95-106; y Beggs y Salter, Drug Dev Res 2006, 67, 289-301). Las causas potenciales de dolor neuropático incluyen daño físico, infección, y exposición química. Se puede clasificar generalmente el dolor neuropático como una lesión focal/multifocal del sistema nervioso periférico, *por ejemplo*, neuralgia postherpética, una lesión generalizada del sistema nervioso periférico, *por ejemplo*, neuropatía diabética dolorosa, NP relacionada con VIH), una lesión del sistema nervioso central, o un trastorno neuropático más complejo. El dolor neuropático periférico puede surgir como consecuencia de trauma y cirugía relacionados con lesión nerviosa, *por ejemplo*, lesión del plexo braquial; neuropatías por atrapamiento tales como compresión del disco lumbar, síndrome del túnel carpiano; neuropatías relacionadas con enfermedad, por ejemplo, diabetes y VIH-SIDA; radiculopatía; síndrome de dolor regional complejo; y/o crecimiento tumoral que conduce a compresión o infiltración nerviosa. El dolor neuropático central puede ser el resultado de ictus, esclerosis múltiple, mielopatía post-isquémica, neuralgia postherpética, y/o lesión postraumática de médula espinal.

40

45

50

- [0166]** Una parte esencial del dolor neuropático es una pérdida parcial o completa de la función sensorial aferente y la presencia paradójica de algunos hiperfenómenos en el área dolorida. La lesión del tejido nervioso se puede encontrar en el cerebro, la médula espinal o el sistema nervioso periférico. Los síntomas varían dependiendo de la dolencia y se pueden manifestar como hiperalgesia (la disminución del umbral del dolor y una respuesta creciente a estímulos nocivos), alodinia (la evocación del dolor mediante estímulos no nocivos tales como frío, calor, o el contacto), hiperpatía (una respuesta dolorosa explosiva que se evoca de repente desde las áreas cutáneas con un umbral creciente de detección sensorial cuando la intensidad del estímulo excede el umbral sensorial), paroxismos (un tipo de dolor evocado caracterizado por un dolor punzante de tipo como de disparo, eléctrico o de choque que se produce espontáneamente, o tras la estimulación mediante un estímulo táctil inocuo o mediante presión contundente), parestesia (sensaciones anormales pero no dolorosas, que pueden ser espontáneas o evocadas, descritas a menudo como alfileres y agujas), disestesia (sensación anormal desagradable pero no necesariamente dolorosa, que puede ser espontánea o provocada por estímulos externos), dolor referido y radiación dolorosa anormal (irradiación anormal del dolor) y dolor tipo gases y sensaciones tras el dolor (la persistencia del

55

60

65

dolor tiempo después de la terminación del estímulo doloroso).

[0167] Los pacientes con dolor neuropático describen normalmente dolor con ardor, lacerante, punzante, con calambres, constante, y algunas veces pseudodolor. El dolor puede ser paroxístico o constante. Se han implicado cambios patológicos del(de los) nervio(s) periférico(s), la médula espinal, y el cerebro en la inducción y el mantenimiento del dolor crónico. Los pacientes que padecen de dolor neuropático soportan normalmente episodios debilitantes crónicos que son refractarios a las farmacoterapias actuales y afectan profundamente su calidad de vida. Los tratamientos actualmente disponibles para el dolor neuropático, que incluyen antidepresivos tricíclicos y gabapentina, muestran normalmente eficacia limitada en la mayoría de pacientes (Sindrup y Jensen, Pain 1999, 83, 389-400).

[0168] Existen diversos tipos de dolor neuropático. Una clasificación que se refiere al tipo de daño o patofisiología relacionada que produce una neuropatía dolorosa incluye neuropatías asociadas con lesiones mecánicas de nervios tales como el síndrome del túnel carpiano, hernia de disco vertebral, neuropatías por atrapamiento, neuropatía ulnar, síndrome neurogénico de salida torácica; neuropatías asociadas a enfermedad metabólica tales como polineuropatía diabética; neuropatías asociadas con enfermedad vírica neurotrópica tales como herpes zoster y enfermedad del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); neuropatías asociadas con neurotoxicidad tal como quimioterapia de cáncer o tuberculosis, terapia de radiación, neuropatía inducida por fármaco, y neuropatía alcohólica; neuropatías asociadas con mecanismos inflamatorios y/o inmunológicos tales como esclerosis múltiple, neuropatías producidas por anticuerpos dirigidos contra sulfátidos, neuropatía asociada con gammopatía monoclonal, enfermedad de Sjogren, lupus, neuropatía vasculítica, neuropatías inflamatorias policlonales, síndrome de Guillain-Barre, neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, neuropatía motora multifocal, neuropatía autónoma paraneoplásica, neuropatía ganglionar autónoma producida por anticuerpos contra el receptor de la acetilcolina, síndrome miasténico de Lambert-Eaton y miastenia grave; neuropatías asociadas con isquemia focal del sistema nervioso tal como síndrome talámico (anestesia dolorosa); neuropatías asociadas con disfunción múltiple del sistema neurotransmisor tal como síndrome de dolor regional complejo (CRPS); neuropatías asociadas con dolor crónico/neuropático tal como osteoartritis, dolor en la parte inferior de la espalda, fibromialgia, dolor por cáncer de hueso, dolor crónico de muñones, dolor de miembro fantasma, y neuropatías paraneoplásicas; neuropatías tóxicas (por ejemplo, exposición a agentes químicos tales como exposición a acrilamida, 3-clorofeno, carbamatos, disulfuro de carbono, óxido de etileno, n-hexano, metil n-butilcetona, bromuro de metilo, organofosfatos, bifenilos policlorados, pirimilino, tricloroetileno, o dicloroacetileno, neuropatías traumáticas focales, dolor del miembro fantasma y de muñones, monoradiculopatía, y neuralgia trigeminal; y neuropatías centrales que incluyen lesión cerebrovascular isquémica (ictus), esclerosis múltiple, lesión de médula espinal, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, siringomielia, neoplasmas, aracnoiditis, y dolor postquirúrgico; neuropatías mixtas tales como neuropatías diabéticas (que incluyen polineuropatías simétricas tales como neuropatía sensorial o sensorimotora, neuropatía selectiva de fibras pequeñas, y neuropatía autónoma; neuropatías focales y multifocales tales como neuropatía craneal, mononeuropatía de extremidades, mononeuropatía de torso, mononeuropatía múltiple, y neuropatía asimétrica motora de las extremidades inferiores) y dolor simpático mantenido. Otras neuropatías incluyen neuropatía focal; neuralgia glossofaríngea, dolor isquémico; neuralgia trigeminal, dolor facial atípico; polineuropatías; neuropatías periféricas hereditarias, neuropatía sensorial hereditaria, o deficiencia de B₁₂; mononeuropatías; polineuropatías; neuropatías periféricas hereditarias tales como enfermedad de Carcot-Marie-Tooth, enfermedad de Refsum, enfermedad de Strumpell-Lorrain, y retinitis pigmentosa, poliradiculoneuropatía aguda; y poliradiculoneuropatía crónica. Las neuropatías paraneoplásicas incluyen neuropatías sensoriales subagudas paraneoplásicas, enfermedad, enfermedad paraneoplásica de las neuronas motoras, neuromiotonía paraneoplásica, neuropatías desmielinizantes paraneoplásicas, neuropatía vasculítica paraneoplásica, e insuficiencia autónoma paraneoplásica. Se pueden usar profármacos de agonistas de GABA_B tales como el profármaco (1) de R-baclofeno para tratar cualquiera de los tipos anteriores de dolor neuropático. En algunas realizaciones, se selecciona el dolor neuropático se selecciona entre neuralgia postherpética, neuropatía periférica, neuralgia trigeminal, neuropatía diabética dolorosa, dolor neuropático relacionado con VIH, dolor relacionado con cáncer, y fibromialgia. En algunas realizaciones, el dolor neuropático se selecciona entre neuralgia postherpética y neuralgia trigeminal.

[0169] Hace mucho que se sabe que el agonista de GABA_B (R,S)-baclofeno tiene actividad anticonceptiva en modelos de dolor agudo y recientes estudios han demostrado que baclofeno inhibe la alodinia y la hiperalgesia en la lesión crónica de constricción y en los modelos de ligadura de los nervios espinales del dolor neuropático persistente a dosis inferiores a las requeridas para producir la sedación y el deterioro de la actividad motora (véanse por ejemplo, Hwang y Yaksh, Pain 1997, 70(1), 15-22; Smith y col., Neuroparmacology 1994, 33(9), 1103-8; Patel y col., Pain 2001, 90(3), 217-26; Balerio y Rubio, Pharmacol Res 2002, 46(3), 281-6; y Reis y Duarte, Br J Pharmacol 2006, 149(6), 733-9).

[0170] En estudios clínicos, la administración intratecal de baclofeno ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del dolor neuropático asociado con lesión de médula espinal y esclerosis múltiple (Herman y col., Clin J Pain 1992, 8(4), 338-45), parestesias extremadamente dolorosas (Gatscher y col., Acta Neurochir Suppl 2002, 79, 75-76), dolor simpático mantenido Van Hilten y col., N Engl J Med 2000, 343(9), 625-30; Becker y col., J Clin Neurosci 2000, 7(4), 316-9; y Zuniga y col., Reg Anesth Pain Med 2002, 27(1), 90-3). Los agonistas de GABA_B tales como baclofeno han demostrado también ser eficaces en neuralgias trigeminales, glossofaríngeas, vasofaríngeas, y

oftálmicas postherpéticas (Fromm y col., *Neurology* 1981, 31 (6), 683-7; y Ringel y Roy, *Ann Neurol* 1987, 21(5), 514-5); y en pacientes con neuropatía diabética (Anghinah y col., *Muscle Nerve* 1994, 17(8), 958-59). Dosis de baclofeno de aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 60 mg/día han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la neuralgia trigeminal (Fromm y col., *Ann Neurol* 1984, 15(3), 240-4).

5

[0171] Se puede evaluar eficacia de los profármacos de los agonistas de GABA_B proporcionados por la presente divulgación para tratar uno o más tipos de dolor neuropático en modelos animales de dolor neuropático y en ensayos clínicos (véase por ejemplo, Beggs y Salter, *Drug Dev Res* 2006, 67, 829-301). Los modelos animales útiles de dolor neuropático entre los que se incluyen lesiones de nervios periféricos por ligadura o sección incluyen rizotomía dorsal (Lombard y col., *Pain* 1979, 6(2), 163-174); ligaduras de los nervios espinales (Kim y Chung, *Pain* 1992, 50, 355-363; y Hwang y Yaksh, *Pain* 1997, 70(1), 15-22); sección del nervio ciático (Wall y col., *Pain* 1979, 7, 103-111); manguito del nervio ciático (Mosconi y Kruger, *Pain* 1996, 64, 37-57); ligadura del nervio parcial (Seltzer y col., *Pain* 1990, 43, 205-218); constricción crónica (Bennett y Xie, *Pain* 1988, 33, 87-107); modelo de isquemia de médula espinal en rata (Hao y col., *Pain* 1991, 45, 175-185; y von Heijne y col., *Eur J Pain* 2001, 5, 1-10); y evitar lesiones nerviosas (Decosterd y Woolf, *Pain* 2000, 87, 149-158). Otros modelos animales de neuropatías que implican la activación del sistema inmune, y de neuropatías inducidas metabólica y químicamente incluyen crioneurolysis ciática (DeLeo y col., *Pain* 1994, 56, 9-16); neuritis inducida por zimosano (Chacur y co., *Pain* 2001, 94, 231-244); modelo de dolor inducido por gp120 de VIH (Herzberg y Sagen, *J Neuroimmunol* 2001, 116, 29-39); isquemia fotoquímica (Kupers y col., *Pain* 1998, 76(1-2), 45-59); anticuerpos dirigidos contra gangliósidos (Slart y col., *Pain* 1997, 69, 119-125); neuropatía estreptozocina (Fox y col., *Pain* 1999, 81, 307-316); mielinopatía inducida por DDI (Joseph y col., *Pain* 2004, 107, 147-158); dolor hiperalgésico del modelo en fase 2 de formalina (Dirig y Yaksy, *J Pharmacology Exper Ther* 1995, 275, 219-227); modelo de dolor inducido por vincristina (Aley y col., *Neuroscience* 1996, 73, 259-265); modelo de dolor inducido por paclitaxel (Cavaletti y col., *Exp Neurol* 1995, 133, 64-72); y modelo de dolor inducido por cisplatino (Authier y col., *Neurosci Lett* 2000, 25, 2576-2585).

25

[0172] Se puede evaluar también en ensayos clínicos la eficacia de los profármacos agonistas de GABA_B proporcionados por la presente divulgación para tratar diversos tipos de dolor neuropático usando, por ejemplo, procedimientos aleatorizados doble ciegos controlados por placebo. Se pueden determinar los criterios de valoración usados en los ensayos clínicos para el dolor neuropático usando criterios validados para el dolor neuropático tales como el Inventario Breve del Dolor, la Escala categórica, la Escala de Dolor de Gracely, la Escala Likert, las Escala del Dolor Neuropático, la Escala Numérica del Dolor, el Cuestionario sobre el Dolor de McGill de Forma Abreviada, la Escala Verbal del Dolor, la Escala Visual Analógica (EVA), la Escala EVA de Intensidad Dolorosa, y/o la Escala EVA de Alivio del Dolor.

35 **Dolor musculoesquelético**

[0173] Las dolencias musculoesqueléticas que producen sensibilidad anormal al contacto y a la presión y dolor musculoesquelético y espasmos musculares incluyen fibromialgia, dolores de cabeza tensionales, síndrome de dolor miofascial, dolor en la articulación facetaria, rotura de disco interno, disfunción somática, fracturas medulares, osteomielitis vertebral, polimialgia reumática, inestabilidad atlantoaxial, dolor en articulación atlantooccipital, fractura osteoporótica por compresión vertebral, enfermedad de Scheuermann, espondilosis, espondilolistesis, espinas en aposición, dolor de articulación sacroilíaca, fractura del sacro por tensión, coccigodinia, síndrome postlaminectomía y dolor mecánico en la parte inferior de la espalda o en el cuello (véase, *por ejemplo*, Meleger y Krivickas, *Neurol Clin* 2007, 25, 419-438.). En estas dolencias, los espasmos musculares están relacionados con factores locales que implican los grupos musculares afectado sin el tono creciente o reflejos característicos de la espasticidad. Músculos, tendones, ligamentos, discos intervertebrales, cartílago articular, y huesos pueden estar implicados en el dolor musculoesquelético. Los trastornos que pueden producir dolor en el cuello y en la parte posterior de la espalda incluyen, esguince muscular, esguince de ligamentos, dolor miofascial, fibromialgia, dolor de articulación facetaria, rotura de disco interno, disfunción somática, fractura medular, osteomielitis vertebral, y polimialgia reumática, inestabilidad atlantoaxial y dolor de articulación atlantooccipital (véase *por ejemplo*, Meleger y Krivickas, *Neurological Clinics* 2007, 25(2), 419-438).

[0174] Los estudios han demostrado que los agonistas de GABA_B pueden ser eficaces en el tratamiento del dolor y/o los espasmos musculares asociados con dolencias musculoesqueléticas periféricas. Baclofeno ha demostrado eficacia en el tratamiento de la migraña (Hering-Hanit, *Cephalgia* 1999, 19(6), 589-91; y Hering-Hanit y Gadoth, *Headache* 2000, 40(1), 48-51) y específicamente en dolores de tipo tensionales (Freitag, *CNS Drugs* 2003, 17(6), 373-81); y en dolor en la parte inferior de la espalda y radiculopatía (Slonimski y col., *Reg Anesth Pain Med* 2004, 29(3), 269-76; Dapas y col., *Spine* 1985, 10(4), 345-9; y Raphael y col., *BMC Musculoskeletal Disorders* 2002, 3(17).

60

[0175] Se puede evaluar la eficacia de los profármacos agonistas de GABA_B proporcionados por la presente divulgación para tratar uno o más tipos de dolor musculoesquelético en modelos animales de dolor neuropático y en ensayos clínicos. Kehl y col., dan a conocer un modelo animal de hiperplasia muscular que emplea la inyección intramuscular de carragenato como útil para evaluar los mecanismos y la gestión del dolor musculoesquelético (Kehl y col., *Pain* 2000, 85, 333-343).

65

[0176] El dolor en la parte inferior de la espalda se produce generalmente en la región lumbar de la espalda en la ubicación de las vértebras lumbares L-1-L5. El dolor en la parte inferior de la espalda puede estar producido por una torcedura, esguince, o espasmo de uno de los músculos, ligamentos, articulaciones facetales y/o articulaciones sacroilíacas en la espalda; esguince medular o sobrecompresión; o rotura de disco o bulto. El dolor en la parte inferior de la espalda puede reflejar también irritación nerviosa o muscular o lesiones óseas. La mayor parte de los dolores en la parte inferior de la espalda, aparecen tras lesión o trauma en la espalda, pero el dolor puede estar también producido por estados degenerativos tales como artritis o enfermedad discal, osteoporosis, u otras enfermedades óseas, infecciones víricas, irritación en las articulaciones y los discos, o anomalías congénitas en la espina. La obesidad, el tabaco, la ganancia de peso durante el embarazo, la tensión, un mal estado físico, posturas inapropiadas para la actividad que se está llevando a cabo, y una mala posición durante el sueño pueden contribuir también al dolor en la parte inferior de la espalda. Adicionalmente, el tejido cicatrizado creado cuando la espalda lesionada sana por sí misma no tiene la resistencia o la flexibilidad del tejido normal. La aparición de tejido cicatrizado procedente de diferentes lesiones debilita eventualmente la espalda y puede conducir a una lesión más grave. Ocasionalmente, el dolor en la parte inferior de la espalda puede indicar un problema médico más serio. Dolor acompañado por fiebre o pérdida del control del intestino o la vejiga, dolor cuando se tose, y debilidad progresiva en las piernas puede indicar un nervio pinzado u otra grave dolencia. Las personas con diabetes pueden tener fuertes dolores en la espalda o dolor radiante hacia las piernas relacionado con la neuropatía. El dolor en la parte inferior de la espalda puede estar producido por abultamiento de discos (por ejemplo, sobresaliendo, herniados, o rotura de discos), ciática, degeneración medular, estenosis medular, osteoporosis, osteoartritis, fracturas por compresión, irregularidades esqueléticas, fibromialgia, espondilólisis, y espondilolistesis. Las dolencias medulares menos comunes que pueden producir dolor en la parte inferior de la espalda incluyen espondilitis anquilosante, infecciones bacterianas, osteomielitis, tumores medulares, enfermedad de Paget, y enfermedad de Scheuermann. Los resultados clínicos sugieren que agonistas de GABA_B tales como baclofeno pueden ser eficaces en el tratamiento del dolor en la parte inferior de la espalda (Dapas y col., Spine 1985, 10(4), 345-9; y Raphael y col., BMC Musculoskeletal Disorders 2002, 3(17). Por ejemplo, dosis de baclofeno de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 80 mg/día han demostrado ser eficaces en el tratamiento de los dolores agudos en parte inferior de la espalda (Dapas y col., Spine 1985, 10(4), 345-9).

[0177] En algunas dolencias, los procedimientos de tratamiento del dolor en la parte inferior de la espalda proporcionados por la presente divulgación comprenden trastornos de tratamiento, dolencias, y/o síntomas asociados con dolor en la parte inferior de la espalda tales como espasmos musculares. Los síntomas de dolor en la parte inferior de la espalda pueden depender de la causa. Por ejemplo, los síntomas de desgarramiento en la espalda o de esguince en la espalda incluyen espasmos musculares, calambres, rigidez y dolores centrados en la espalda y las nalgas. Los síntomas de presión en la raíz de los nervios incluyen dolor de piernas, denominado también como ciática, y manifestaciones relacionadas con los nervios, tales como hormigueo, entumecimiento, o debilidad en una pierna o en el pie, en la parte inferior de la pierna, o en ambas piernas. Los síntomas de artritis en la médula espinal incluyen dolor y rigidez que son peores en la espalda y la cadera.

[0178] La fibromialgia es una dolencia caracterizada por fuertes molestias y dolor en los músculos, tendones y articulaciones en todo el cuerpo, pero especialmente a lo largo de la espina dorsal. El cuerpo es también sensible al tocarlo en zonas específicas denominadas como puntos sensibles o puntos gatillo. Otros síntomas de la fibromialgia incluyen alteraciones del sueño, depresión, cansancio diurno, dolores de cabeza, diarrea y estreñimiento alternantes, entumecimiento y hormigueo en las manos y los pies, sensación de debilidad, dificultades de memoria, y mareos. Aunque la etiología de la fibromialgia no es conocida, se cree que la tensión, los modelos desordenados del sueño, la producción anormal de sustancias químicas en el sistema nervioso relacionadas con el dolor y/o los bajos niveles de hormona del crecimiento contribuyen al comienzo de la fibromialgia.

[0179] La fibromialgia se produce usualmente en personas entre 20 y 60 años de edad y se estima que afecta a un 3,4% de mujeres y a un 0,5% de hombres. La incidencia de fibromialgia primaria juvenil en niñas en edad escolar se estima que es aproximadamente de 1,2%.

[0180] El tratamiento actual de la fibromialgia es sintomático, con la meta de aliviar el dolor, recuperar el sueño y mejorar la calidad de vida general. Algunos tratamientos no farmacológicos incluyen el ejercicio, educación, terapia conductual y terapia física. Entre los tratamientos farmacológicos se incluyen compuestos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de la serotonina, analgésicos, relajantes musculares, e inhibidores ACE. Existen evidencias que sugieren que los agonistas de GABA_B tales como baclofeno pueden ser útiles en la mejora de los síntomas de la fibromialgia (Taylor-Gjevre y Gjevre, Lupus 2005, 14(6), 486-8).

[0181] Puede evaluarse la eficacia de administrar compuestos proporcionados por la presente divulgación para el tratamiento de la fibromialgia usando modelos animales de fibromialgia y en resultados clínicos (véanse por ejemplo, Dooley y col., Publicaciones de Solicitudes de los Estados Unidos N^{os}. 2004/0180959 y 2004/0138305; Crofford y col., Arthritis & Rheumatism 2005, 52, 4, 1264-1273; Eaton, J Rehabilitation Research and Development 2003, 40(4), 41S-54S; Guay, Am J Geriatr Pharmacother 2005, 3, 274-287; Freynhagen y col., Pain 2005, 115, 254-263; Backonja y col., Clin Ther. 2003, 25, 81-104; Gidal y col., Am J Manag Care. 2006, 12, S269-S278; y Argoff, JAOA, 2002, Suppl. 3, 102(9), S21-S26). En particular, se han encontrado útiles modelos animales de dolor neuropático o estudios clínicamente relevantes de diferentes tipos de dolor neuropático en la evaluación de la

actividad terapéutica para tratar la fibromialgia, tal como se dan a conocer, por ejemplo, en Bennett y Xie, Pain 1988, 33, 87-107; Chaplan y col., J Neurosci. Meth. 1994, 53, 55-63; Fox y col., Pain 2003, 105, 355-362; Milligan y col., Brain Res. 2000, 861, 105-116; De Vry y col., Eur. J Pharmacol. 2004, 491, 137-148; y Polomano y col., Pain 2001, 94, 293-304.

5

Dosificación

[0182] La cantidad de un compuesto (1) que va a ser eficaz en el tratamiento de una enfermedad particular dada a conocer en la presente memoria descriptiva dependerá, al menos en parte, de la naturaleza de la enfermedad, y se puede determinar mediante técnicas clínicas normalizadas conocidas en la materia como se ha descrito anteriormente. Adicionalmente, se pueden emplear opcionalmente ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar los intervalos de dosificación óptimos. Se pueden determinar también los regímenes de dosificación y los intervalos de dosificación mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia. La cantidad de compuesto (1) administrada dependerá, entre otros factores, del sujeto que se está tratando, del peso del sujeto, de la gravedad de la enfermedad o del trastorno, de la manera de administración, y del juicio del médico prescriptor.

[0183] Se puede ajustar una dosis de compuesto (1) para proporcionar una cantidad molar equivalente o una dosis másica equivalente de *R*-baclofeno. Una dosis puede comprender múltiples formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación. Las dosis de *R*-baclofeno terapéuticamente eficaces son generalmente de aproximadamente 0,03 mg a aproximadamente 1 mg por kilogramo de peso corporal por día. En algunas realizaciones, una dosis diaria puede comprender una masa equivalente de *R*-baclofeno que varía desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, en algunas realizaciones, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg, en algunas realizaciones, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 60 mg, y en algunas realizaciones, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg. En algunas realizaciones, una dosis de compuesto (1) es menor que una dosis que produce sedación y deterioro moderados de la actividad motora en un paciente. Se pueden seleccionar la dosis de compuesto (1) y los intervalos de dosificación apropiados para mantener una concentración continua terapéuticamente eficaz de *R*-baclofeno en la sangre de un paciente, y en algunas realizaciones, sin exceder una concentración mínima adversa.

[0184] En algunas realizaciones, se pueden administrar formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación una vez por día, dos veces por día, y en algunas realizaciones, en intervalos mayores que una vez por día. Se puede proporcionar la dosificación sola o en combinación con otros fármacos y puede continuar tanto tiempo como se requiera para el tratamiento eficaz de la enfermedad. La dosificación incluye administrar una forma de dosificación a un mamífero, tal como a un ser humano, en un alimento o estado alimentado.

35

Terapia de combinación

[0185] Las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación pueden comprender además uno o más compuestos farmacéuticamente activos además del compuesto (1). Se pueden proporcionar dichos compuestos para tratar la misma enfermedad o una enfermedad diferente que la enfermedad que se está tratando con el compuesto (1).

[0186] En algunas realizaciones, se puede usar el compuesto (1) en combinación con al menos un agente terapéutico. En algunas realizaciones, se puede administrar el compuesto (1) a un paciente junto con otro compuesto para tratar trastornos del movimiento tales como espasticidad, trastornos digestivos tales como la enfermedad del reflujo gastroesofágico y emesis, o trastornos adictivos o de abuso tales como adicción o abuso de nicotina, adicción o abuso de alcohol, adicción o abuso de narcóticos, tos, dolor neuropático, o dolor musculoesquelético. En algunas realizaciones, el al menos un otro agente terapéutico puede ser un profármaco diferente de *R*-baclofeno. El compuesto (1) y el al menos otro agente terapéutico pueden actuar sumándose o, y en algunas realizaciones, de manera sinérgica. El al menos un agente terapéutico adicional puede estar incluido en la misma forma de dosificación que comprende el compuesto (1) o puede estar en una forma de dosificación separada. De acuerdo con esto, los procedimientos proporcionados por la presente divulgación pueden incluir adicionalmente, además de administrar el compuesto (1), administrar uno o más agentes terapéuticos eficaces para el tratamiento de la misma o diferente enfermedad que la enfermedad que se está tratando mediante el compuesto (1). Los procedimientos proporcionados por la presente divulgación incluyen, la administración del compuesto (1) y uno o más de diferentes agentes terapéuticos de tal manera que la administración combinada no inhibe la eficacia terapéutica del compuesto (1) y no produce efectos combinatorios adversos.

[0187] En algunas realizaciones, se pueden administrar formas de dosificación que comprenden el compuesto (1) al mismo tiempo que otro agente terapéutico, que puede ser parte de la misma forma de dosificación tal como, o en forma de dosificación diferente que la que comprende el compuesto (1). Se puede administrar el compuesto (1) antes o de manera posterior a la administración de otro agente terapéutico. En algunas realizaciones de la terapia de combinación, la terapia de combinación puede comprender alternar entre la administración del compuesto (1) y una composición que comprende otro agente terapéutico, por ejemplo, para minimizar los efectos adversos del fármaco asociados con un fármaco concreto. Cuando se administra el compuesto (1) al mismo tiempo que otro agente terapéutico que puede producir potencialmente un efecto adverso del fármaco que incluye, pero que no se limita a,

toxicidad, se puede administrar ventajosamente el otro agente terapéutico a una dosis que se encuentre por debajo del umbral al cual se estimula la reacción adversa del fármaco.

[0188] En algunas realizaciones, se pueden administrar formas de dosificación que comprenden el compuesto (1) con una o más sustancias para aumentar, modular y/o controlar la liberación, biodisponibilidad, eficacia terapéutica, potencia terapéutica, estabilidad y similares del compuesto (1). Por ejemplo, para aumentar la eficacia terapéutica del compuesto (1) o de un metabolito del mismo, *R*-baclofeno, se puede administrar simultáneamente el compuesto (1) con o una forma de dosificación que comprende el compuesto (1) puede comprender uno o más agentes activos para aumentar la absorción o la difusión del compuesto (1) o de *R*-baclofeno desde el tracto gastrointestinal a la circulación sistémica, o para inhibir la degradación del compuesto (1) o de *R*-baclofeno en la sangre de un paciente. En algunas realizaciones, se puede administrar simultáneamente una forma de dosificación que comprende el compuesto (1) con un agente activo que tenga efectos farmacológicos que aumenten la eficacia terapéutica del compuesto (1).

[0189] Adicionalmente, se pueden usar las formas de realización proporcionadas por la presente divulgación en combinación con otros fármacos que se sabe que por sí mismos producen espasticidad, enfermedad del reflujo gastroesofágico, adicción o abuso de narcóticos, adicción o abuso de alcohol, adicción o abuso de nicotina, emesis, tos, dolor neuropático, y/o dolor musculoesquelético como un efecto adverso, evitando o reduciendo por tanto la incidencia de dichos efectos adversos.

[0190] En algunas realizaciones, las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación se pueden administrar a un paciente para tratar un trastorno del movimiento tal como espasticidad en combinación con una terapia de otro agente terapéutico conocido o que se piensa que es eficaz en el tratamiento de un trastorno del movimiento tal como espasticidad. Los ejemplos de fármacos para tratar trastornos del movimiento tales como espasticidad y que se pueden administrar junto con el compuesto (1) incluyen levodopa, sedantes suaves tales como benzodiacepinas que incluyen alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, lorazepam, y oxazepam; relajantes musculares tales como baclofeno, fármacos anticolinérgicos tales como trihexifenidilo y difenhidramina; antipsicóticos tales como clorpromazina, flufenazina, haloperidol, loxapina, mesoridazina, molindona, perfenazina, pimozida, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina, aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, y ziprasidona; y antidepresivos tales como amitriptilina.

[0191] En algunas realizaciones, las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación se pueden administrar a un paciente para tratar un trastorno gastrointestinal tal como la enfermedad del reflujo gastroesofágico en combinación con una terapia u otro agente conocido o que se piensa que es eficaz para el tratamiento de trastornos gastrointestinales tales como la enfermedad del reflujo gastroesofágico. Los ejemplos de fármacos para tratar trastornos gastrointestinales tales como la enfermedad del reflujo gastroesofágico y que se pueden administrar junto con el compuesto (1) incluyen los inhibidores de H₂ tales como cimetidina, famotidina, nizatidina, y ranitidina; inhibidores de la bomba de protones tales como omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y exomeprazol; y procinéticos tales como cisaprida, betanecol, y metoclopramida.

[0192] En algunas realizaciones, las formas de realización proporcionadas por la presente divulgación se pueden administrar a un paciente para tratar la emesis en combinación con una terapia u otro agente terapéutico conocido o que se piensa que es eficaz en el tratamiento de la emesis. Los ejemplos de fármacos para el tratamiento de la emesis (náuseas y vómitos) y que se pueden administrar junto con el compuesto (1) incluyen benzaminas tales como metoclopramida; fenotiazinas tales como proclorperazina, perfenazina, clorpromazina, prometazina, y tietilperazina; butirofenonas tales como droperidol y haloperidol; antagonistas de la dopamina 2 tales como metoclopramida; antagonistas de 5-HT₃ tales como ondansetron, granisetron, dolasetron, palonosetron; antagonistas del receptor NK-1 tales como aprepitant, corticosteroides tales como dexametasona; antihistamínicos tales como difenhidramina e hidroxizina; cannabinoides tales como dronabinol; y benzodiacepinas, tales como lorazepam, midazolam, alprazolam, y olanzapina.

[0193] En algunas realizaciones, las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación se pueden administrar a un paciente para el tratamiento de la adicción o el abuso de alcohol en combinación con una terapia u otro agente terapéutico conocido o que se piensa que es eficaz en el tratamiento de la adicción o el abuso de alcohol. Los ejemplos de fármacos para el tratamiento de la adicción o el abuso de alcohol y que se pueden administrar junto con el compuesto (1) incluyen disulfiram, naltrexona, clonidina, metadona, 1-alfa-acetilmadol, buprenorfina, y bupropion.

[0194] En algunas realizaciones, las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación se pueden administrar a un paciente para el tratamiento de la adicción o el abuso de narcóticos en combinación con una terapia u otro agente terapéutico conocido o que se piensa que es eficaz en el tratamiento de la adicción o el abuso de narcóticos. Los ejemplos de fármacos para el tratamiento de la adicción o el abuso de narcóticos y que se pueden administrar junto con el compuesto (1) incluyen buprenorfina, tramadol, metadona, y naltrexona.

[0195] En algunas realizaciones, las formas de dosificación por la presente divulgación se pueden administrar a un paciente para el tratamiento de la adicción o el abuso de nicotina en combinación con una terapia u otro agente

terapéutico conocido o que se piensa que es eficaz en el tratamiento de la adicción o el abuso de nicotina. Los ejemplos de fármacos para el tratamiento de la adicción o el abuso de nicotina y que se pueden administrar junto con el compuesto (1) incluyen bupropion, clonidina, y nicotina.

5 **[0196]** En algunas realizaciones, las formas de dosificación por la presente divulgación se pueden administrar a un paciente para el tratamiento de la tos en combinación con una terapia u otro agente terapéutico conocido o que se piensa que es eficaz en el tratamiento de la tos y que se pueden administrar junto con el compuesto (1) incluyen dextrometorfano, guaifenesina, hidrocodona, benzonatato, difenhidramina, pseudoefedrina, acetaminofeno, y carbinoxamina.

10

[0197] En algunas realizaciones, las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación se pueden administrar a un paciente para el tratamiento del dolor neuropático en combinación con una terapia de otro agente terapéutico conocido o que se piensa que es eficaz en el tratamiento del dolor neuropático. Los ejemplos de fármacos útiles para el tratamiento del dolor incluyen analgésicos opiáceos tales como morfina, codeína, fentanilo, meperidina, metadona, propoxifeno, levorfanol, hidromorfona, oxicodona, oximorfona, tramadol y pentazocina; analgésicos no opiáceos tales como aspirina, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, y acetaminofeno; fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como aspirina, colina, trisalicilato de magnesio, diflunisal, salsalato, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenaco, etodolaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, meclofanamato, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, piroxicamo, sulindaco, y tometina; antiepilépticos tales como gabapentina, pregabalina, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, y topiramato; antidepresivos tales como duloxetina, amitriptilina, venlafaxina, nortriptilina, imipramina, y desipramina; anestésicos locales tales como lidocaína, y mexiletina; antagonistas del receptor NMDA tales como dextropetorfano, memantina, y ketamina; bloqueantes del canal de calcio de tipo N tales como ziconotida; moduladores del receptor 1 vaniloide tales como capsaicina; moduladores del receptor cannabinoide tales como sativex; antagonistas del receptor de la neuroquinina tales como lanepitant; otros analgésicos tales como neurotropina; y otros fármacos tales como desipramina, clonazepam, divalproex, oxcarbazepina, divalproex, butorfanol, valdecoxib, vicoprofeno, pentazocina, propoxifeno, fenoprofeno, piroxicamo, indometacina, hidroxizina, buprenorfina, benzocaína, clonidina, flurbiprofeno, meperidina, lacosamida, desvenlafaxina, y bicifadina.

30 **[0198]** En algunas realizaciones, se selecciona un fármaco útil para el tratamiento del dolor neuropático entre propoxifeno, meperidina, hidromorfona, hidrocodona, morfina, codeína, 2-piridinol-1-alcohol, eliprodil, ifenprodil, rofecoxib, celecoxib, ácido salicílico, diclofenaco, piroxicamo, indometacina, ibuprofeno, naproxeno, gabapentina, carbamazepina, pregabalina, topiramato, ácido valproico, sumatriptano, elitriptan, rizatriptano, zolmitriptano, naratriptano, flexeril, carisoprodol, robaxisal, norgesic, dantrium, diazepam, clordiazepóxido, alprazolam, lorazepam, acetaminofeno, óxido nitroso, halotano, lidocaína, etidocaína, ropivacaína, cloroprocaina, sarapin, bupivacaína, capsaicina, desipramina, amitriptilina, doxepina, perfenazina, protriptilina, tranilcipromina, baclofeno, clonidina, mexelitina, difenhidramina, hidroxizina, cafeína, prednisona, metil-prednisona, decadron, sertralina, paroxetina, fluoxetina, tramadol, levodopa, dextrometorfano, antagonistas de la sustancia P, y toxina botulínica.

40 **[0199]** En algunas realizaciones, se puede seleccionar un fármaco útil para el tratamiento del dolor neuropático entre un agonista parcial del receptor de la nicotina y un agente analgésico tal como el dado a conocer por Coe y col., Publicación de la Solicitud de los Estados Unidos N° 2003/0133951; un 1-aril-3-azabicyclo[3.1.0] hexano como el dado a conocer por Lippa y col., Publicación de Solicitud de los Estados Unidos N° 2007/00892939; y un compuesto de nitro(ciano)vinilpiperazina como el dado a conocer por Sun y Tafesse, Publicación de Solicitud de los Estados Unidos N° 2007/0032500.

[0200] Las terapias no farmacológicas para el tratamiento del dolor neuropático incluyen estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, estimulación nerviosa eléctrica percutánea, y acupuntura.

50 **[0201]** En algunas realizaciones, las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación se pueden administrar a un paciente para el tratamiento de la fibromialgia en combinación con una terapia u otro agente terapéutico conocido o que se piensa que es eficaz en el tratamiento de la fibromialgia, o en algunas realizaciones, una enfermedad, trastorno, o dolencia asociada con fibromialgia. Se puede adoptar la terapia de fármacos para la fibromialgia a la gravedad y frecuencia de los episodios de fibromialgia. Para episodios ocasionales, puede estar indicado un tratamiento agudo. Para episodios de fibromialgia que se producen dos o más veces por mes, o cuando los ataques afectan en gran manera la vida diaria del paciente, puede ser apropiada una terapia crónica sobre una base en curso.

60 **[0202]** Los tratamientos de la fibromialgia reducen la frecuencia de episodios e incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), bloqueantes beta adrenérgicos, bloqueantes del canal de calcio, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, anticonvulsivos, antagonistas del receptor NMDA, agonistas de la dopamina, antagonistas selectivos del receptor 5-HT₃, opiáceos, relajantes musculares, hipnóticos sedantes, y otras terapias. Los ejemplos de agentes NSAID útiles para tratar la fibromialgia incluyen aspirina, ibuprofeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, ácido mefenámico, y naproxeno. Los ejemplos de bloqueantes beta adrenérgicos útiles para tratar la fibromialgia incluyen acebutolol, atenolol, imilol, metoprolol, nadolol, pindolol, propranolol, y timolol. Los ejemplos de bloqueantes del canal de calcio útiles para tratar la

65

fibromialgia incluyen amlodipina, diltiazem, dotarizina, felodipina, flunarizina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, y verapamil. Los ejemplos de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina útiles para tratar la fibromialgia incluyen fluoxetina, metisergida, nefazodona, paroxetina, sertralina, citalopram, y venlafaxina. Los ejemplos de otros antidepresivos útiles para tratar la fibromialgia incluyen bupropion, nefazodona, norepinefrina, venlafaxina, duloxetina, y trazodona. Los ejemplos de anticonvulsivos (antiepilépticos) útiles para tratar la fibromialgia incluyen divalproex de sodio, felbamato, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato, valproato, y zonisamida. Los ejemplos de antagonistas del receptor NMDA útiles para el tratamiento de la fibromialgia incluyen dextrometorfano, magnesio, y ketamina. Los ejemplos de agonistas de la dopamina útiles para el tratamiento de la fibromialgia incluyen α -dihidroergocriptina. Los ejemplos de opiáceos útiles para evitar la fibromialgia son tramadol, oxycodona, y metadona. Un ejemplo de un relajante muscular útil para el tratamiento de la fibromialgia es ciclobenzaprina. Los ejemplos de terapias útiles para el tratamiento de la fibromialgia incluyen ejercicio, interferón, hormona del crecimiento, terapia hormonal, dieta baja en grasas animales y elevada en fibra, y terapias complementarias tales como asesoramiento/psicoterapia, entrenamiento de relajación, relajación muscular progresiva, imágenes guiadas, respiración diafragmática, bioretroalimentación, acupuntura, y terapia física y de masajes.

[0203] Los tratamientos de fibromialgia aguda pretendidos para eliminar o reducir la gravedad del dolor muscular/esquelético y cualquier síntoma asociado incluyen agonistas del receptor de la serotonina, tales como triptanos (agonistas de 5-hidroxitriptófano (5-HT)), por ejemplo almotriptano, eletriptano, frovatriptano, naratriptano, rizatriptano, sumatriptano, y zolmitriptano; compuestos basados en ergotamina, tales como dihidroergotamina y ergotamina; antieméticos tales como metoclopramida y proclorperazina; y compuestos que proporcionan efectos analgésicos.

[0204] Otros ejemplos de fármacos útiles en el tratamiento de la fibromialgia incluyen acetaminofeno-aspirina, cafeína, ciproheptadina, metisergida, ácido valproico, agentes NSAID tales como diclofenaco, flurbiprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, ibuprofeno, indometacina, meclufenamato, y naproxeno de sodio; opiáceos tales como codeína, meperidina, y oxycodona; y glucocorticoides tales como dexametasona, prednisona, y metilprednisolona.

[0205] En algunas realizaciones, las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación se pueden administrar a un paciente para el tratamiento del dolor musculoesquelético en combinación con una terapia u otro agente terapéutico conocido o que se piensa que es eficaz en el tratamiento del dolor musculoesquelético. Los ejemplos de fármacos útiles para el tratamiento del dolor musculoesquelético incluyen ciclobenzaprina, dantroleno, metocarbamol, orfenadrina, tizanidrina, metaxalona, carisoprodol, clorfenesina, clorzoxazona, alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flunitrazepam, lorazepam, medazepam, midazolam, oxazepam, prazepam, triazolam, temazepam, y toxina botulínica. En algunas realizaciones, cualquiera de los fármacos útiles para el tratamiento del dolor neuropático se puede administrar simultáneamente con un profármaco de un agonista de GABA_B para el tratamiento del dolor musculoesquelético.

[0206] En algunas realizaciones, las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación se pueden administrar a un paciente para el tratamiento del dolor en la parte inferior de la espalda en combinación con una terapia u otro agente terapéutico conocido o que se piensa que es eficaz en el tratamiento del dolor en la parte inferior de la espalda. Los ejemplos de fármacos útiles para el tratamiento del dolor en la parte inferior de la espalda incluyen agentes NSAID tales como aspirina, naproxeno, e ibuprofeno; anticonvulsivos, antidepresivos tales como amitriptilina y desipramina; y opiáceos tales como codeína, oxycodona, hidrocodona, y morfina. En algunas realizaciones, cualquiera de los fármacos útiles para el tratamiento del dolor neuropático se puede administrar simultáneamente con un profármaco de un agonista de GABA_B para el tratamiento del dolor en la parte inferior de la espalda. Las terapias para el dolor en la parte inferior de la espalda incluyen el uso de compresas frías y calientes, reposo en la cama, ejercicio, manipulación en la médula espinal, acupuntura, bioretroalimentación, terapia de intervención, tracción, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, ultrasonidos, vertebroplastia, cifoplastia, disectomía, foraminotomía, terapia electrotérmica intradiscal, nucleoplastia, lesiones por radiofrecuencia, fusión espinal, y laminectomía espinal.

[0207] En algunas realizaciones, las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación se pueden administrar a un paciente para el tratamiento del dolor en la parte inferior de la espalda en combinación con una terapia u otro agente terapéutico para el tratamiento de los espasmos musculares, por ejemplo, los espasmos musculares asociados con dolor en la parte inferior de la espalda, tal como relajantes musculares. Los ejemplos de fármacos útiles como relajantes musculares para el tratamiento de los espasmos musculares incluyen baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, diazepam, metaxalona, metocarbamol, orfenadrina, y tizanidina.

60 **Ejemplos**

[0208] Los siguientes ejemplos describen en detalle la preparación de formas de dosificación orales de liberación continua que comprenden el compuesto (1), los procedimientos de evaluación de las propiedades de dichas formas de dosificación, y los procedimientos para usar dichas formas de dosificación. Será evidente para los expertos en la materia que se pueden llevar a cabo muchas modificaciones tanto en los materiales como en los procedimientos.

[0209] En los siguientes ejemplos, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no está definida una abreviatura, se aplica el significado generalmente aceptado.

g =	gramo
h =	hora
kg =	kilogramo
kp =	kilopondio
l =	litro
LC/MS =	cromatografía líquida/espectrometría de masas
mg =	miligramo
min =	minuto
ml =	mililitro
mm =	milímetro
mM =	milimolar
nm =	nanómetro
rpm =	revoluciones por minuto
µl =	microlitro
% p	% en peso

5 Ejemplo de Referencia 1

Cápsulas de liberación controlada

- [0210]** Se prepararon partículas de liberación controlada que comprendían el profármaco (1) de *R*-baclofeno revistiendo núcleos que comprendían el profármaco (1) de *R*-baclofeno con un revestimiento de liberación independiente del pH. Se añadieron esferas de azúcar de malla 20/25 (esferas de azúcar NF, Paulaur, Cranbury, NJ) a una cubeta de revestimiento de lecho fluido y se calentaron a 29-31°C. Se preparó una formulación de revestimiento disolviendo el profármaco (1) de *R*-baclofeno (1) y el aglutinante (Plasdone® K29/32 Povidone, USP/NF, ISP Corporation) en 409 g de una mezcla 50:50 de alcohol isopropílico y acetona. Se pulverizó la formulación de revestimiento sobre las esferas de azúcar manteniendo la temperatura de salida a 29-31°C para formar los núcleos. En la Tabla 1 se proporcionan las cantidades de los componentes que forman los núcleos.

Tabla 1: Composición de los núcleos.

Componente	Cantidad/Cápsula (mg)	% de la composición (p/p)	Categoría del ingrediente
Compuesto (1)	2,00	2,64	Sustancia fármaco
Esfera de azúcar 20/25/ NF	73,65	97,21	Núcleo inerte
Plasdone® K29/32 Povidona USP/NF	0,11	0,15	Aglutinante
Alcohol isopropílico, USP	-	-	Disolvente
Acetona, NF	-	-	Disolvente
Total	75,76	100,00	-

- [0211]** Se prepararon partículas revistiendo los núcleos de liberación inmediata con un polímero de liberación independiente del pH. Se revistieron los núcleos mediante pulverización con una mezcla que comprendía 9,7 g de copolímero de ácido amonioalquil metacrílico de tipo A (Eudragit® RL 100, Rohm Pharma) y se disolvieron 0,3 g de monoestearato de glicerilo en 125 g de una mezcla 60:40 de alcohol isopropílico y acetona.

- [0212]** Las partículas de liberación controlada, revestidas con el polímero de liberación independiente del pH, se introdujeron a continuación en cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de tamaño n° 0 en una cantidad para proporcionar 10 mg del compuesto (1), equivalente a 5,35 mg de *R*-baclofeno. Las partículas CR se introdujeron a continuación en cápsulas de HPMC, en la **Tabla 2** se proporcionan las cantidades relativas de los componentes que forman las cápsulas de liberación controlada.

30

Tabla 2: Composición de las cápsulas de liberación controlada

	Cantidad/Cápsula (mg)	% de la composición (p/p)	Categoría del ingrediente
Núcleos / Compuesto (1)	353,16	82,64	Perlas revestidas de sustancia fármaco
Copolímero de metacrilato de amonioalquilo de tipo A (Eudragit® RL 100), USP, NF	71,97	16,84	Polímero controlador de la liberación independiente del pH
Monoestearato de glicerilo, USP, NF	2,22	0,52	Agente antiestático
Carcasa de cápsula de HPMC blanca, opaca de tamaño n° 0	-	-	Carcasa de cápsula
Total	427,35	100,00	-

Ejemplo de referencia 2**Forma de dosificación de comprimido de liberación continua (SR1)**

- 5 **[0213]** Se prepararon comprimidos de liberación continua que comprenden el compuesto (1) y óxido de poli(etileno) de acuerdo con el siguiente procedimiento basado en un tamaño de lote de 150 g.
- 10 **[0214]** Se pesaron el compuesto (1), óxido de poli(etileno) (Polyox® WSR-N750, Dow Chemical Co.) (60 g), y celulosa microcristalina (Avicel® PH200, FMC Biopolymer) (53,25 g), hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel®-E4M, Dow Chemical Co.) (30 g), se cribaron a través de una criba de una malla de acero inoxidable del n° 20, y se mezclaron en una mezcladora en V (2 cuartos, Modelo MB-1, Globe Pharma, New Brunswick, NJ) durante 5 minutos.
- 15 **[0215]** Se descargó la mezcla y se granuló en húmedo a una cizalladura elevada usando un Mezclador/Granulador KG-5 con una cubeta de 1 l (Key International, Englishtown, NJ). Se llevó a cabo la granulación en húmedo usando 15 ml de agua, una dimensión de la tubería de 1 mm, una velocidad impulsora de 250 rpm, y una velocidad de picado de 1500 rpm.
- 20 **[0216]** El granulado se molió en húmedo y se secó a continuación en un en un granulador / secador de Lecho Fluido Modelo 0002 (Fluid Air, Aurora, IL) usando una entrada de 25 SCFM, una temperatura del aire de entrada de 45°C, una temperatura del aire de salida menor de 30°C, una presión del filtro de 200-900 mm de H₂O (1961-8825 Pa), la pérdida de peso objetivo en el secado fue menor de aproximadamente 3%.
- 25 **[0217]** Se pasó el producto seco a través de un molino Comil Modelo U5 (Quadro Engineering, Inc., Millburn, NJ) usando una criba de Tipo Rallador de 0,079 pulgadas (0,20 cm) (N° de ID 7L079G03123-(2007)0503) y un acabado superficial de acero inoxidable, con abrasivo de tamaño de partícula 150 (Ra 1,06), a una velocidad de funcionamiento de 2500 rpm para obtener el material molido para compresión adicional.
- 30 **[0218]** Se pesó estearato de magnesio (0,75 g) y se pasó a través de una criba de malla n° 40. Se añadieron el material molido y el estearato de magnesio a la mezcladora en V y se mezclaron durante 5 minutos a 25 rpm.
- [0219]** Se descargó el material mezclado y se comprimió para formar comprimidos que tenían un peso total de 250 mg y una carga de 10 mg (4% en peso) del compuesto (1). Se equipó una estación 10, Mini Press-IIBD (Globe Pharma, New Brunswick, NJ) con golpes de émbolo superior e inferior concéntricos normalizados a un diámetro de 5/16 de pulgada (0,79 cm) y se usó una matriz de acero perforada recta de 5/16 de pulgada (0,79 cm) (DI) X 1,875 de DE para comprimir los comprimidos. Los comprimidos tuvieron una dureza promedio final de aproximadamente 6 kp a aproximadamente 9 kp (59 a 88 Newtons).
- 35 **[0220]** Los comprimidos preparados de acuerdo con el procedimiento anterior presentaron una dureza promedio de $7,1 \pm 0,7$ kp, una densidad en volumen de 0,321 g/ml, una densidad aparente compactada por percusión de 0,422 g/ml, y un índice de compresibilidad del 24%.
- 40 **[0221]** En la Tabla 3 se proporciona la cantidad de los componentes en los comprimidos de liberación continua (SAR1) que comprenden 10 mg del profármaco de *R*-baclofeno y óxido de poli(etileno).
- 45

Tabla 3. Composición de los comprimidos de liberación continua SR1

Ingrediente	Fuente	Cantidad (mg/comprimido)	Composición (% en peso)	Categoría del ingrediente
Compuesto (1)	XenoPort (Santa Clara, CA)	10,0	4,0	Profármaco
Óxido de poli(etileno)	Union Carbide (Danbury, CT)	100,0	40,0	Polímero de control de la liberación independiente del pH
Celulosa microcristalina (PA)	FMC Corp. (Filadelfia,	88,8	35,5	Material de la matriz
Hidroxipropilmetil-celulosa	Dow Chemical	50,0	20,0	Agente aglutinante
Estearato de magnesio, NF	Mallinckrodt (phillipsburg, NJ)	1,2	0,5	Lubricante
Total		250,0	100	

Ejemplo de referencia 3**Forma de dosificación de contenido de liberación continua (SR2)**

5 [0222] Se prepararon comprimidos de liberación continua que comprendían el compuesto (1) y acetato ftalato de polivinilo (SR2) de acuerdo con el siguiente procedimiento basado en un tamaño de lote de 150 g.

[0223] Se pesaron el compuesto (1) (6 g), celulosa microcristalina (Avicel® PH200, FMC Biopolymer) (75,75 g), e hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel® E4M, Dow Chemical Co.) (37,5 g), se cribaron a través de una criba con
10 una malla de acero inoxidable n° 20, y se mezclaron en una mezcladora en V (2 cuartos, Modelo MB-1, Globepharma, New Brunswick, NJ) durante 5 minutos.

[0224] Se descargó la mezcladora y se granuló en húmedo a una cizalladura elevada usando un mezclador/Granulador KG-5 con una cubeta de 1 l (Key International, Englishtown, NJ). Se llevó a cabo la
15 granulación en húmedo usando 100 ml de agua, una dimensión de la tubería de 1 mm, una velocidad impulsora de 250 rpm, y una velocidad de picado de 1500 rpm.

[0225] El granulado húmedo se secó a continuación en un granulador/secador de Lecho Fluido Modelo 0002 (Fluid Air, Aurora, IL) usando una entrada de 25 SCFM, una temperatura de entrada del aire de 45°C, una
20 temperatura de salida del aire de menos de 30°C, y una presión del filtro de 200-900 mm de H₂O. La pérdida de peso objetivo fue menor de aproximadamente 3%.

[0226] Se pasó el producto seco a través de un molino Comil Modelo U5 (Quadro Engineering, Inc., Millburn, NJ) usando una criba de Tipo Rallador de 0,079 pulgadas (0,20 cm) (N° de ID 7L079G03123-(2007)0503) y un
25 acabado superficial de acero inoxidable, con abrasivo de tamaño de partícula 150 (Ra 1,06), a una velocidad de funcionamiento de 2500 rpm para obtener el material molido para compresión adicional.

[0227] Se devolvió el granulado al mezclador/Granulador KG-5 y se revistió con una mezcla que comprendía acetato ftalato de polivinilo y excipientes añadiendo una disolución acuosa de acetato ftalato de polivinilo
30 (Sureteric®, Colorcon, West Point, PA) (30 g) a 2,4 ml/min mezclando a la vez a una velocidad de impulsión de 250 rpm y a una velocidad de picado de 1500 rpm.

[0228] Se pesó estearato de magnesio (10,75 g) (Hyqual® de origen vegetal) y se pasó a través de una criba con una malla de n° 40. Se añadieron el material molido y el estearato de magnesio a la mezcladora en V y se
35 mezclaron durante 5 minutos a 25 rpm.

[0229] Se descargó el material mezclado y se comprimió para formar comprimidos que tenían un peso total de 250 mg y una carga del compuesto 1 de 10 mg (4% en peso). Se equipó una estación 10, Mini Press-IIBD (Globe
40 Pharma, New Brunswick, NJ) con golpes de émbolo superior e inferior concéntricos según IPT a un diámetro de 5/16 de pulgada (0,79 cm) y se usó una matriz de acero perforada recta de 5/16 de pulgada (0,79 cm) (DI) X 1,8875 de DE para comprimir los comprimidos. Los comprimidos tuvieron una dureza promedio final de aproximadamente 6 kp a aproximadamente 9 kp (59 a 88 Newtons).

[0230] Los comprimidos preparados de acuerdo con el procedimiento anterior presentaron una dureza
45 promedio de $7,1 \pm 0,7$ kp, una densidad en volumen de 0,321 g/ml, una densidad aparente compactada por percusión de 0,422 g/ml, y un índice de compresibilidad del 24%.

[0231] En la Tabla 4 se proporciona la cantidad de los componentes en los comprimidos de liberación continua (SR2) que comprenden 10 mg del compuesto (1) y acetato ftalato de polivinilo.
50

Tabla 4. Composición de los comprimidos de liberación continua SR2

Ingrediente	Fuente	Cantidad (mg/comprimido)	Composición (% en peso)	Categoría del ingrediente
Compuesto (1)	XenoPort (Santa Clara, CA)	10,00	4,0	Profármaco
Sureteric® (acetato ftalato de polivinilo)	Colorcon (West Point, PA)	50,00	20,0	Polímero de control de la liberación dependiente del pH
Celulosa microcristalina	FMC Corp. (Filadelfia, PA)	126,25	50,5	Material de la matriz
Hidroxipropilmetilcelulosa	Dow Chemical	62,5	25,0	Agente aglutinante
Estearato de magnesio	Mallinckrodt (Phillipsburg, NJ)	1,25	0,5	Lubricante
Total		250,0	100,0	

Ejemplo 4**Forma de dosificación de liberación continua (SR3)**

- 5 [0232] Se prepararon comprimidos de liberación continua que comprendían el compuesto (1) y un polímero de metacrilato de amonioalquilo (SR3) con un tamaño de lote de 300 g usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 y sustituyendo Sureteric® con Eudragit® RL 30D, y sustituyendo Methocel® E4M por Methocel® K4M. Se usaron las siguientes cantidades de los componentes para preparar un lote de 300 g: 12,0 g del compuesto (1), 128,7 g de celulosa microcristalina (Avicel® PH200), 106,5 g de hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel® K4M), 51,3 g de copolímero de metacrilato de amonioalquilo (Eudragit® RL 30D), y 1,5 g de estearato de magnesio (Hyqual® de origen vegetal). En la Tabla 5 se proporciona la cantidad de los componentes en comprimidos de liberación continua (SR3) que comprende 10 mg del compuesto (1) y un polímero de metacrilato de amonioalquilo.

Tabla 5 Composición de los comprimidos de liberación continua SR3.

Ingrediente	Fuente	Cantidad (mg/comprimido)	Composición (% en peso)	Categoría del ingrediente
Compuesto (1) CA)	XenoPort (Santa Clara, CA)	10,00	4,0	Profármaco
Copolímero de metacrilato de amonioalquilo Eudragit® RL 30D	Degussa 42.75		17,1	Polímero de control de la liberación independiente del pH, fluido de granulación
Celulosa microcristalina	FMC Corp. (Filadelfia, PA)	107,25	42,9	Material de la matriz
Hidroxipropilmetilcelulosa	Dow Chemical	88,75	35,5	Agente aglutinante
Estearato de magnesio	Mallinckrodt (Phillipsburg, NJ)	1,25	0,5	Lubricante
Total		250,00	100,0	

15

Ejemplo 5**Perfiles de disolución *in vitro* de formas de dosificación**

- 20 [0233] Se determinaron los perfiles de disolución *in vitro* de las formas de dosificación preparadas de acuerdo con los Ejemplos 1-4 de acuerdo con el Procedimiento 2 de la USP (Tipo II, procedimiento de la paleta) usando un modelo de baño Evolution 4300-7 Vessel USP II (Distek Inc., New Brunswick, NJ). Se colocaron las formas de dosificación en un recipiente de disolución que contenía 500 ml de tampón de fosfato monobásico 10 mM (KH₂PO₄) a pH 7,4, 37°C. Se agitó el medio de disolución a 75 rpm (USP, Tipo II). Se retiraron las muestras a intervalos de hasta 20 horas y se determinó el contenido del compuesto (1) en disolución mediante HPLC en fase inversa usando una columna c 18 y una fase móvil isocrática de tampón fosfato/acetónitrilo/agua con detección por fotodiodos a 210 nm. En la FIG. 1 se muestra un perfil de disolución *in vitro* para cápsulas de liberación controlada preparado de acuerdo con el Ejemplo 1. Se muestran en las FIGS. 2-4, respectivamente, y en la Tabla 6, perfiles de disolución *in vitro* para formas de dosificación de comprimidos de liberación continua.

30

Tabla 6. Perfiles de disolución para las formas de dosificación de comprimidos de liberación continua

Tiempo (h)	Cantidad disuelta de la forma de dosificación SR1 (%)	Cantidad disuelta de la forma de dosificación SR2 (%)	Cantidad disuelta de la forma de dosificación SR3 (%)
0,5	7 (5,1) [§]	89 (1,9)	4 (23,0)
1	12 (3,6)	96 (2,8)	6 (20,2)
2	22 (4,3)	97 (1,9)	9 (16,5)
4	41 (4,1)	98 (1,1)	14 (11,1)
6	57 (3,7)	99 (1,0)	18 (9,1)
8	69 (4,4)	99 (1,1)	22 (8,3)
12	86 (1,5)	99 (1,0)	31 (9,5)
24	93 (2,3)	100 (1,2)	43 (12,6)

§ Los números representan el promedio y en paréntesis, la DE en %

Ejemplo 6**35 Farmacocinética de R-baclofeno en perros**

- [0234] Las formas de dosificación que comprendían el compuesto (1) se administraron mediante sonda oral a grupo de cuatro perros Beagle machos adultos (peso aproximado 8 kg) a una dosis de 10 mg de compuesto (1). Se

dejaron los perros en ayunas durante la noche antes del estudio y durante 4 horas después de la dosificación. Se obtuvieron muestras de sangre (1 ml) mediante la vena femoral a intervalos de 24 horas después de la dosificación oral. Se inactivó rápidamente la sangre usando acetonitrilo con ácido fórmico al 1% y a continuación se congeló a -20°C hasta que se analizó.

5 **[0235]** Se determinó la concentración de *R*-baclofeno en sangre completa inactivada rápidamente usando un instrumento API 2000 LC/MS/MS equipado con una bomba binaria Shimadzu y un autoinyector Leap CTC. Se usó una columna Phenomenex Hydro-RP 4,6 X 50 mm funcionando a temperatura ambiente. Las fases móviles fueron (A) agua con ácido fórmico al 0,1%, y (B) acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%. La condición del gradiente fue: 5% de B durante 0,5 min, a continuación hasta 95% de en 1,8 min; mantenido a continuación a 95% de B durante 1,2 min. A continuación se hizo volver la fase móvil a 5% de B durante 2 min. Se usó una fuente TurbolonSpray en el API 2000. Se llevó a cabo el análisis en modo de ion positivo y se usó una transición MRM de *m/z* 214/151 en el análisis de *R*-baclofeno. Se inyectaron diez (10) µl de la muestra de sangre. Se integraron los picos usando el Software Analyst™ (Agilent Technologies) para proporcionar la concentración de *R*-baclofeno en la muestra de sangre.

10 **[0236]** En la FIG. 5 se muestran los perfiles farmacocinéticos de las formas de dosificación oral de liberación continua preparadas de acuerdo con los Ejemplos 1-4 a una dosis de 10 mg del compuesto (1) tras la administración oral a perros. En la Tabla 7 se proporcionan los correspondientes parámetros farmacocinéticos. Se determinó la biodisponibilidad de cada formulación con respecto a 10 mg-eq/kg de *R*-baclofeno administrado por vía intravenosa ($AUC_{inf} = 1,98 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$).

Tabla 7. Farmacocinética de *R*-baclofeno tras la administración oral de las formas de dosificación oral de liberación continua a perros en ayunas a una dosis de 10 mg de compuesto (1)

Formulación	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	C_{12h} (ng/ml)	C_{max}/C_{12h}	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{(0-T_{ult})}$ (ng·h/ml)	$AUC_{(0-inf)}$ (ng·h/ml)	F_{po} en %
CR	41 (9)	5,0 (2,6)	15	2,7	4,5 (0,5)	340 (50)	408 (20)	42 (8)
SR1	119 (26)	3,0 (2,0)	23	5,2	3,6 (1,0)	836 (157)	882 (194)	91 (6)
SR1	100 (2)	3,5 (1,0)	19	5,3	4,6 (1,7)	760 (115)	852 (159)	90 (11)
SR2	(116)	4,3 (2,9)	36	4,6	4,1 (0,6)	1080 (155)	1110 (115)	100 (0)
SR3	48 (26)	4,0 (2,8)	14	3,4	8,1 (4,4)	359 (126)	483 (168)	55 (24)
SR3	29 (5)	8,5 (7,9)	13	2,2	7,4 (0,2)	360 (153)	554 (136)	42 (15)

25 **Ejemplo de referencia 7**

Farmacocinética de *R*-baclofeno en pacientes humanos tras la administración de cápsulas CR que comprenden el compuesto (1)

30 **[0237]** Se determinó la farmacocinética de *R*-baclofeno en pacientes humanos sanos tras la administración oral de cápsulas CR que comprendían el compuesto (1).

35 **[0238]** Se aleatorizaron pacientes humanos en ayunas para recibir dosis orales individuales de cápsulas CR o el correspondiente placebo de una manera doble ciego. El estudio investigó 6 niveles de dosis del compuesto (1), 10, 20, 30, 40, 60, y 80 mg, en cápsulas, comprendiendo cada cápsula partículas de liberación controlada y comprendiendo 10 mg del compuesto (1). Se alistaron secuencialmente seis (6) grupos de 10 sujetos (10 sujetos por nivel de dosis). Ocho sujetos en cada grupo recibieron cápsulas CR y dos recibieron placebo.

40 **[0239]** Se recogieron muestras de sangre de los pacientes antes de la dosificación y a 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 18, 24, 30, y 36 horas después de la dosificación para todos los tratamientos. Se inactivaron rápidamente alícuotas de muestras de sangre con metanol para evitar la hidrólisis adicional del compuesto (1). Se almacenaron las alícuotas de las muestras de sangre en un congelador a -70°C. Se analizaron las alícuotas de las muestras de sangre para *R*-baclofeno y el compuesto (1), en sobrenadante de sangre completa usando procedimientos de LC-MS/MS sensibles y específicos.

45 **[0240]** Se analizaron los datos de concentración de *R*-baclofeno y el compuesto (1) en sangre mediante procedimientos no compartimentales usando el Software WinNonlin™ versión 4.1 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA). Se representaron gráficamente los datos de concentración y los parámetros farmacocinéticos usando SigmaPlot™ versión 9.0 (Systat Software Inc., Point Richmond, CA). Se usaron puntos temporales reales para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos. Se obtuvieron la concentración máxima (C_{max}) y el tiempo a C_{max} (T_{max}) mediante observación. Se determinó la semivida aparente de eliminación ($T_{1/2}$) mediante regresión lineal de tres o más datos puntuales transformados con el logaritmo en la fase terminal. Se determinó el área bajo la curva de concentración frente al tiempo (AUC) mediante el procedimiento usando los datos de concentración sobre el intervalo de dosificación. Se calculó el valor del AUC extrapolado hasta el infinito (AUC_{inf}) como:

$$AUC_{inf} = AUC_{(0-t_{ult})} + C_{ult}/\lambda_z$$

Donde t_{ult} es el tiempo de la última concentración cuantificable (C_{ult}) y λ_z es la constante de velocidad de la fase aparente de eliminación terminal. Usando los datos de las dosis 10, 20, 30, 40, 60, y 80 mg, se ajustaron los modelos de regresión lineal para AUC_{inf} frente a la dosis y para C_{max} frente a la dosis usando SASTM versión 9.1 para Windows (SAS Institute, Cary, NC). En ambos modelos, se parametrizó el efecto de la dosis usando coeficientes polinómicos ortogonales para valores desigualmente separados.

[0241] En las Figuras 6-9 se muestran la concentración en sangre y los parámetros farmacocinéticos de *R*-baclofeno y el profármaco (1) de *R*-baclofeno tras la administración oral de cápsulas CR a pacientes humanos sanos, mientras que en la Tabla 8 se proporciona un resumen de los parámetros farmacocinéticos de diferentes dosis del profármaco (1) de *R*-baclofeno.

Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos de *R*-baclofeno tras la administración oral de cápsulas CR a dosis de 10 mg (1 de 10 mg), 20 mg (2 de 10 mg), 30 mg (3 de 10 mg), 40 mg (4 de 10 mg), 60 mg (6 de 10 mg), y 80 mg (8 de 10 mg) del compuesto (1) a perros en ayunas

Dosis del compuesto (1) (mg)	C_{max} (ng/ml)	$C_{max}/dosis$ (ng/ml-mg)	C_{max}/C_{12}	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (ng-h/ml)	$AUC_{inf}/dosis$ (ng-h/ml)	F_{rel} en %
10	23 (10)	2,27	2,6	(3,8)	10,3 (3,6)	243 (66)	24	31 (7)
20	35 (17)	1,74	2,7	(1,1)	9,6 (1,7)	338 (83)	17	33 (10)
30	63 (19)	2,09	2,3	(0,9)	9,3 (2,7)	810 (169)	27	33 (7)
40	82 (49)	2,06	2,2	(4,5)	11,3 (4,7)	1020 (300)	26	28 (9)
60	139 (56)	2,31	2,3	(3,9)	10,5 (2,6)	1540 (603)	26	35 (6)
80	193 (89)	2,41	2,8	(4,0)	9,7 (1,0)	2020 (787)	26	34 (18)

[0242] Se comparan en la Tabla 9 los parámetros farmacocinéticos de *R*-baclofeno tras la administración oral de cápsulas CR que comprenden 10 mg del compuesto (1) a perros y seres humanos.

Tabla 9. Comparación de los parámetros farmacocinéticos de *R*-baclofeno tras la administración oral de cápsulas CR que comprenden 10 mg del compuesto (1) a perros y seres humanos

Paciente	C_{max} (ng/ml)	C_{max}/C_{12}	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (ng-h/ml)	F (%)
Perro	41 (9)	2,2 (-)	5,0 (2,6)	4,5 (0,5)	408 (20)	42 (8)
Ser humano	23 (10)	2,6 (-)	5,0 (3,8)	10,3 (3,6)	243 (66)	31 (7)

Ejemplo 8

25 Farmacocinética de *R*-baclofeno en pacientes humanos tras la administración de formas de dosificación de comprimidos que comprenden el compuesto (1) a pacientes humanos

[0243] Se determinó la farmacocinética de *R*-baclofeno en pacientes humanos sanos tras la administración oral de una dosis de 20 mg del compuesto (1) como dos formas de dosificación de comprimidos que comprendían 10 mg del compuesto (1).

[0244] Se aleatorizaron pacientes humanos alimentados o en ayunas para recibir dosis orales individuales de 20 mg del compuesto (1) como dos comprimidos SR que comprendían 10 mg del compuesto (1).

35 [0245] Se extrajeron muestras de sangre (aproximadamente 4 ml) de pacientes antes de la dosificación y a intervalos de tiempo después de la dosificación en tubos que contenían K_2EDTA . Se inactivaron inmediatamente alícuotas de las muestras de sangre con metanol para evitar la hidrólisis adicional del compuesto (1). Se transfirieron inmediatamente dos alícuotas (cada una de 1 ml) a tubos Nalgene y se inactivaron rápidamente con 3 ml de metanol. Se almacenaron las alícuotas de las muestras de sangre en un congelador a $-80^\circ C$. Se analizaron las alícuotas de las muestras de sangre para *R*-baclofeno y el compuesto (1) en sobrenadante de sangre completa usando procedimientos de LC-MS/MS sensibles y específicos.

[0246] Se analizaron los datos de concentración de *R*-baclofeno y el compuesto (1) en sangre mediante procedimientos no compartimentales usando el software WinNolinTM versión 4.1 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA). Se representaron gráficamente los datos de concentración y los parámetros farmacocinéticos usando la versión 9.0 de SigmaPlot (Systat Software Inc., Point Richmond, CA). Se usaron puntos temporales reales para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos. Se obtuvieron la concentración máxima observada del fármaco (C_{max}) y el tiempo a C_{max} (T_{max}) mediante observación. Se determinó la semivida aparente de eliminación ($T_{1/2}$) mediante regresión lineal de tres o más datos puntuales transformados con logaritmo en la fase terminal (calculados con $\ln(2)/K_{el}$, donde K_{el} es la constante de la velocidad terminal de eliminación calculada mediante regresión lineal de la porción lineal terminal del logaritmo de la curva de concentración frente al tiempo. Se ajustó el área con los modelos de regresión lineal para AUC_{inf} frente a dosis y para C_{max} frente a dosis usando la versión 9.1 para Windows de

SAS™ (SAS Institute, Cary, NC). En ambos modelos, se parametrizó el efecto de la dosis usando coeficientes polinómicos ortogonales para valores desigualmente separados.

[0247] En las Figuras 10 y 11 se muestran la concentración en sangre y los parámetros de *R*-baclofeno tras la administración oral de una dosis de 20 mg del compuesto (1) como dos formas de dosificación de comprimidos que comprenden 10 mg del compuesto (1) a pacientes humanos sanos alimentados y en ayunas, y en las Tablas 10-11 se proporciona un resumen de los parámetros farmacocinéticos. En las tablas, AUC es el área bajo la curva de concentración del fármaco frente al tiempo usando la suma lineal trapezoidal desde el tiempo 0 al tiempo *t*, donde *t* es el tiempo de la última concentración medible (*C_t*); AUC_(0-inf) es el área bajo la curva de concentración del fármaco frente al tiempo desde el tiempo cero a infinito, AUC_(0-inf) = AUC_(0-t) + *C_t*/*k_{el}*; y *F_{rel}* en % es el porcentaje de biodisponibilidad relativa a un AUC₀₋₂₄ de *R*-baclofeno de 279 ng·h/ml tras la dosificación oral de 20 mg de compuesto (1) como formas de dosificación de cápsulas de liberación controlada (2 de 10 mg) (Ejemplo 1) a pacientes sanos en ayunas.

15 Tabla 10. Promedio (DE) de los datos farmacocinéticos de *R*-baclofeno en sangre tras la administración oral de 20 mg del compuesto (1) como formulaciones de comprimidos de liberación continua (2 de 10 mg) a pacientes humanos sanos en ayunas (n=9, 10)

Formulación	<i>C_{max}</i> (ng/ml)	<i>T_{max}</i> (h)	<i>C_{12h}</i> (ng/ml)	<i>C_{max}</i> / <i>C_{12h}</i>	<i>T_{1/2}</i> (h)	AUC _(0-Tult) (ng·h/ml)	AUC _(0-inf) (ng·h/ml)	<i>F_{rel}</i> en %
SR1	105 (43)	3,3 (1,1)	24 (7)	4,6 (1,6)	4,7 (1,0)	802 (166)	825 (164)	284 (60)
SR2	82 (35)	6,8 (1,4)	31 (12)	2,9 (1,4)	5,6 (1,5)	705 (225)	729 (225)	253 (96)
SR3	33 (12)	4,1 (2,3)	17 (9)	2,1 (0,8)	7,7 (4,1)	499 (134)	546 (124)	150 (48)

20 Tabla 11. Promedio (DE) de datos farmacocinéticos de *R*-baclofeno en sangre tras la administración oral de 20 mg del compuesto (1) como formulaciones de comprimidos de liberación continua (2 de 10 mg) a pacientes humanos sanos (n=10)

Formulación	<i>C_{max}</i> (ng/ml)	<i>T_{max}</i> (h)	<i>C_{12h}</i> (ng/ml)	<i>C_{max}</i> / <i>C_{12h}</i>	<i>T_{1/2}</i> (h)	AUC _(0-Tult) (ng·h/ml)	AUC _(0-inf) (ng·h/ml)	<i>F_{rel}</i> en %
SR1	158 (38)	5,0 (1,6)	31 (15)	5,9 (2,4)	5,2 (0,9)	919 (16,1)	941 (161)	323 (56)
SR2	183 (64)	7,3 (2,0)	51 (25)	4,3 (2,6)	5,5 (1,6)	1050 (206)	1070 (207)	370 (50)
SR3	66 (18)	8,0 (2,7)	49 (27)	1,6 (0,7)	6,1 (1,6)	830 (281)	865 (280)	273 (94)

25 **[0248]** En la Figura 12 se comparan los perfiles farmacocinéticos de *R*-baclofeno en sangre tras la administración oral de una formulación de comprimidos de liberación continua SR3 a perros en ayunas (10 mg del compuesto (1)) y a seres humanos en ayunas (2 de 10 mg del compuesto (1))

Ejemplo 9

30 **Farmacocinética de *R*-baclofeno en estado estacionario en pacientes humanos tras la administración de formas de dosificación de comprimidos que comprenden el compuesto (1) a pacientes humanos**

[0249] Se llevó a cabo un estudio de múltiples dosis crecientes, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo de la farmacocinética en estado estacionario de la formulación del comprimido SR3 (Ejemplo 4) en pacientes humanos adultos sanos.

35 **[0250]** Se administraron todas las dosis como comprimidos múltiples de SR3 que comprendían 10 mg del compuesto (1) o el correspondiente placebo. Se valoraron los pacientes frente a un nivel objetivo de dosis una vez al día y se mantuvieron a la dosis objetivo durante 7 días. A continuación se escalaron los pacientes a una dosificación de dos veces diarias de la misma dosis del compuesto (1), se mantuvieron a la nueva dosis diana durante 7 días, y a continuación se disminuyó gradualmente el fármaco. En la Cohorte 1, 11 pacientes recibieron 30 mg (3 de 10 mg) una vez al día (QD) del compuesto (1) o del correspondiente placebo durante 7 días, seguido por 30 mg dos veces al día (BID) durante 7 días. En la Cohorte 2, 12 pacientes recibieron 60 mg (36 de 10) QD del compuesto (1) o del correspondiente placebo durante 7 días seguido por 60 mg BID durante 7 días. En la Cohorte 3, 12 sujetos recibieron 90 mg (9 de 10 mg) QD del compuesto (1) o del correspondiente placebo durante 7 días seguido por 90 mg BID durante 7 días. En la Cohorte 4, los sujetos recibieron 120 mg (12 de 10 mg) QD durante 7 días. Todos los tratamientos se administraron con una moderada ingesta de grasas.

50 **[0251]** Se midieron las concentraciones en sangre de *R*-baclofeno y se analizaron según se ha descrito en el Ejemplo 7. En la Tabla 12 y en la Figura 16 se proporcionan las concentraciones en sangre de *R*-baclofeno en estado estacionario tras la dosificación QD repetida del compuesto (1) como comprimidos SR3. En la Tabla 12 y en la Figura 14 se proporcionan las concentraciones de *R*-baclofeno en sangre en estado estacionario tras la dosificación BID repetida del compuesto (1) como comprimidos SR3. En las Figuras 15 y 16 se muestra la correlación entre la dosis del compuesto (1) y la *C_{max,ss}* y el AUC₀₋₂₄ de la dosificación QD y BID. En las Figuras 17 y 18, respectivamente, se proporciona la concentración promedio (DE) a través del estado estacionario, *C_{ss,min}*, de *R*-baclofeno durante la dosificación QD y BID del compuesto (1) como comprimidos SR3.

Tabla 12. Promedio (DE) de los parámetros farmacocinéticos de *R*-baclofeno en sangre determinado en estado estacionario tras una (QD) o dos dosificaciones diarias (BID) de 30 mg (3 de 10 mg), 60 mg (6 de 10 mg), 90 mg (9 de 10 mg), o 120 mg (12 de 10 mg) del compuesto (1) como formulaciones de comprimidos SR3 en pacientes humanos sanos.

Dosis del compuesto (1) (mg)	C _{ss, máx} (ng/ml)	C _{ss, mín} (ng/ml)	C _{ss, máx} /C _{ss, mín}	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng-h/ml)
30 QD	69 (25)	18 (5)	4,4 (2,3)	5,4 (2,9)	11,4 (4,4)	838 (198)
60 QD	133 (28)	22 (7)	6,7 (3,7)	4,8 (2,2)	8,1 (2,3)	1530 (286)
90 QD	194 (52)	40 (17)	5,2 (1,6)	4,4 (1,6)	10,7 (3,6)	2140 (528)
120 QD	250 (70)	63 (26)	4,2 (1,0)	4,1 (0,4)	12,1 (5,2)	3050 (698)
30 BID	132 (46)	56 (11)	2,4 (0,7)	2,2 (2,2)	9,6 (4,2)	2050 (508)*
60 BID	222 (39)	103 (49)	2,5 (1,1)	4,1 (1,8)	8,1 (2,3)	3500 (591)*
90 BID	275 (35)	143 (35)	2,0 (0,4)	3,9 (0,8)	11,0 (2,0)	4510 (887)*

* Se calculó la dosificación BID del AUC₀₋₂₄ en el día 14 a partir de 2 X AUC₀₋₁₂

5

Ejemplo 10

Modelo animal para la evaluación de la eficacia terapéutica para tratar la espasticidad

10 [0252] El ratón espástico mutante es un ratón homocigótico que transporta un rasgo recesivo autosómico de la espasticidad genética caracterizado por un déficit de los receptores de glicina a lo largo del sistema nervioso central (Chai y col., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1962, 109, 491). El ratón es normal en el momento del nacimiento y desarrolla posteriormente un temblor evidente, una marcha anormal, rigidez musculoesquelética, y reflejos corregidos anormales a las dos a tres semanas de edad. Se puede llevar a cabo la evaluación de la espasticidad en el ratón espástico mutante usando medidas electrofisiológicas o midiendo el reflejo corregido (cualquier reflejo corregido durante un segundo se considera anormal), temblor (cogiendo a los ratones por sus colas y valorando subjetivamente el temblor), y la flexibilidad.

20 [0253] Entre los modelos de espasticidad aguda se incluyen el ratón descerebrado agudo, la rata seccionada medularmente aguda o crónica, y la rata lesionada crónicamente en la médula espinal (véanse por ejemplo, Wright y Rang, Clin Orthop Relat Res 1990, 253, 12-19; Shimizu y col., J Pharmacol Sci 2004, 96, 444-449; y Li y col., J Neurophysiol 2004, 92, 2694-2703). Los modelos agudos, aunque valiosos en el esclarecimiento de los mecanismos implicados en el desarrollo de la espasticidad, han obtenido críticas debido al hecho de que son agudos. Los animales usualmente mueren, o tienen una total recuperación de la espasticidad. La espasticidad se desarrolla inmediatamente tras la intervención, a diferencia de la espasticidad que se desarrolla en la dolencia humana de espasticidad, que se manifiesta más a menudo en sí como una parálisis flácida. La espasticidad en seres humanos se desarrolla únicamente tras semanas y meses. Algunos de los lesionados más crónicos en los modelos seccionados medularmente de la espasticidad muestran parálisis flácida postoperatoria. A las cuatro semanas aproximadamente tras la lesión/sección, la flaccidez cambia a espasticidad de gravedad variable. Aunque todos estos modelos tienen sus propias desventajas particulares y carecen de una verdadera representación de la dolencia espástica humana, se muestran útiles en el desarrollo de tratamientos para la espasticidad en seres humanos. Muchos de estos modelos han utilizado diferentes especies, tales como gatos, perros, y primates. Baclofeno, diazepam, y tizanidina, agentes antiespásticos eficaces en seres humanos, son eficaces sobre diferentes parámetros de evaluación electrofisiológica del tono muscular en estos modelos.

35 [0254] La Prueba de Irwin se utiliza para detectar los efectos fisiológicos, de comportamiento, y tóxicos de una sustancia de prueba, e indica un intervalo de dosificaciones que se pueden usar para posteriores experimentos (Irwin, Psychopharmacologia 1968, 13, 222-57). Normalmente, se administra a ratas (tres por grupo) la sustancia de ensayo y a continuación se observa en comparación con un vehículo dado de un grupo control. Se registran las modificaciones de comportamiento, los síntomas de neurotoxicidad, el diámetro de las pupilas, y la temperatura rectal de acuerdo con una rejilla de observación normalizada derivada de la de Irwin. La rejilla contiene los siguientes elementos: mortalidad, sedación, excitación, agresividad, cola de Straub; retorcimientos, convulsiones, temblor, exoftalmos, salivación, lagrimeo, piloerección, defecación, temor, tracción, reactividad al tocarse, pérdidas de reflejos corregidos, sueño, descoordinación motora, tono muscular, estereotipos, balanceo de cabeza, catalepsia, 45 prensión palmar, ptosis, respiración, reflejo corneal, analgesia, peso anormal, pisado de la pata delantera, pérdida de equilibrio, tics de cabeza, temperatura rectal, diámetro de la pupila. Se llevaron a cabo las observaciones a los 15, 30, 60, 120, y 180 minutos tras la administración de un compuesto de prueba, y también 24 horas después.

50 [0255] En la Prueba Rotarod (Dunham y col., J Am. Pharm. Assoc. 1957, 46, 208-09) se colocaron ratas o ratones sobre una varilla que giraba a una velocidad ocho vueltas por minuto. Se cuenta el número de animales que caen de la varilla antes de tres minutos y se registran los tiempos de caída (máximo: 180 s). se puede administrar Diazepam, una benzodiacepina a 8 mg/kg, i.p. como sustancia de referencia.

Ejemplo 11**Modelo animal de la enfermedad del reflujo gastroesofágico**

5 [0256] Se puede usar un procedimiento descrito por Stakeberg y Lehmann, *Neurogastroenterol. Mot.* 1999, 11, 125-132 para evaluar la eficacia para tratar la enfermedad del reflujo gastroesofágico asociada con la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior. Se sometió a los perros con una esofagectomía. Tras la recuperación, se intubaron los perros con un conjunto Dentsleeve multiluz perfundido en agua para registrar la presión del esófago, del esfínter esofágico inferior y del estómago. Se colocó un catéter de pH adyacente al conjunto del manómetro para
10 medir los episodios de reflujo. Se colocó un catéter delgado perfundido en aire de manera retrógrada en la hipofaringe para medir los tragos. Se incluyeron en el análisis únicamente las contracciones faríngeas seguidas por una onda peristáltica. Se estimularon las TLOSR mediante infusión de una sopa nutritiva acidificada seguido por insuflación de aire. Se administraron los compuestos de prueba antes de la infusión de la sopa.

15 **Ejemplo 12****Modelo animal de emesis**

[0257] Se consideraron la comezón, la ingesta reducida de alimentos, el retraso en el vaciado gástrico, y la
20 presencia de gas en el estómago comportamientos correlacionados en la rata, con ausencia del reflejo de vómito (véase por ejemplo, Malik y col., *Eur J Pharmacology* 2007, 555, 164-173).

[0258] Se alojaron ratas macho en jaulas durante un periodo de habituación de 3 días antes de la inyección con fármacos y permanecieron en las mismas jaulas durante los posteriores 2 días del estudio. Se proporcionaron
25 *ad libitum* alimento, agua, y caolín. Se vigilaron el peso corporal, el alimento y la ingesta de agua, y el caolín diariamente a lo largo del estudio.

[0259] Se determinaron los contenidos gástricos y la presencia de gas sacrificando a las ratas al término del estudio y retirando el estómago. Se sumergió inmediatamente el estómago en 100 ml de NaCl 150 mM y se
30 determinó la presencia de gas observando si el estómago se hunde o sube a la superficie. A continuación se retiraron los contenidos del estómago y se calculó el peso en seco.

[0260] Se adaptaron los animales durante 3 días antes de la evaluación de la emesis inducida por cisplatino. En el día 1 se proporcionó a las ratas un fármaco o vehículo antiemético y 1 h más tarde una única dosis
35 intraperitoneal de cisplatino (6 mg/kg i.p.) o el vehículo. Los animales pueden recibir dosis adicionales de un fármaco antiemético según sea apropiado y continuarse en los días posteriores según sea apropiado. Cisplatino reduce la ingesta de alimento, aumenta el consumo del caolín (comezón), aumenta el peso de los contenidos gástricos, aumenta la presencia de gas en el estómago, y reduce la actividad locomotora. Los compuestos que reducen estos efectos inducidos por el cisplatino pueden ser útiles en el tratamiento de la emesis, y en particular, la emesis
40 inducida por agentes quimioterapéuticos.

Ejemplo 13**Eficacia en el tratamiento de la tos**

45 [0261] Se colocaron cobayas macho individualmente en una cámara de exposición perspex sellada y se dejaron aclimatar antes de la administración de estímulos tusivos o del compuesto de prueba mediante aerosol. Se indujeron respuestas de tos mediante la exposición a un aerosol tanto de ácido cítrico (20%, 10 min) como de capsaicina (15 µM, 4 min) a caudales de 2 l/min y 3 l/min, respectivamente. Un observador vigila continuamente a
50 los animales, y se contó el número de toses durante un periodo de 15 min desde el comienzo de la administración del aerosol de los estímulos tusivos. A continuación se asignaron aleatoriamente las cobayas para recibir tanto el compuesto de ensayo como el control, y se repitió la exposición a los estímulos tusivos y se registró el número de toses.

55 [0262] Se alistaron sujetos no fumadores sanos, que no experimentaron síntomas de infección del tracto respiratorio o alergia estacional durante al menos 4 semanas antes de la evaluación y que demostraron función pulmonar normal. Los sujetos inhalan inhalaciones individuales de disolución de capsaicina (que varían desde 0.98 µmol/l a 1.000 µmol/l) desde un nebulizador por impulsión de aire comprimido controlado por un dosímetro. Las inhalaciones individuales de disolución de capsaicina se proporcionan en orden creciente, con inhalaciones de
60 disolución salina aleatoriamente intercaladas para aumentar el estímulo de ceguera, hasta que se alcanzó la concentración que indujo cinco o más toses. Se administraron inhalaciones a intervalos de 1 min. Un observador ciego registró el número de toses en respuesta a cada concentración de capsaicina durante el periodo de 1 min inmediatamente después de cada inhalación. Los sujetos no son conscientes de que el criterio de valoración del estudio es el número de toses inducidas. Tras someterse a un estímulo de tos inicial mediante capsaicina, los
65 sujetos se asignaron aleatoriamente, de una manera doble ciego, y se administró un compuesto de prueba a una dosis apropiada o placebo, tras lo cual, se repitió el estímulo de tos. Se puede definir una respuesta significativa

como un incremento de cuatro veces o más en la concentración de capsaicina necesario para estimular cinco o más toses.

Ejemplo 14

5

Uso de modelos animales para evaluar la eficacia de los compuestos para el tratamiento del dolor neuropático

Dolor inflamatorio – Prueba de la formalina

10

[0263] Se inyectaron por vía subcutánea cincuenta μ l de una disolución de formalina al 5% en la cara dorsal de la pata trasera derecha y a continuación se colocaron las ratas individualmente en jaulas de observación transparentes. Se observaron las ratas durante un periodo continuo de 60 min o durante periodos de tiempo correspondientes a la fase I (entre 0 y 10 min tras la inyección de formalina) y la fase II (entre 30 y 50 min tras la inyección de formalina) de la prueba de la formalina (Abbott y col., Pain 1995, 60, 91-102). Se registró el número de comportamientos de estremecimiento de la pata inyectada usando una técnica de muestreo en la que se observó cada animal durante un periodo de 60 s durante cada intervalo de 5 min. Se administró el compuesto de prueba 30 min u otro intervalo apropiado antes de la inyección de formalina.

15

20 *Dolor inflamatorio – Hiperalgia térmica aguda y edema inducidos por carragenato*

[0264] Se indujeron edema e hiperalgia térmica aguda inyectando en la pata 100 μ l de una disolución al 1% de carragenato λ en disolución salina fisiológica en la superficie plantar de la pata trasera derecha de las ratas. Se determinó la hiperalgia térmica 2 h después de la inyección de carragenato usando un estimulador térmico de la pata según se describe por Hargreaves y col., Pain 1988, 32, 77-88. Se colocaron las ratas en cubículos de plástico montados sobre una superficie de vidrio mantenida a 30°C y a continuación se aplicó un estímulo térmico en la forma de calor radiante emitido desde un bulbo de proyección enfocado en la superficie plantar de cada pata trasera. Se ajusta el tiempo máximo de exposición para limitar el posible daño al tejido. Se registró automáticamente el tiempo transcurrido hasta la retirada brusca de la pata trasera desde el estímulo térmico usando sensores de movimiento por fotodiodos. Se probaron la pata trasera derecha e izquierda de cada rata en tres ensayos secuenciales a intervalos de aproximadamente 5 min. Se calculó la latencia de retirada de la pata de la hiperalgia térmica inducida por carragenato (PWL_{térmica}) como el promedio de dos latencias más cortas. Se administró el compuesto de prueba antes de la evaluación de la hiperalgia térmica.

25

30

[0265] Se midió el volumen del edema de la pata usando el desplazamiento del agua con un pletismómetro 2 h después de la inyección de carragenato sumergiendo la pata hasta el nacimiento del pelo en el tobillo (aproximadamente 1,5 cm). Se midió el desplazamiento del volumen mediante un transductor y se registró. Se administró el compuesto de prueba en un momento apropiado tras la inyección de carragenato, tal como por ejemplo, 30 min o 90 min.

35

40 *Dolor visceral*

[0266] Treinta minutos después de la administración del compuesto de prueba, los ratones reciben una inyección de ácido acético al 0,6% en agua estéril (10 ml/kg, i.p.) según se describe por Mogil y col., Pain 1999, 80, 67-82. A continuación se colocaron los ratones en cilindros de observación de plexiglás en la parte superior de una mesa (60 cm de altura X 40 cm de diámetro) y se registró el número de constricciones/retorcimientos (una onda de constricción y elongación suave que pasa a lo largo de la pared abdominal, acompañada por una ligera torsión del tronco y seguida por la extensión bilateral de las extremidades posteriores) durante los 5-20 min siguientes a la inyección de ácido acético durante un periodo de observación continua de 15 min.

45

50 *Dolor neuropático – Ligadura del nervio espinal*

[0267] Las ratas se sometieron a una ligadura unilateral de los nervios espinales lumbar 5 (L5) y lumbar 6 (L6) según se describe por Kim y Chung, Pain 1992, 50, 355-363. Los nervios espinales izquierdos L5 y L6 están aislados adyacentes a la columna vertebral y se ligan estrechamente con una sutura de seda 5-0 distal a los ganglios de la raíz dorsal, y se tiene cuidado en evitar la lesión del nervio espinal lumbar 4 (L4). Las ratas del control se sometieron al mismo procedimiento pero sin ligadura del nervio. Se dejaron recuperar todos los animales durante al menos 1 semana y no más de 3 semanas antes de la evaluación de la alodinia mecánica. Se midió la alodinia mecánica usando filamentos de von Frey calibrados según se describe por Chaplan y col., J Neurosci Methods 1994; 53, 55-63. Se colocaron las ratas de contenedores de plástico invertidos (20 cm x 12.5 cm x 20 cm) en la parte superior de una rejilla de malla de alambre suspendida y se aclimataron a la cámara de ensayo durante 20 min. Los filamentos de von Frey se presentaron perpendicularmente a la superficie plantar de la pata trasera seleccionada y a continuación se mantuvieron en esta posición durante aproximadamente 8 s con suficiente fuerza para producir un ligero curvado en el filamento. Las respuestas positivas incluye una brusca retirada de la pata trasera a partir del estímulo o comportamiento de estremecimiento inmediatamente después de la retirada del estímulo. Se determinó un umbral del 50% de retirada de la pata (PWT) usando un procedimiento descrito por Dixon, Rev Pharmacol Toxicol

55

60

65

1980, 20, 441-462. Se consideraron alodínicas las ratas con un PWT \leq 5,0 g y se utilizaron para probar la actividad analgésica de un compuesto de prueba. El compuesto de prueba se administró 30 min u otro intervalo apropiado antes de la evaluación de la alodinia mecánica.

5 Dolor neuropático – Lesión de constricción crónica del nervio ciático

[0268] Se usó un modelo de lesión de constricción crónica del dolor neuropático inducido por el nervio ciático de acuerdo con el procedimiento de Bennett y Xie, Pain 1988, 33, 87-107. Se aisló el nervio ciático común derecho a la altura de la parte media de la pata y se ligó libremente mediante cuatro ligaduras crónicas para intestino (4-0) separadas por un intervalo de 1 mm. Se sometió a las ratas del control al mismo procedimiento pero sin constricción del nervio ciático. Se dejaron recuperar todos los animales durante al menos 2 semanas y durante no más de 5 semanas antes de probar la alodinia mecánica. Se evaluó el PWT alodínico en los animales según se describe para los animales con ligadura del nervio espinal. Únicamente las ratas con un PWT \leq 5,0 se consideraron alodínicas y se utilizaron para evaluar la actividad analgésica de un compuesto de prueba. Se administró el compuesto de ensayo 30 min u otro tiempo apropiado antes de la evaluación de la alodinia mecánica.

Dolor neuropático – Alodinia mecánica inducida por vincristina

[0269] Se produjo un modelo de dolor neuropático inducido por la quimioterapia mediante infusión continua de vincristina intravenosa (Nozaki-Taguchi y col., Pain 2001, 93, 69-76). Se sometió a las ratas anestesiadas a un procedimiento quirúrgico en el que se cateterizó la vena yugular y se implantó una bomba cebada con vincristina subcutáneamente. Catorce días de infusión intravenosa de vincristina (30 μ g/kg/día) dieron como resultado un dolor neuropático sistémico del animal. Se sometió a los animales del control al mismo procedimiento quirúrgico, con infusión de disolución salina fisiológica. Se evaluó el PWT de la pata izquierda en los animales 14 días después del implante según se describe para el modelo de ligadura del nervio espinal. Se administró el compuesto de prueba 30 min u otro intervalo apropiado antes de la prueba de la alodinia mecánica en ratas con PWT \leq 5,0 antes del tratamiento.

Dolor postoperatorio

[0270] Se llevó a cabo un modelo de dolor postoperatorio en ratas según se describe por Brennan y col., Pain 1996, 64, 493-501. La superficie plantar de la pata trasera izquierda se expuso a través de un orificio practicado en un paño de plástico estéril, y se realizó una incisión longitudinal de 1 cm a través de la piel y la fascia, comenzando a 0,5 cm desde el borde proximal del talón y extendiéndose hacia los dedos se elevó el músculo plantar y se hizo una incisión longitudinalmente dejando intactos los puntos de origen e inserción muscular. Tras la hemostasia por aplicación de presión suave, se cerró la incisión. A continuación se dejaron recuperar los animales durante 2 h tras la cirugía, en cuyo momento se evaluaron la alodinia mecánica y la hiperalgesia térmica.

[0271] Se evaluaron los efectos del compuesto de prueba sobre la alodinia mecánica tras la administración, examinándose el PWT en dichos animales para las patas lesionadas y no lesionadas según se describe para el modelo de ligadura del nervio espinal en el que los filamentos de von Frey apuntaron sistemáticamente hacia la parte media de la incisión. En un experimento separado, se evaluaron los efectos del compuesto de prueba sobre la hiperalgesia térmica tras la administración del compuesto de prueba, determinándose el PWL_{térmica} según se describe para el modelo de hiperalgesia térmica inducido por carragenato con el estímulo térmico aplicado al centro de la incisión de la superficie plantar de la pata.

Ejemplo 15

Uso de modelos animales para evaluar la eficacia de los profármacos de los agonistas de GABA_B para el tratamiento del dolor musculoesquelético

[0272] Se puede usar un modelo animal de hiperalgesia muscular descrito por Kehl y col., Pain 2000, 85, 333-343, para evaluar la eficacia para tratar el dolor musculoesquelético.

[0273] Se usaron en este estudio ratas Sprague-Dawley machos. Los animales se alojaron durante 1 semana antes de cada experimento y pesaron aproximadamente 100-150 g cuando se inyectó el carragenato. Al comienzo de cada experimento, se adquirieron los valores iniciales de las medidas de fuerza de agarre de la extremidad anterior y la extremidad posterior. A continuación, cada animal se anestesió brevemente y se inyectó carragenato (4 mg / 75 μ l por tríceps) o vehículo PBS (75 μ l) en los músculos tríceps bilateralmente. Para determinar si la reducción de la fuerza de agarre está específicamente mediada por el carragenato, se inyectaron algunas dosis de carragenato de un volumen igual de vehículo PBS en los músculos tríceps bilateralmente. A continuación se midieron la fuerza de agarre de la extremidad anterior y la extremidad posterior a diversos intervalos tras las inyecciones y se compararon con los niveles precarragenato.

[0274] La medida de la fuerza de agarre de la extremidad anterior se realiza usando un medidor computerizado de la fuerza de agarre. El equipo mide el comportamiento neuromuscular que los roedores

despliegan en sus respuestas de fuerza de agarre en la extremidad anterior y en la extremidad posterior. Se usaron dos calibres de fuerza separados para medir las respuestas, midiendo un calibre la fuerza de agarre de la extremidad anterior localizada en la parte frontal del equipo, y el otro calibre, que mide la fuerza de agarre de la extremidad posterior, localizada en la parte posterior del equipo. Durante la prueba, cada rata se sujetó por su cola y se pasó suavemente (aproximadamente 10 cm/s) sobre las rejillas de malla de alambre y se midió la fuerza de agarre mediante la tensión de los calibres. Se determinó el lapso de tiempo que cada animal aplica fuerza a la rejilla de malla por el animal, y por tanto la amplitud y la duración de la fuerza ejercida están sujetas a factores, tales como la hiperalgesia, que influyen en el comportamiento conductual del animal.

- 10 **[0275]** Para probar la especificidad anatómica de la reducción de la fuerza de agarre evocada por el carragenato, se modificó el equipo de medida de fuerza a la posición en la que ambos transductores de fuerza tenían las rejillas de malla de alambre unidas lado a lado en la parte frontal del aparato. Se mantuvieron las ratas por sus colas y se pasaron suavemente (aproximadamente 10 cm/s) sobre las rejillas de malla de alambre lado a lado para obtener valores iniciales de las medidas de fuerza de agarre de las extremidades anteriores de las extremidades anteriores derecha e izquierda simultáneamente. Se inyectaron a continuación las ratas individualmente con carragenato (4 mg) o PBS (75 µl) en los tríceps para obtener los siguientes tres grupos de tratamiento: (1) PBS bilateral (75 µl), (2) carragenato bilateral (4 mg); y (3) PBS (75 µl) en un tríceps y carragenato (4 mg) en el tríceps contralateral. El lado seleccionado para la inyección de carragenato se aleatorizó y el observador no era consciente del tratamiento de asignación. A continuación se obtuvieron las medidas de la fuerza de agarre bilateral a intervalos en las siguientes 48 h y se compararon con las medidas de los valores iniciales.

- 25 **[0276]** Para evaluar la efectividad de los compuestos en el tratamiento del dolor muscular clínico, se obtuvieron en primer lugar las medidas de los valores iniciales de la fuerza de agarre. A continuación se inyectó carragenato bilateralmente y se midió la fuerza de agarre, en un momento determinado en el primer experimento para presentar la reducción punta en la fuerza de agarre. Inmediatamente tras la prueba, se administró una cantidad apropiada de un compuesto de prueba. Tras un tiempo apropiado, se midió la fuerza de agarre y se comparó con los niveles de los valores iniciales para cada animal. Los compuestos de prueba, que inhiben la reducción evocada por el carragenato en la fuerza de agarre pueden ser eficaces en el tratamiento del dolor musculoesquelético en seres humanos.

- 30 **[0277]** Finalmente, debe señalarse que existen formas alternativas de implementar las realizaciones dadas a conocer en la presente memoria descriptiva. De acuerdo con esto, se van a considerar las presentes realizaciones como ilustrativas y no restrictivas.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral de liberación continua que comprende un comprimido, en la que el comprimido
5 comprende:
- ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil)butanoico o una de sus sales
farmacéuticamente aceptable
copolímero de metacrilato de amonioalquilo, e
10 hidroxipropilmetilcelulosa.
2. Una forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 1, en la que está presente el ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-
metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil)butanoico en una cantidad terapéuticamente
eficaz.
15
3. Una forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz
comprende entre 2 mg-equivalentes de *R*-baclofeno y 40 mg-equivalentes de *R*-baclofeno.
4. Una forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz
20 es menor que una cantidad que produce una moderada sedación y deterioro de la actividad motora en un paciente.
5. Una forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 1, en la que está presente el ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-
metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil)butanoico en una cantidad entre 5 mg y 80 mg.
- 25 6. Una forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 1, que tras la administración oral a un paciente
humano en ayunas a una dosis de ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi) propoxi]carbonilamino]-3-(4-
clorofenil)butanoico que varía de 5 mg a 140 mg, proporciona una biodisponibilidad oral relativa de ácido (*R*)-3-
amino-3-(4-clorofenil)butanoico que varía de 220% a 340%, en la que la biodisponibilidad oral es relativa a la de la
siguiente administración oral de una cantidad equivalente de ácido (*R*)-3-amino-3-(4-clorofenil)butanoico en al
30 menos una forma de dosificación de liberación inmediata.
7. Una forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 1, que tras la administración oral a un paciente
humano en ayunas a una dosis de ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi) propoxi]carbonilamino]-3-(4-
clorofenil)butanoico que varía de 5 mg a 140 mg, proporciona un perfil farmacocinético del ácido (*R*)-3-amino-3-(4-
35 clorofenil)butanoico en la sangre de un paciente humano en ayunas **caracterizado por**:
- una relación C_{\max} / dosis que varía de $3,0 (10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$ a $7,5 (10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$;
una relación C_{\max} / C_{12} que varía de 3,0 a 6,2; y
una relación $\text{AUC}_{0-\text{inf}} / \text{dosis}$ que varía de $33 \text{ h}/10^6 \cdot \text{ml}$ a $50 \text{ h}/10^6 \text{ ml}$.
40
8. Una forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la forma de dosificación comprende:
entre 3% en peso y 5% en peso del ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi] carbonilamino]-3-(4-
clorofenil)butanoico,
45 entre 12% en peso y 22% en peso de copolímero de metacrilato de amonioalquilo, y
entre 30% en peso y 40% en peso de la hidroxipropilmetilcelulosa.
9. Una forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 8, que tras la administración oral a un paciente
humano en ayunas a una dosis del ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi] carbonilamino]-3-(4-
50 clorofenil)butanoico que varía de 5 mg a 140 mg proporciona una biodisponibilidad oral relativa de ácido (*R*)-3-
amino-3-(4-clorofenil)butanoico de 100% a 200%, en la que la biodisponibilidad oral es relativa a la de tras la
administración de una cantidad equivalente de ácido (*R*)-3-amino-3-(4-clorofenil)butanoico en al menos una forma de
dosificación de liberación inmediata.
- 55 10. Una forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 8, que tras la administración oral a un paciente
humano en ayunas a una dosis del ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi] carbonilamino]-3-(4-
clorofenil)butanoico que varía de 5 mg a 140 mg proporciona un perfil farmacocinético de ácido (*R*)-3-amino-3-(4-
clorofenil)butanoico en la sangre de un paciente humano en ayunas **caracterizado por**:
- 60 una relación C_{\max} / dosis que varía de $1,0 (10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$ a $2,2 (10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$;
una relación C_{\max} / C_{12} que varía de 1,3 a 2,9; y
una relación $\text{AUC}_{0-\text{inf}} / \text{dosis}$ que varía de $21 \text{ h}/10^6 \cdot \text{ml}$ a $34 \text{ h}/10^6 \text{ ml}$.
11. Una forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 8, que tras la administración oral a un paciente
65 humano en ayunas a una dosis del ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi] carbonilamino]-3-(4-
clorofenil)butanoico que varía de 5 mg a 140 mg proporciona un perfil farmacocinético en estado estacionario de

ácido (R)-3-amino-3-(4-clorofenil)butanoico en la sangre de un paciente humano **caracterizado por:**

- una relación $C_{ss, \text{máx}} / \text{dosis}$ que varía de $1,4 (10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$ a $3,0 (10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$
- una relación $C_{ss, \text{min}} / \text{dosis}$ que varía de $0,26 (10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$ a $0,70 (10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$;
- 5 una relación $C_{ss, \text{máx}} / C_{ss, \text{min}}$ que varía de 1,1 a 9,1; y
- una relación $AUC_{0-24} / \text{dosis}$ que varía de $16 \text{ h}/10^6 \cdot \text{ml}$ a $35 \text{ h}/10^6 \text{ ml}$.

12. Una forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 11, en la que

- 10 la relación $C_{ss, \text{máx}} / \text{dosis}$ que varía de $1,8 (10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$ a $2,6 (10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$
- la relación $C_{ss, \text{min}} / \text{dosis}$ que varía de $0,37 (10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$ a $0,59 (10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$;
- la relación $C_{ss, \text{máx}} / C_{ss, \text{min}}$ que varía de 3,1 a 7,1; y
- la relación $AUC_{0-24} / \text{dosis}$ que varía de $21 \text{ h}/10^6 \cdot \text{ml}$ a $30 \text{ h}/10^6 \text{ ml}$.

- 15 13. Una forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 8, que tras la administración oral a un paciente humano en ayunas a una dosis del ácido (3R)-4-[[[(1S)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi] carbonilamino]-3-(4-clorofenil)butanoico que varía de 5 mg a 140 mg proporciona un perfil farmacocinético en estado estacionario de ácido (R)-3-amino-3-(4-clorofenil)butanoico en la sangre de un paciente humano **caracterizado por:**

- 20 una relación $C_{ss, \text{máx}} / \text{dosis}$ que varía de $2,2 (10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$ a $5,2 (10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$
- una relación $C_{ss, \text{min}} / \text{dosis}$ que varía de $1,2 (10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$ a $2,2 (10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$;
- una relación $C_{ss, \text{máx}} / C_{ss, \text{min}}$ que varía de 1,1 a 3,5; y
- una relación $AUC_{0-24} / \text{dosis}$ que varía de $42 \text{ h}/10^6 \cdot \text{ml}$ a $76 \text{ h}/10^6 \text{ ml}$.

25 14. Una forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 12, en la que

- la relación $C_{ss, \text{máx}} / \text{dosis}$ que varía de $3,0 (10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$ a $4,4 (10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$
- la relación $C_{ss, \text{min}} / \text{dosis}$ que varía de $1,4 (10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$ a $2,0 (10^6 \cdot \text{ml})^{-1}$;
- la relación $C_{ss, \text{máx}} / C_{ss, \text{min}}$ que varía de 1,7 a 2,9; y
- 30 la relación $AUC_{0-24} / \text{dosis}$ que varía de $51 \text{ h}/10^6 \cdot \text{ml}$ a $67 \text{ h}/10^6 \text{ ml}$.

15. Una forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 1 u 8, en la que el ácido (3R)-4-[[[(1S)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil)butanoico está presente en una cantidad que varía de 5 mg a 80 mg.

35

16. Una forma de dosificación oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

- 17. Una forma de dosificación oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para uso en un procedimiento de tratamiento de la espasticidad, enfermedad del reflujo gastroesofágico, emesis, tos, adicción o abuso de narcóticos, adicción o abuso de alcohol, adicción o abuso de nicotina, dolor neuropático, o dolor musculoesquelético.
- 40

18. Una forma de dosificación oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para uso en un procedimiento de tratamiento de la espasticidad.

45

19. Una forma de dosificación oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para uso en un procedimiento de tratamiento de la enfermedad del reflujo gastroesofágico.

- 50 20. Una forma de dosificación oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para uso en un procedimiento de tratamiento del dolor neuropático, en el que el dolor neuropático se selecciona entre neuralgia postherpética, neuropatía periférica, neuralgia trigeminal, neuropatía diabética dolorosa, dolor neuropático relacionado con VIH, dolor relacionado con cáncer, y fibromialgia.

55 21. Una forma de dosificación oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para uso en un procedimiento de tratamiento del dolor musculoesquelético, en el que el dolor musculoesquelético se selecciona entre dolor de cabeza por tensión y dolor en la parte inferior de la espalda.

- 22. Uso del ácido (3R)-4-[[[(1S)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil) butanoico o de una de sus sales farmacéuticamente aceptable en la fabricación de una forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para el tratamiento de la espasticidad, enfermedad del reflujo gastroesofágico, emesis, tos, adicción o abuso de narcóticos, adicción o abuso de alcohol, adicción o abuso de nicotina, dolor neuropático, o dolor musculoesquelético.
- 60

65 23. Uso del ácido (3R)-4-[[[(1S)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil) butanoico o de una de sus sales farmacéuticamente aceptable en la fabricación de una forma de dosificación de acuerdo con una

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para el tratamiento de la espasticidad.

24. Uso del ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil) butanoico o de una de sus sales farmacéuticamente aceptable en la fabricación de una forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para el tratamiento de la enfermedad del reflujo gastroesofágico.

25. Uso del ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil) butanoico o de una de sus sales farmacéuticamente aceptable en la fabricación de una forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para el tratamiento del dolor neuropático, en el que el dolor neuropático se selecciona entre neuralgia postherpética, neuropatía periférica, neuralgia trigeminal, neuropatía diabética dolorosa, dolor neuropático relacionado con VIH, dolor relacionado con cáncer, y fibromialgia.

26. Uso del ácido (3*R*)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil) butanoico o de una de sus sales farmacéuticamente aceptable en la fabricación de una forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para el tratamiento del dolor musculoesquelético, en el que el dolor musculoesquelético se selecciona entre dolor de cabeza por tensión y dolor en la parte inferior de la espalda.

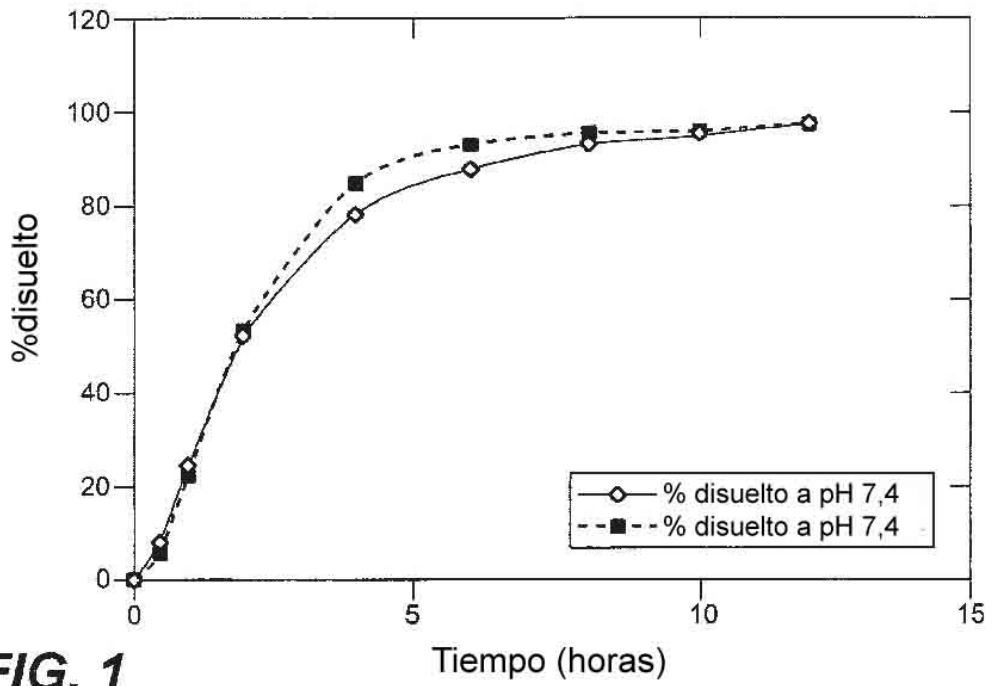


FIG. 1

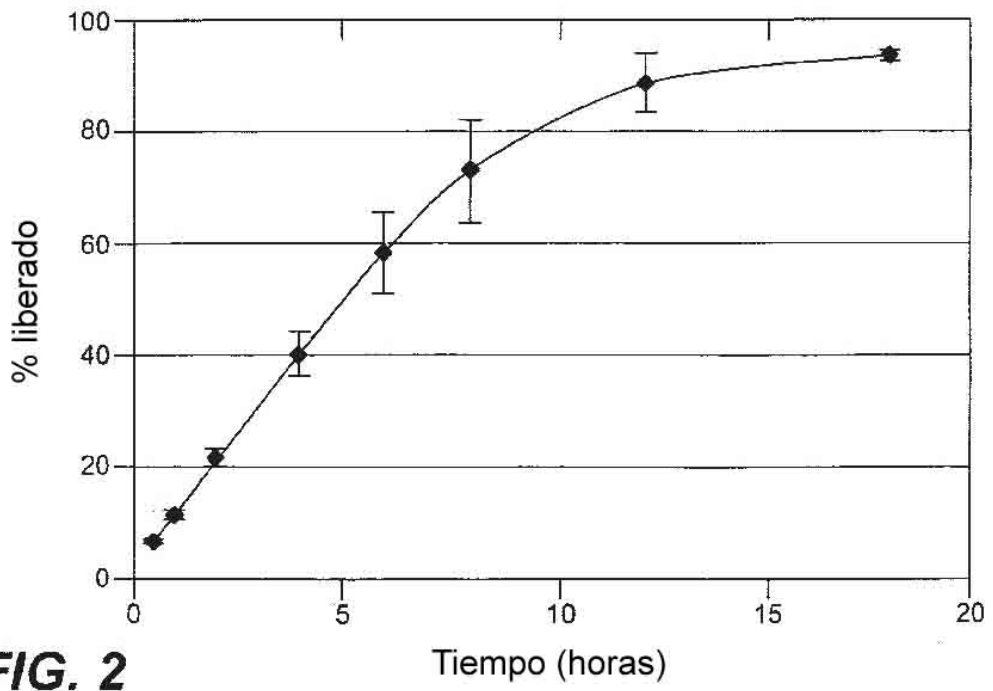


FIG. 2

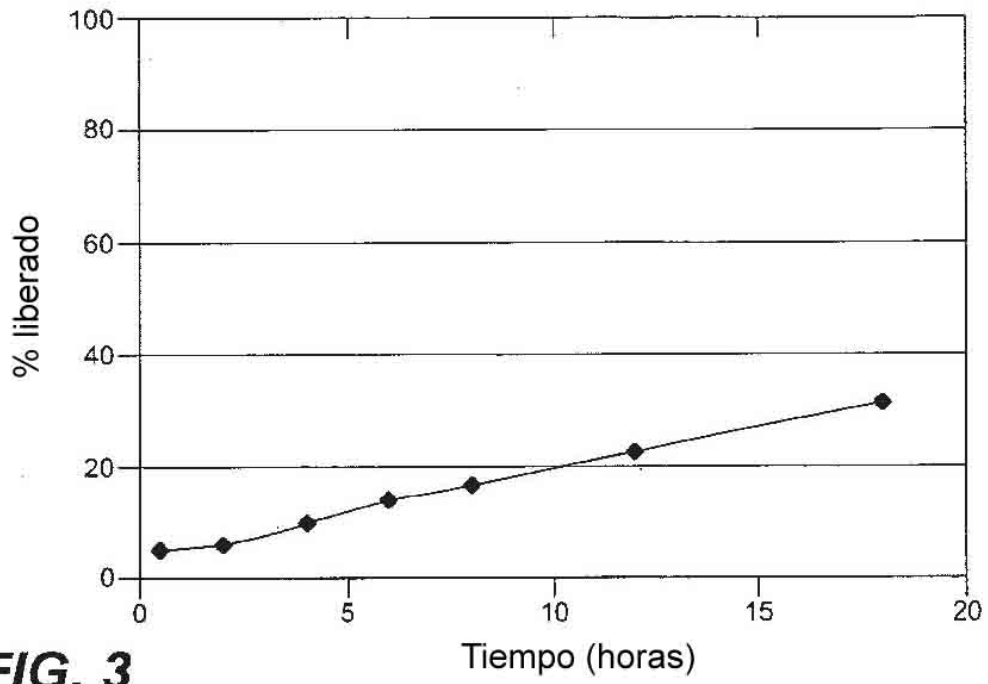


FIG. 3

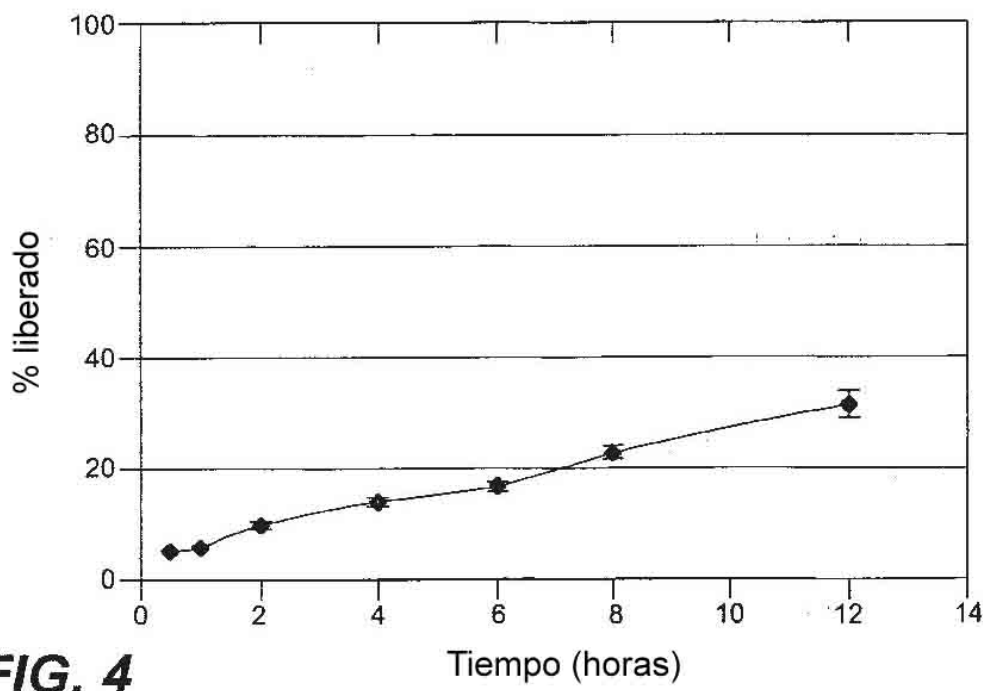


FIG. 4

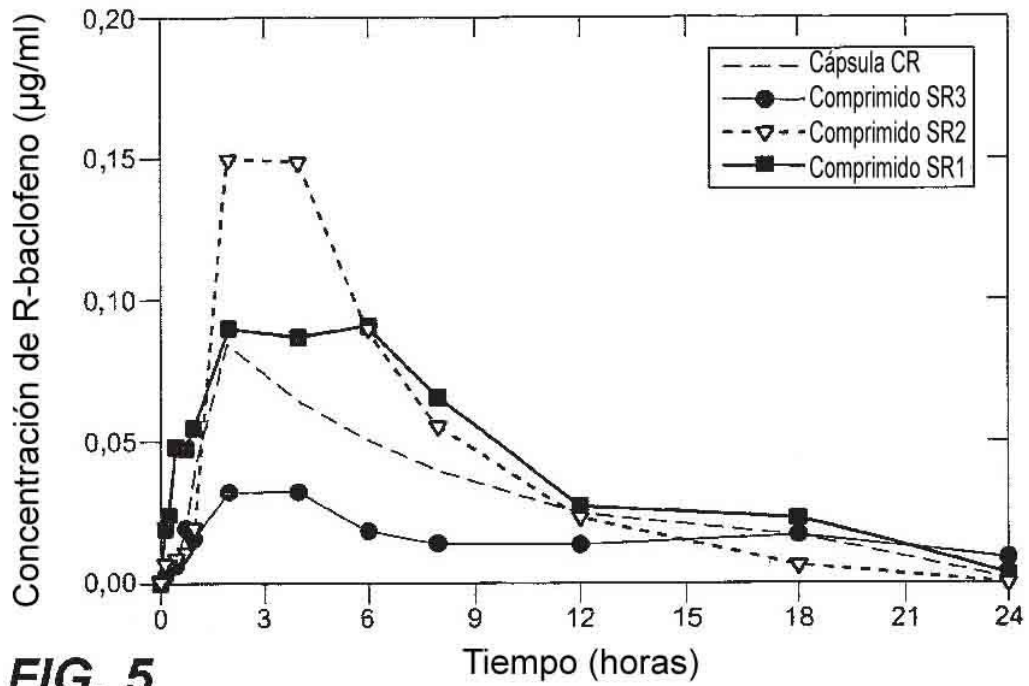


FIG. 5

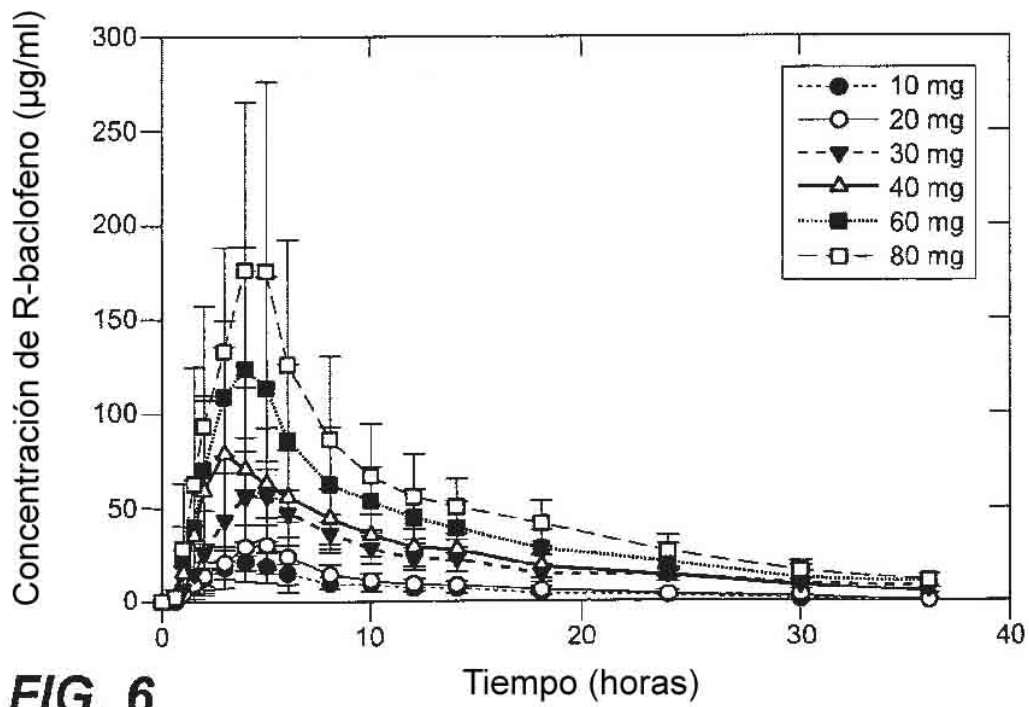
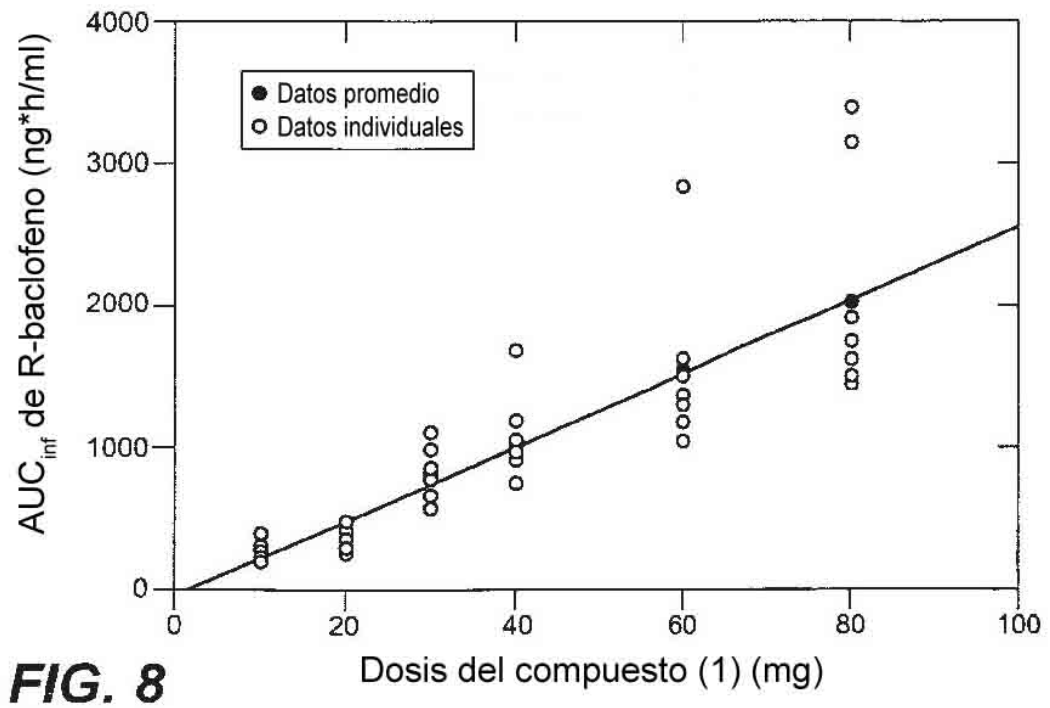
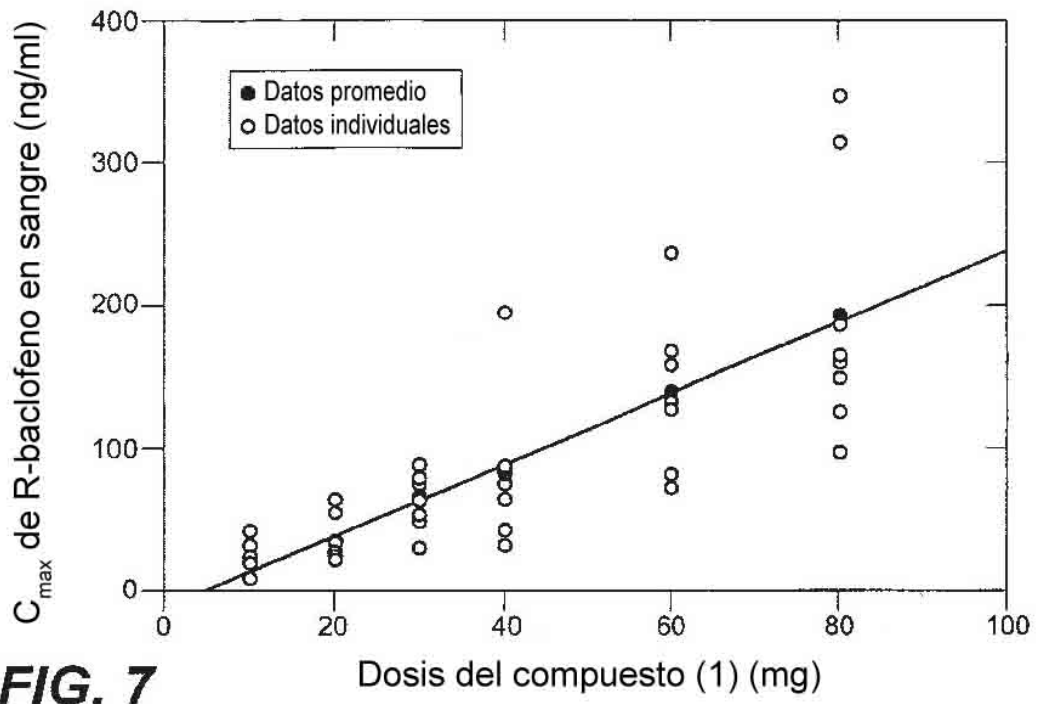


FIG. 6



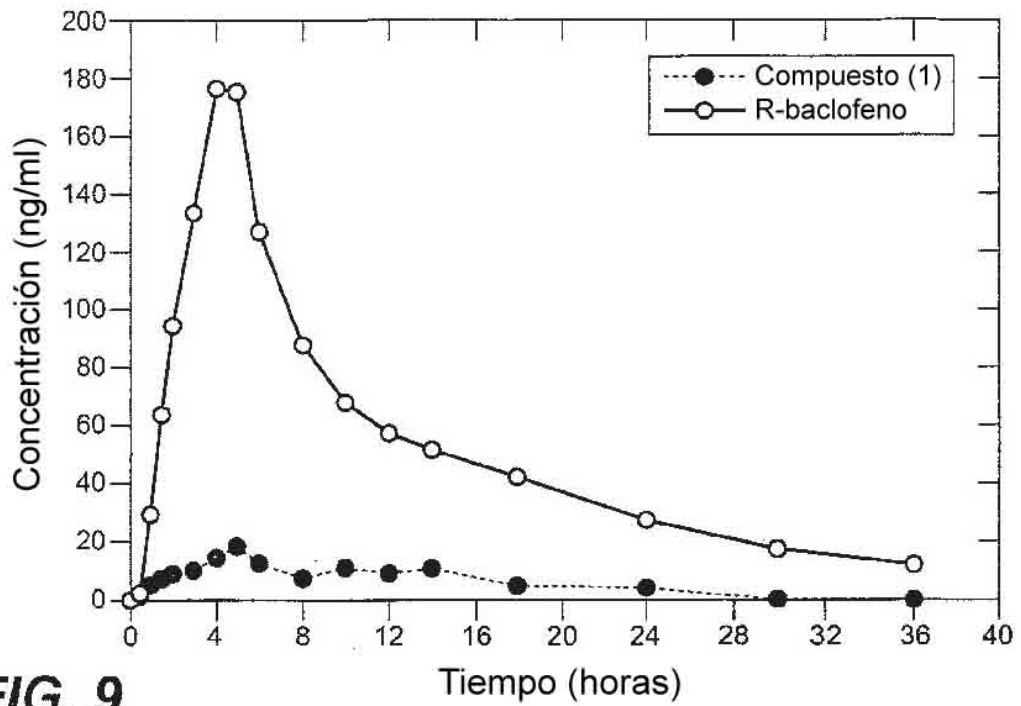


FIG. 9

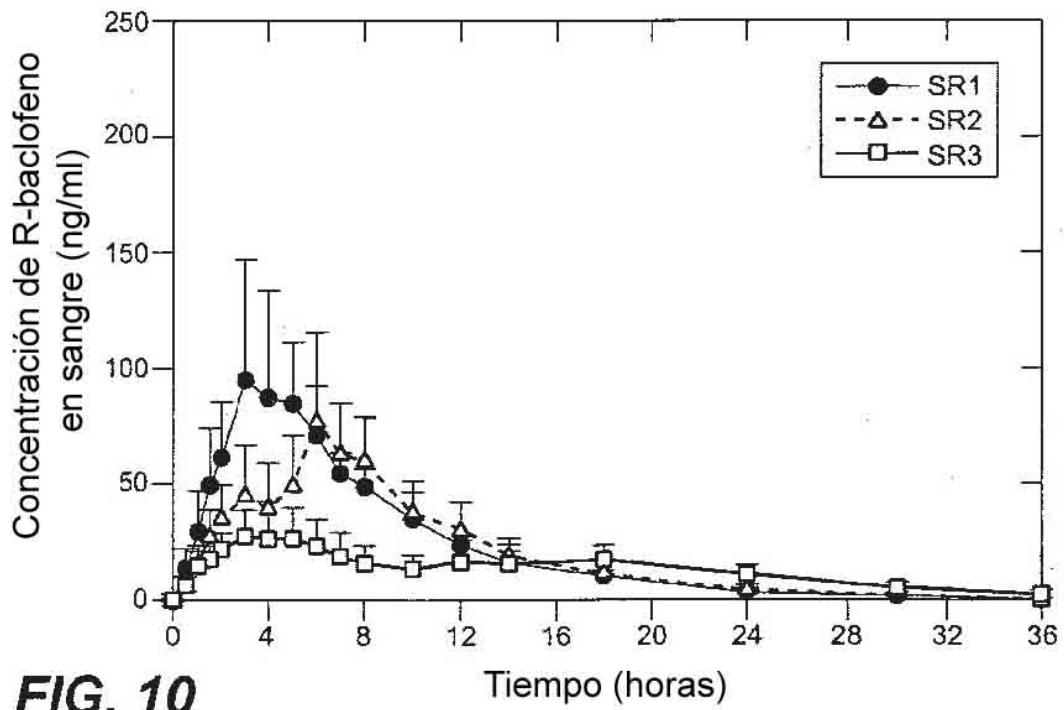


FIG. 10

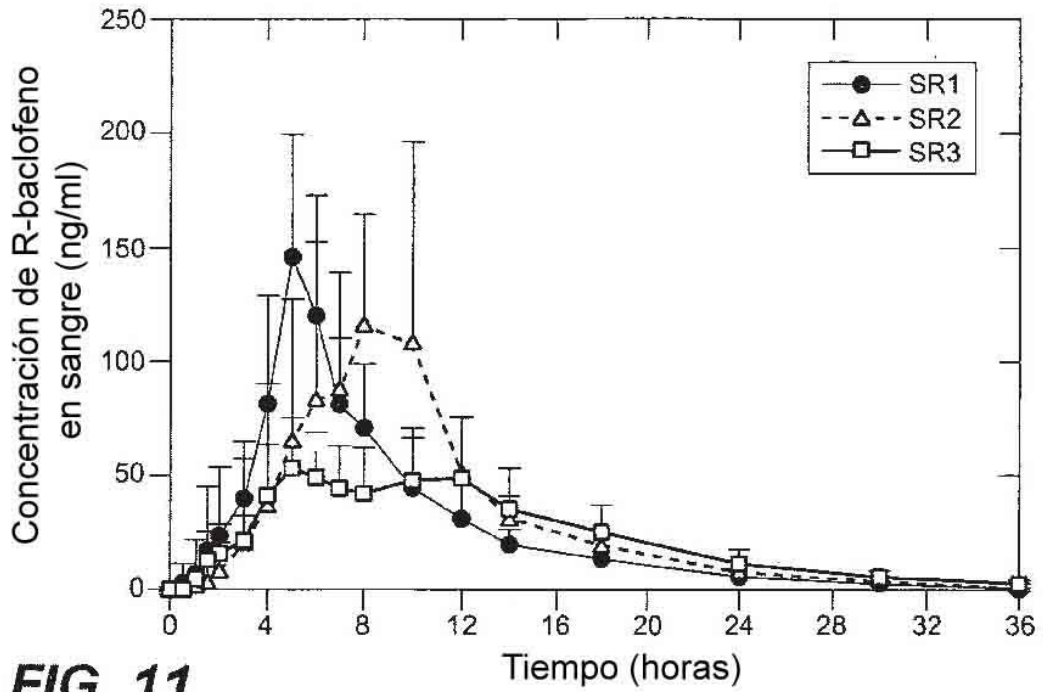


FIG. 11

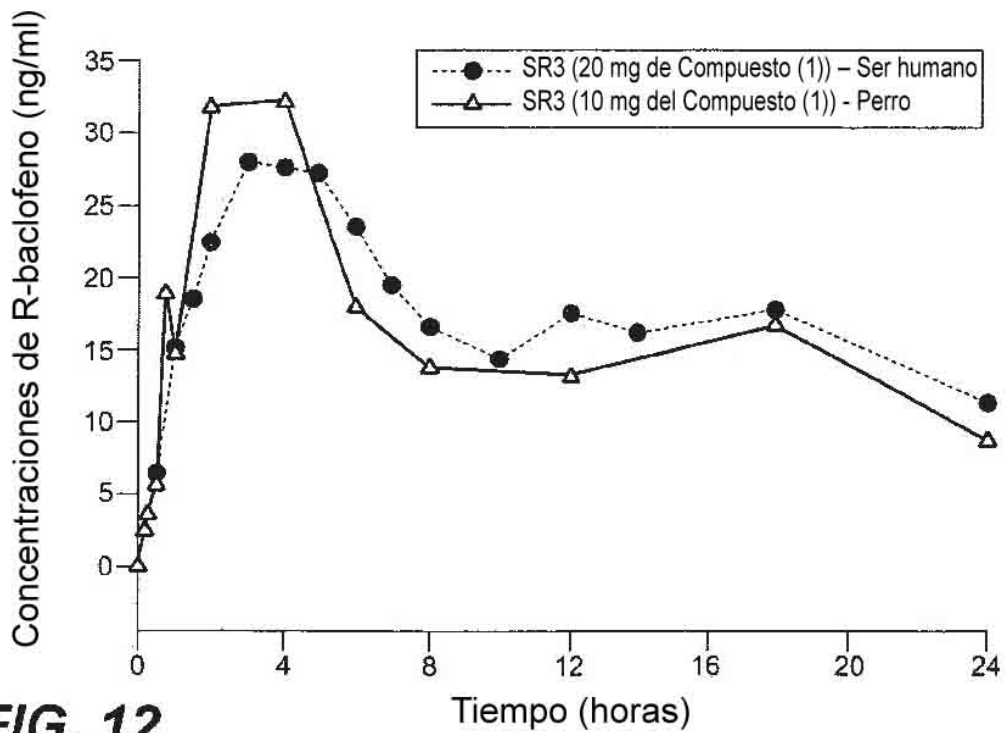


FIG. 12

