

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 880**

51 Int. Cl.:

A61K 31/165 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2003** **E 03744697 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2012** **EP 1485078**

54 Título: **Milnaciprán para el tratamiento del síndrome del intestino irritable**

30 Prioridad:

15.03.2002 US 364531 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

04.04.2013

73 Titular/es:

CYPRESS BIOSCIENCE, INC. (100.0%)
4350 EXECUTIVE DRIVE, SUITE 325
SAN DIEGO, CA 92121, US

72 Inventor/es:

RAO, SRINIVAS G. y
KRANZLER, JAY D.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 399 880 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

Milnaciprán para el tratamiento del síndrome del intestino irritable

Antecedentes de la invención

- Una forma frecuente de síndrome doloroso observado en el contexto clínico es el síndrome del dolor visceral. Ejemplos de síndromes de dolor visceral (SDV) incluyen el síndrome del intestino irritable (SII), dolor torácico no cardíaco (DTNC), dispepsia funcional, cistitis intersticial, vulvodinia esencial y síndrome uretral. Una característica frecuente del síndrome del dolor visceral es el dolor o las molestias producidas por los órganos y tejidos del tórax, abdomen y pelvis.
- Se cree ampliamente que el dolor y las molestias que se sienten en los síndromes anteriores son el resultado de hipersensibilidad visceral. Una forma frecuente de hipersensibilidad visceral es la hiperalgesia visceral, es decir el incremento de la sensibilidad en los órganos y/o los tejidos viscerales a los estímulos dolorosos. Se ha demostrado hiperalgesia visceral en varios SDV, incluidos los trastornos gastrointestinales funcionales, como el SII, el DTNC y la dispepsia funcional. También se cree que la hiperalgesia visceral contribuye a otro SDV no gastrointestinal, incluida la cistitis intersticial, la vulvodinia esencial y la orquiálgia.
- Se cree que la hiperalgesia se debe a la "sensibilización" del sistema nervioso. Dicha sensibilización puede ser un resultado de los cambios que se producen periféricamente (es decir, debidos a la inflamación local en la piel, los músculos, la vejiga urinaria o en los órganos del tracto gastrointestinal), centralmente (a nivel de la médula espinal, el tronco encefálico, el tálamo o la corteza) o en ambas localizaciones. Además, la sensibilización periférica aguda puede, en última instancia, conducir a un estado de sensibilización central crónica. Los mecanismos subyacentes a las sensibilizaciones centrales son complejos y pueden implicar alteraciones en una amplia variedad de sistemas neurotransmisores. En concreto, la alteración en la neurotransmisión glutamatérgica mediada por NMDA o las alteraciones en las vías del dolor "inhibidor" descendente cuyos efectos están mediados por la norepinefrina y la serotonina pueden dar lugar a un estado hiperalgésico mediado centralmente.
- Aunque ha habido significativos avances en la comprensión de la fisiopatología del SDV, el tratamiento de estos síndromes suponen una tarea particularmente desafiante para los clínicos. Algunos de los medicamentos habituales que se usan actualmente para tratar el SDV incluye, entre otros, analgésicos, hipnóticos, supresores inmunitarios, antidepresivos, otros diversos medicamentos de prescripción médica y una serie de medicamentos de libre dispensación.
- Entre todos los agentes terapéuticos, los agentes más usados para el SDV son los antidepresivos. Los antidepresivos son ampliamente usados por la creencia de que estos agentes tienen propiedades tanto analgésicas como psicótropas beneficiosas para el tratamiento del SDV. No obstante, la amplia serie de medicamentos usados en los pacientes con SDV, incluidos los antidepresivos, no son particularmente eficaces en el tratamiento de estos síndromes o su uso está limitado por sus efectos secundarios. Por tanto, existe la necesidad de desarrollar tratamientos eficaces. Los agentes ideales reducirían el conocimiento del dolor visceral, producirían analgesia en una amplia gama de tipos de dolor, actuarían satisfactoriamente ya se administran por vía oral o parenteral, producirían pocos o ningún efecto secundarios y carecerían de la tendencia a producir tolerancia y dependencia de fármacos.
- Los compuestos que inhiben la recaptación de NE y 5-HT, tales como venlafaxina, duloxetina y ciertos ATC pueden ser eficaces para el tratamiento de síndromes del dolor visceral (p. ej., síndrome del intestino irritable), cuando se administran en combinación con precursores de neurotransmisores, tales como fenilalanina, tirosina y/o triptófano. Véase, el documento WO 01/26623 y la patente de EE.UU. Nº 6,441,038. No obstante, estas referencias divulgan que un compuesto que inhibe la recaptación de NE y 5HT es eficaz sólo cuando se administra en combinación con un precursor de neurotransmisor.

Sumario de la invención

- La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende milnaciprán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento terapéutico de un mamífero que sufre síndrome del intestino irritable (SII), en el que el medicamento no comprende un precursor neurotransmisor seleccionado del grupo que consiste en fenilalanina, tirosina, triptófano o una combinación de los mismos.

Descripción detallada de la invención

- Los valores, intervalos, sustituyentes y realizaciones específicos que se proporcionan más adelante son con fines ilustrativos únicamente y de ningún modo limitan el alcance de la invención, que se define en las reivindicaciones. Como se usa en el presente documento, los términos y expresiones siguientes tienen los significados indicados. Se apreciará que los compuestos útiles en la presente invención pueden contener átomos de carbono sustituidos asimétricamente y pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. En la técnica se sabe bien cómo preparar formas ópticamente, tal como mediante resolución de formas racémicas o mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos.

Se pretenden todas las formas quirales, diaestereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica específica. Específicamente, para el compuesto de fórmula (I), el centro portador del anillo de fenilo opcionalmente sustituido y el grupo $C(=O)NR_1R_2$ puede ser (R)- o (S)-; y el centro portador del hidrógeno y el grupo $CH_2NR_3R_4$ puede ser (R) - o (S) -. Asimismo, para milnaciprán, el centro portador del anillo de fenilo y el grupo $C(=O)N(CH_2)CH_2$ puede ser (R)- o (S)-; y el centro portador del hidrógeno y el grupo CH_2NH_2 puede ser (R) - o (S) -.

Los procedimientos para preparar o fabricar compuestos útiles en la presente invención se contemplan en la práctica al menos a escala de multigramos, escala de kilogramos, escala de multikilogramos o escala industrial. La escala de multigramos, como se usa en el presente documento, es, preferentemente, la escala en la que al menos un material de partida está presente en 10 gramos o más, más preferentemente al menos 50 gramos o más, incluso más preferentemente al menos 100 gramos o más. Se pretende que la escala de multikilogramos, como se usa en el presente documento, signifique la escala en la que se usa más de un kilogramo de material de partida. Se pretende que la escala industrial, como se usa en el presente documento, signifique una escala que sea distinta a una escala de laboratorio y que sea suficiente para suministrar producto suficiente para pruebas clínicas o distribuir a los consumidores.

El "síndrome del intestino irritable" (SII) se caracteriza por dolor abdominal, gases y defecación alterada. Se han desarrollado varios criterios diagnósticos para el SII. Véase Fass y col., 2001, Arch Intern Med, 161:2081-2088. Los criterios diagnósticos de Roma II incluyen al menos 12 semanas, que no tienen que ser consecutivas en los 12 meses precedentes, de molestias o dolores abdominales que tiene dos de las siguientes tres características. (i) se alivian con la defecación; y/o (ii) inicio asociado con un cambio de frecuencia de las heces; y/o (iii) inicio asociado con un cambio en la forma (aspecto) de las heces. Véase Thompson y col., 2000, In: Drossman y col., eds. Rome II: The functional Gastrointestinal Disorders. McLean, Va: Degnon Associates, 351-432. exclude other conditions such as pelvic inflammatory disease, sexually transmitted disease, or bladder cancer. Véase Ratner, 2001, World J Urol, 19:157-159.

Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" incluye (i) prevenir una afección patológica (p. ej., profilaxis), (ii) inhibir la afección patológica o detener su desarrollo; y/o (iii) aliviar la afección patológica).

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto parental se modifica preparando sales ácidas o básicas de los mismos. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, sales ácidas minerales u orgánicas de residuos básicos, tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternarias del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares.; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxi-benzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, trifluoroacético y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos útiles en la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar mediante la reacción del ácido libre o las formas básicas de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido adecuados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. En Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, pág. 1418, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia, se presentan listas de sales adecuadas.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente memoria descriptiva para hacer referencia a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del firme juicio médico, adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una razonable proporción de beneficios/riesgos.

Con "compuesto estable" y "estructura estable" se quiere indicar un compuesto que es lo suficientemente sólido como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil de una mezcla de reacción y la formulación en un agente terapéutico eficaz. En la presente invención solo se contemplan los compuestos estables.

Con "sustituido" se pretende indicar que uno o más hidrógenos sobre el átomo indicado en la expresión que usa "sustituido" está reemplazado con una selección del grupo o de los grupos indicados, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo indicado, y que la sustitución tenga como resultado un compuesto estable. Grupos indicados adecuados incluyen, por ejemplo, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alcanóilo, alcoxicarbonilo, amino, alquilamino, acilamino, nitro, trifluorometilo,

trifluorometoxi, carboxi, carboxialquilo, ceto, tioxo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo y ciano. Cuando un sustituyente es un grupo ceto (es decir, =O) o tioxo (es decir, =S), se sustituyen 2 hidrógenos del átomo.

Con “cantidad terapéuticamente eficaz” se pretende incluir una cantidad de un compuesto útil en la presente invención o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada, por ejemplo para tratar síndromes de dolor visceral. La combinación de compuestos es, preferentemente, una combinación sinérgica. La sinergia, como se ha descrito en, por ejemplo, Chou y Talalay, Adv. Enzyme Regul. 22:27-55 (1984), se produce cuando el efecto (en este caso, el tratamiento del síndrome del intestino irritable) de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos como un solo agente. En general, un efecto sinérgico se demuestra con mayor claridad a concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede ser en términos de menor citotoxicidad, mayor actividad o algún otro efecto beneficioso de la combinación comparada con los componentes individuales.

“Mamífero” se refiere a un animal de la clase Mammalia, e incluye a los seres humanos.

Con “profármacos” se pretende incluir cualquier sustancia unida covalentemente que liberan el fármaco parental activo u otras fórmulas o compuestos de la presente invención in vivo, cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto útil en la presente invención, por ejemplo milnaciprán, se preparan modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de un modo tal que las modificaciones se escinden, bien en manipulación rutinaria in vivo, en el compuesto parental. Los profármacos incluyen compuestos útiles en la presente invención en los que el grupo hidroxilo o amino están unidos a cualquier grupo que, cuando el profármaco se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un hidroxilo libre o amino libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, entre otros, derivados acetato, formiato y benzoato de alcohol y grupos funcionales amina en los compuestos útiles en la presente invención, y similares.

“Metabolito” se refiere a cualquier sustancia resultante de procesos bioquímicos mediante los cuales las células vivas interaccionan con el fármaco parental activo u otras fórmulas o compuestos útiles en la presente invención in vivo, cuando dicho fármaco parental activo u otras fórmulas o compuestos útiles en la presente invención se administran a un sujeto mamífero. Los metabolitos incluyen productos o intermedios de cualquier vía metabólica.

“Vía metabólica” se refiere a una secuencia de reacciones mediadas por enzimas que transforman un compuesto en otro y proporciona intermedios y energía para las funciones celulares. La vía metabólica puede ser lineal o cíclica. Una vía metabólica específica incluye la conjugación del glucurónido.

El término “alquilo” se refiere a una cadena de hidrocarburo monoradical de cadena lineal o ramificada que tiene, preferentemente, de 1 a 40 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 10 átomos de carbono, e incluso más preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono. De este término son ejemplos grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, n-hexilo, n-decilo, tetradecilo y similares.

El alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno más alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alcanóilo, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, acilamino, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, carboxialquilo, ceto, tioxo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo y ciano.

El término “alquilen” se refiere a una cadena de hidrocarburo diradical de cadena lineal o ramificada que tiene, preferentemente, de 1 a 40 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 10 átomos de carbono, e incluso más preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono. De este término son ejemplos grupos tales como metileno, etileno, n-propileno, iso-propileno, n-butileno, iso-butileno, sec-butileno, n-hexileno, n-decileno, tetradecileno y similares.

El alquilen puede estar opcionalmente sustituido con uno más alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alcanóilo, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, acilamino, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, carboxialquilo, ceto, tioxo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo y ciano.

El término “alcoxi” se refiere a los grupos alquil-O-, en los que alquilo es como se define en el presente documento. Grupos alcoxi preferidos incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, *tert*-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, neopentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi y similares.

El alquioxo puede estar opcionalmente sustituido con uno más alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alcanóilo, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, acilamino, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, carboxialquilo, ceto, tioxo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo y ciano.

El término “arilo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 20 átomos de carbono que tienen un único anillo (p. ej., fenilo) o múltiples anillos condensados (fusionados), en el que al menos un anillo es aromático (p. ej., naftilo, dihidrofenantrenilo, fluórenlo o antrilo). Entre los arilos preferidos se incluyen fenilo, naftilo y similares.

El arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno más alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alcanóilo, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, acilamino, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, carboxialquilo, ceto, tioxo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo y ciano.

El término “cicloalquilo” se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono que tienen un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo sencillo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y similares, o múltiples estructuras de anillo tales como adamantilo y similares.

- 5 El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno más alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alcanóilo, alcoxicarbonilo, amino, alquilamino, acilamino, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, carboxialquilo, ceto, tioxo, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo y ciano.

El término “halo” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. De un modo similar, el término “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

- 10 “Haloalquilo” se refiere a alquilo, tal como se define en el presente documento, sustituido con 1-4 grupos halo como se define en el presente documento, que pueden ser iguales o diferentes. Grupos haloalquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, trifluorometilo, 3-fluorodecilo, 12,12,12-trifluorododecilo, 2-bromooctilo, 3-bromo-6-cloroheptilo y similares.

- 15 El término “heteroarilo” se define, en el presente documento, como un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que contiene uno, dos o tres anillos aromáticos y que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre en un anillo aromático y que puede estar insustituido o sustituido con, por ejemplo, uno o más, y en particular de uno a tres, sustituyentes, como halo, alquilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, alcroxialquilo, haloalquilo, nitro, amino, alquilamino, acilamino, alquiltio, alquilsulfino y alquilsulfonilo. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, entre otros,
 20 2H-pirrolilo, 3H-indolilo, 4H-quinolizino, 4nH-carbazolilo, acridinilo, benzo[b]tienilo, benzotiazolilo, β-carbolinilo, carbazolilo, chromenilo, cinnaolinilo, dibenzo[b,d] furanilo, furazanilo, furilo, imidazolilo, imidizolilo, indazolilo, indolisinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, nafto[2,3-b], oxazolilo, perimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pyranilo, pyrazinilo, pyrazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidinilo, pirrolilo,
 25 quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y xantenilo. En una realización, el término “heteroarilo” indica un anillo aromático monocíclico que contiene cinco o seis átomos de anillo que contienen carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de forma independiente del grupo oxígeno no peróxido, azufre y N(Z), en el que Z está ausente o es H, O, alquilo, fenilo o bencilo. En otra realización, heteroarilo indica un heterociclo bicíclico condensado en orto de aproximadamente ocho a diez átomos de anillo derivados del mismo,
 30 particularmente un derivado benzo o uno derivado condensando un diradical propileno o tetrametileno al mismo.

El heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno más alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, arilo, heterociclo, cicloalquilo, alcanóilo, alcoxicarbonilo, amino, alquilamino, acilamino, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, carboxialquilo, ceto, tioxo, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo y ciano.

- 35 El término “heterociclo” se refiere a un sistema de anillo saturado o parcialmente insaturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, y está sustituido opcionalmente con alquilo o $C(=O)OR_b$, en el que R_b es hidrógeno o alquilo. Normalmente, el heterociclo es un grupo monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre. Un grupo heterociclo también puede contener un grupo oxo ($=O$) unido al anillo. Ejemplos no limitantes de grupos heterociclo incluyen 1,3-dihidrobenzofurano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxano, 1,4-ditiano, 2H-pirano, 2-pirazolina, 4H-pirano, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, indolinilo, isocromanilo, isoindolinilo, morfolina, piperazinilo, piperidina, piperidilo, pirazolidina, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidina, pirrolina, quinuclidina, and tiomorfolina.

El heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con uno más alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alcanóilo, alcoxicarbonilo, amino, alquilamino, acilamino, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, carboxialquilo, ceto, tioxo, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo y ciano.

- 45 Ejemplos de heterociclos y heteroarilos de nitrógeno incluyen, entre otros, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, morfolino, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, y similares, así como heterociclos que contienen N-alcoxi-nitrógeno.

- 50 Otra clase de heterocíclicos se conoce como “compuestos corona”, que hace referencia a una clase específica de compuestos heterocíclicos que tienen una o más unidades repetitivas de la fórmula $[-(CH_2)_aA-]$, en la que a es igual o superior a 2 y a en cada aparición distinta puede ser O, N, S o P. Ejemplos de compuestos corona incluyen, a modo de ejemplo únicamente, $[-(CH_2)_3-NH-]_3$, $[-(CH_2)_2-O-]_4-[(CH_2)_2-NH-]_2$, y similares. Normalmente, dichos compuestos corona pueden tener de 4 a 10 heteroátomos y de 8 a 40 átomos de carbono.

- 55 El término “alcanóilo” se refiere a $C(=O)R$, en la que R es un grupo alquilo. Como los definidos en lo que antecede.

El término “alcoxicarbonilo” se refiere a $C(=O)OR$, en la que R es un grupo alquilo como se ha definido en lo que

antecede.

El término "amino" se refiere a $-NH_2$ y el término "alquilamino" se refiere a $-NR_2$, en el que al menos un R es alquilo y el segundo T es alquilo o hidrógeno. El término "acilamino" se refiere a $RC(=O)N$, en la que R es alquilo o arilo.

El término "nitro" se refiere a $-NO_2$.

5 El término "trifluorometilo" se refiere a $-CF_3$.

El término "trifluorometoxi" se refiere a $-OCF_3$.

El término "ciano" se refiere a $-CN$.

El término "hidroxi" se refiere a $-OH$.

10 En cuanto a cualquiera de los grupos anteriores, que contienen uno o más sustituyentes, se entiende, por supuesto, que dichos grupos no contienen ninguna sustitución o patrón de sustitución que son estéricamente imprácticos y/o sintéticamente no factibles. Además, los compuestos de la presente invención incluyen todos los isómeros estereoquímicos que surgen de la sustitución de estos compuestos.

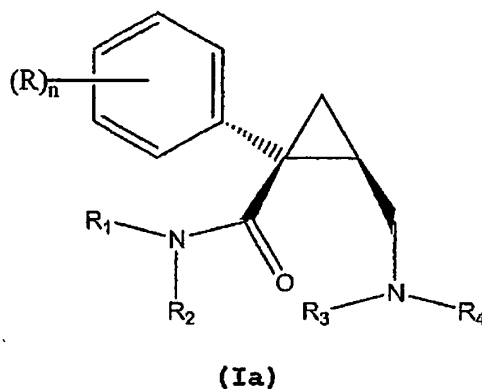
15 Un diaestereómero de un compuesto divulgado en el presente documento pueden mostrar una actividad superior en comparación con el otro. Cuando sea necesario se puede conseguir la separación del material racémico mediante HPLC usando una columna quiral o mediante resolución usando un agente de resolución tal como cloruro canfónico como en Thomas J. Tucker, et al., J. Med. Chem. 1994 37, 2437-2444. Un compuesto quiral útil en la presente invención también se puede sintetizar directamente usando un catalizador quiral o un ligando quiral, por ejemplo Mark A. Huffman, y col., J. Org. Chem. 1995, 60, 1590-1594.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (5-HT) norepinefrina (NE) (ISRS)

20 Las expresiones "recaptación de serotonina (5HT) y "recaptación de norepinefrina (NE)" se refieren a la captación de 5HT o de NE de la hendidura sináptica por una neurona presináptica tras la liberación del neurotransmisor por la misma neurona en la transmisión sináptica. La liberación original del neurotransmisor en la hendidura sináptica por la neurona presináptica desencadena un potencial de acción en la neurona posináptica.

25 La recaptación del neurotransmisor permite restablecer el potencial en reposo de la neurona posináptica, aclarando el camino para recibir otra transmisión.

Los compuestos que pueden actuar como inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina (NE) serotonina (5HT) incluyen compuestos de fórmula (Ia):



30 o formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, en la que:

R es, de forma independiente, hidrógeno, halo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, hidroxi, nitro, amino o amino sustituido; n es 1 o 2;

35 R_1 y R_2 son, cada uno de forma independiente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido; o

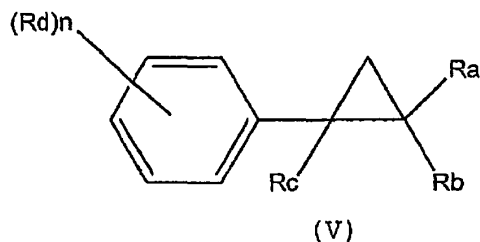
R_1 y R_2 pueden formar un heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido con el átomo de

nitrógeno adyacente;

R^3 y R^4 son cada uno de forma independiente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido; o

R^3 y R^4 pueden formar un heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido con el átomo de nitrógeno adyacente.

- 5 Compuestos adicionales que pueden actuar como inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina (NE) serotonina (5HT) incluyen compuestos de fórmula (V):



- 10 en el que,

R_a es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, $COOR_e$ o NR_eR_e ; en la que cada R_e es, de forma independiente, hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido;

- 15 R_b es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, $COOR_e$ o NR_eR_e ; en la que cada R_e es, de forma independiente, hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido; o R_b junto con R_c forma una cadena de alquileno o una cadena de alquileno sustituido;

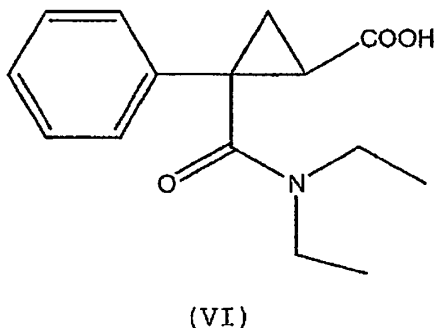
R_c es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, $COOR_e$ o NR_eR_e ; en la que cada R_e es, de forma independiente, hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido; o R_c junto con R_b forma una cadena de alquileno o una cadena de alquileno sustituido;

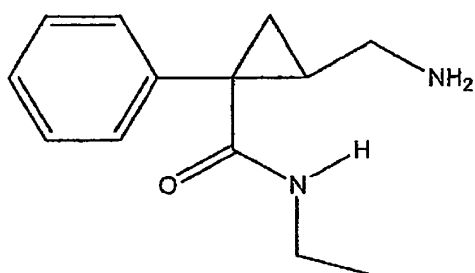
- 20 R_d es hidrógeno, halo, hidroxilo, alcosilo, nitro, $COOR_a$ o NR_eR_e ; en la que cada R_e es, de forma independiente, hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido;

n es 1, 2, 3, 4 o 5;

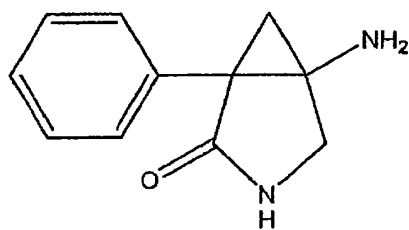
o formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

- 25 Compuestos adicionales que pueden actuar como inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina (NE) serotonina (5HT) incluyen compuestos de fórmula (VI)-(XV):

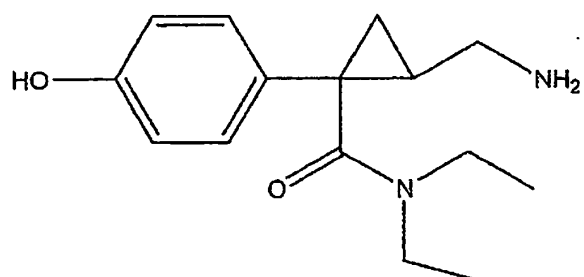




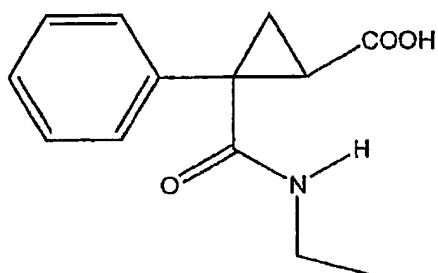
(VII)



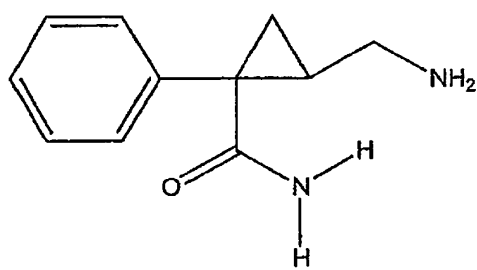
(VIII)



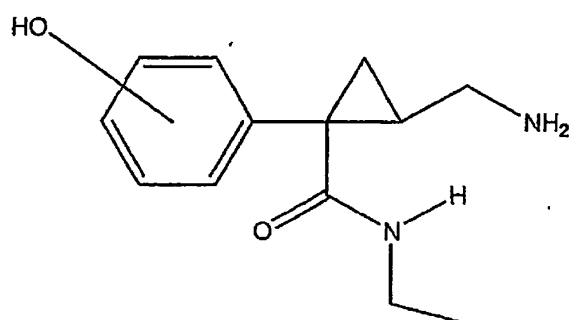
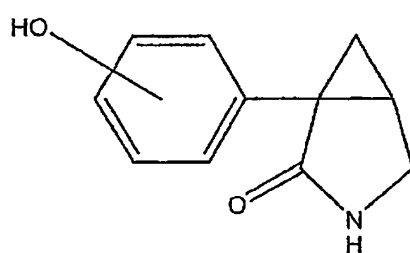
(IX)



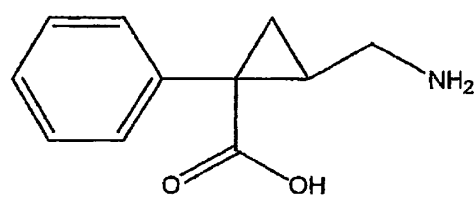
(X)



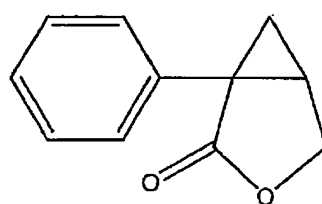
(XI)



(XIII)



(XIV)



(XV)

o formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

La expresión "inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (5-HT)" se refiere a un compuesto que tiene una Cl_{50} para la recaptación de 5HT dependiente de sodio en los sinaptosomas corticales cerebrales de rata de 200 nM o menor y una Cl_{50} para la recaptación de dopamina dependiente de sodio en los sinaptosomas estriados de rata de al menos 1.000 nM, como indican los ensayos en Mochizuki, D., y col., *Psychopharmacology* 162:323-332 (2002). Los ensayos de la actividad de la inhibición de la recaptación de 5HT se pueden realizar con el transportador humano recombinante de 5HT expresado en una línea celular in Vitro, tal como la línea celular LLC-PK1 en Gu y col. *J. Biol. Chem.* 269:7124-7130 (1994).

Específicamente, la Cl_{50} para la recaptación de 5-HT es 100 nM o menor y para la recaptación de dopamina es 5 μ M o mayor.

La expresión "inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina (NE)" se refiere a un compuesto que tiene una Cl_{50} para la recaptación de NE dependiente de sodio en los sinaptosomas corticales cerebrales de rata de 200 nM o menor y una Cl_{50} para la recaptación de dopamina dependiente de sodio en los sinaptosomas estriados de rata de al menos 1.000 nM, como indican los ensayos en Mochizuki, D., y col., *Psychopharmacology* 162:323-332 (2002). Específicamente, la Cl_{50} para la recaptación NE es 100 nM o menor y para la recaptación de dopamina es 5 μ M o mayor.

En concreto, el inhibidor selectivo de la recaptación de NE también tiene una Cl_{50} para la recaptación 5-HT dependiente de sodio de 300 nM o mayor, o de 1.000 nM o mayor.

La expresión "inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina (NE) serotonina (5HT) (ISRN)" se refiere a un compuesto que es tanto un inhibidor selectivo de la recaptación de NE como un inhibidor selectivo de la recaptación de 5HT. Específicamente, un ISRN tiene una Cl_{50} para la recaptación de 5HT de 200 nM o menor y una Cl_{50} para la recaptación de NE de 200 nM o menor y una Cl_{50} para la recaptación de dopamina de al menos 1.000 nM. El ISRN tendrá una proporción de inhibición de la recaptación de NE:5-HT de aproximadamente 1:1. La proporción de inhibición de la recaptación de NE:5-HT se calcula dividiendo la Cl_{50} para la recaptación de 5-HT por la Cl_{50} para la recaptación de NE. Por ejemplo, si un compuesto tiene una Cl_{50} para la recaptación de NE de 10 nM y una Cl_{50} para la recaptación de 5-HT de 20 nM, tiene una proporción de inhibición de la recaptación de NE:5-HT de 2:1. Específicamente, el ISRN tendrá una proporción de inhibición de la recaptación de NE:5-HT de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1, de aproximadamente 1,1:1 a aproximadamente 20:1, de aproximadamente 1:1, de aproximadamente 1,1:1 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1, o de aproximadamente 1,1:1 a aproximadamente 3:1.

Como se usa en el presente documento, los ISRN no incluyen antidepresivos tricíclicos (ATC).

Específicamente, el ISRN tiene una Cl_{50} para la recaptación de la dopamina dependiente de sodio de al menos 5 μ M.

Inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina (NE) serotonina (5HT) incluyen, por ejemplo, derivados de aminociclopropano, sibutramina, venlafaxina y duloxetine.

"Sibutramina" se refiere a ciclobutanometanoamina o 1(4-clorofenil)-N,N-dimetil- α -(2-metilpropil)-, clorhidrato monohidrato. Los números de registro CAS son 125494-59-9 [monohidrato], 84485-00-7 [anhidro] y 106650-56-0 [sibutramina].

La expresión "derivado de aminociclopropano" se refiere a cualquier compuesto de aminociclopropano que posee inhibición selectiva de la recaptación de norepinefrina (NE) serotonina (5-HT) adecuada. Los derivados de aminociclopropano adecuados se divulgan en, por ejemplo, la patente de EE.UU. n° 5,621,142; el documento WO95/22521; Shuto y col., *J. Med. Chem.*, 38:2964-2968, 1995; Shuto y col., *J. Med. Chem.*, 39:4844-4852, 1996; Shuto y col., *J. Med. Chem.*, 41:3507-3514, 1998; y Shuto y col., *J. Med. Chem.*, 85:207-213, 2001; y *Jpn. J. Pharmacol.* 85:207-213.

"Venlafaxina" se refiere a ($\pm$)-1-[α -(dimetilamino)metil]-p-metoxibencil]ciclohexanol clorhidrato. Los números de registro CAS son 99300-78-4; 93413-69-5. Venlafaxina y preparaciones sintéticas de la misma se divulgan en, por ejemplo, las patentes de EE.UU. n° 4.535.1864.761.501 y las referencias citadas en las mismas. Venlafaxina y procedimientos para su síntesis se describen en la patente de EE.UU. 4,535,186, y la patente de EE.UU. 4,761,501. Información adicional sobre venlafaxina se puede encontrar en el Índice de Merck, 12 Edición, en la entrada 10079. Se entiende que "venlafaxina" se refiere a la base libre de venlafaxina, sus sales farmacéuticamente aceptables, su racemato y sus enantiómeros individuales y análogos de venlafaxina, tanto como racematos como sus enantiómeros individuales. Se ha notificado que el metabolito principal de venlafaxina es O-desmetilvenlafaxina. Véase, Sanchez et al., 1999, *Cellular and Molecular Neurobiology* 19(4):467-489. De acuerdo con esto, el uso de O-desmetilvenlafaxina también entra dentro del alcance de la presente invención.

"Duloxetina" se refiere a 2-tiofenopropanamina, N-metil-γ-(1-naftalenilo)-clorhidrato. El número de registro CAS son 116539-59-4. Duloxetina y preparaciones sintéticas de la misma se divulgan en, por ejemplo, la patente de EE.UU. n° 4,956,388; y las referencias citadas en la misma. Normalmente, la duloxetina se administra a los seres humanos como la sal clorhidrato. Duloxetina y procedimientos para su síntesis se describen en la patente de EE.UU. 4,956,388. Información adicional sobre milnaciprán se puede encontrar en el Índice de Merck, 12 Edición, en la entrada 3518.

Milnaciprán (MIL)

"Milnaciprán" o "MIL" se refiere a (±)-cis-2-(aminometil)-N,N-dietil-1-fenilciclopropanocarboxamida. El número de registro CAS es 92623-85-3. Procedimientos de preparar milnaciprán se divulgan en, por ejemplo, la patente de EE.UU. n° 4.478.836; y las referencias citadas en la misma. En seres humanos, milnaciprán y su derivado para-hidroxilado se encuentran en la orina (Caccia, 1998, Clin Pharmacokinet 34(4):281-302). De acuerdo con esto, el derivado para-hidroxilado de milnaciprán es particularmente útil en la práctica de la presente invención.

Se cree que el enantiómero dextrógiro de milnaciprán es aproximadamente dos veces más activo en la inhibición de la recaptación de norepinefrina y de serotonina que la mezcla racémica y que el enantiómero levógiro es mucho menos potente. Véase, por ejemplo, Viazzo et al., 1996, Tetrahedron Lett. 37(26):4519-4522; Deprez et al., 1998, Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 23(2): 166-171). De acuerdo con esto, milnaciprán se puede administrar en forma enantioméricamente pura (p. ej., el enantiómero dextrógiro puro) o como una mezcla de enantiómeros dextrógiros y levógiros, tales como una mezcla racémica.

La NE:5-HT de milnaciprán es de aproximadamente 2:1. Véase, Moret, C., M. Charveron, y col. (1985). "Biochemical profile of miltacipran (F 2207), 1-phenyl-1-diethyl-aminocarbonyl-2-aminomethyl-cyclopropane (Z) hydrochloride, a potential fourth generation antidepressant drug." Neuropharmacology 24(12): 1211-9.) Palmier, C., C. Puozzo, y col., (1989). "Monoamine uptake inhibition by plasma from healthy volunteers after single oral doses of the antidepressant milnacipran." Eur J Clin Pharmacol 37(3): 235-8. Milnaciprán y las preparaciones sintéticas del mismo se describen en la patente de EE.UU. 4,478,836 y las referencias citadas en la misma. Información adicional sobre milnaciprán se puede encontrar en el Índice Merck, 12 edición, en la entrada 6281.

Normalmente, milnaciprán se administra a adultos a una dosis de 50 mg dos veces al día (tomado con las comidas). El milnaciprán se puede administrar a niños a dosis menores, por ejemplo de hasta aproximadamente 40 mg dos veces al día (tomado con las comidas), hasta aproximadamente 30 mg dos veces al día (tomado con las comidas), hasta aproximadamente 20 mg dos veces al día (tomado con las comidas) o hasta aproximadamente 10 mg dos veces al día (tomado con las comidas).

Adicionalmente, aunque milnaciprán normalmente se administra a adultos a una dosis de aproximadamente 100 mg/70 kg de peso corporal, se puede administrar a niños a una dosis de hasta aproximadamente 60 mg/50 kg de peso corporal, hasta aproximadamente 50 mg/50 kg de peso corporal, hasta aproximadamente 30 mg/50 kg de peso corporal, o hasta aproximadamente 20 mg/50 kg de peso corporal. Específicamente, milnaciprán se puede administrar a niños a una dosis de aproximadamente 1 mg/50 kg de peso corporal a aproximadamente 60 mg/50 kg de peso corporal a aproximadamente 5 mg/50 kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/50 kg de peso corporal, de aproximadamente 5 mg/50 kg de peso corporal a aproximadamente 30 mg/50 kg de peso corporal, o de aproximadamente 5 mg/50 kg de peso corporal a aproximadamente 20 mg/50 kg de peso corporal.

Terapia de combinación

Milnaciprán se puede administrar como adyuvante con otros compuestos activos, tal como un medicamento para el tratamiento de la disfagia, dispepsia, aerofagia, síndrome del intestino irritable, hinchazón abdominal, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, migrañas abdominales, disfunción de la vesícula biliar, esfínter de disfunción de Oddi, incontinencia fecal, dolor anorrectal, proctalgia fugaz, disinergia, disquexia, vulvodinia, orquialgia, síndrome uretral, dolor peneano, prostatodinia, coccigodinia, dolor perineal, dolor rectal o una combinación de los mismos.

El dolor anorrectal puede incluir isquemia, síndrome intestinal inflamatorio, criptitis, absceso intramuscular, fisuras, hemorroides, prostatitis, úlcera rectal solitaria o una combinación de los mismos.

La vulvodinia puede incluir dermatosis vulvar, vulvovaginitis cíclica, vestibulitis vulvar, papilomatosis vulvar, vulvodinia disestética o una combinación de los mismos.

Específicamente, el milnaciprán se puede administrar como adyuvante con un antidepresivo, un antidiarreico, un analgésico, un antiespasmódico, un agente antifatiga, un anorético, un estimulante, un fármaco antiepiléptico, un sedante/hipnótico, un laxante, un agonista de 5-HT, un agonista alfa adrenérgico o una combinación de los mismos.

Más milnaciprán se puede administrar como adyuvante con un inhibidor de la recaptación de la serotonina, un antidepresivo heterocíclico, un inhibidor de la monoaminoxidasa, un antagonista de 5-HT₂ noradrenérgico serotoninérgico, un antagonista del receptor de 5-HT₂ catecolaminérgico y anticolinérgico, un antagonista del receptor de 5-HT₃, solución paregórica, de electrolitos-glucosa, un opiáceo, un agonista de opioides, un AINE, un indol, una naftilcanona, oxícam, un derivado de para-aminofenol, ácido propiónico, salicilato, fenamato, un pirazol, un salicilato, un analgésico intestinal, un alcaloide de belladona, nicroglicerina, un anticolinérgico, un bloqueante de los

canales de calcio, un corticosteroide, un glucocorticoide, acetazolamida, carbamacepina, clonazepam, etoxiximida, fosfenitoína, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, pirmedona, topiramato, valproato, un barbitúrico, benzoidacepina, imidazopiridina, agente bloqueante neuromuscular no despolarizante, un abalndador de las heces, un agente formador de masa, alosetrón, anfetamina, atropina, buprenorfina, buspirona, carbamazepina, clonidina, codeína, diciclomina, 1-DOPA, hiosciamina, lactosa, lidocaína, loperamida, aceite mineral, modafinilo, morfina, neurotonina, octreotida, opiáceos, fenoltialina, pramipexol, pregabalina, psyllium, sibutramina, tegaserod, tizanidina, tramadol, trazodona, tropisetron, valium, zolpidem, .zopiclona, o una combinación de los mismos.

Realizaciones específicas:

1. Una composición farmacéutica que comprende milnaciprán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento terapéutico de un mamífero que sufre síndrome del intestino irritable (SII), en la que la composición farmacéutica no comprende un precursor neurotransmisor seleccionado del grupo que consiste en fenilalanina, tirosina, triptófano o una combinación de los mismos.
2. La composición farmacéutica para uso del punto 1, que además comprende un antidepresivo, un antidiarreico, un analgésico, un antiespasmódico, un agente antifatiga, un anoréctico, un fármaco antiepiléptico, un sedante/hipnótico, un laxante o una combinación de los mismos.
3. La composición farmacéutica para uso del punto 1, que además comprende ramipexol.
4. La composición farmacéutica para uso del punto 1, que además comprende pregabalina.
5. La composición farmacéutica para uso del punto 1, que además comprende neurotoxina.
6. La composición farmacéutica para uso del punto 1, en la que el milnaciprán se administra hasta aproximadamente 400 mg/día.
7. La composición farmacéutica para uso del punto 1, en la que el milnaciprán se administra en aproximadamente 25 mg/día a aproximadamente 250 mg/día.

Utilidad

- Los compuestos divulgados en el presente documento (es decir, los útiles en la presente invención) poseen actividad anti-síndrome del dolor visceral y, por tanto, son útiles como agentes para el tratamiento del síndrome intestinal irritable.

Los compuestos divulgados en el presente documento también son útiles como compuestos estándar o de referencia para usar en pruebas o ensayos para determinar la capacidad de un agente para tratar, prevenir o atenuar las afecciones o síntomas asociados con el síndrome intestinal irritable, por ejemplo en un programa de investigación farmacéutica. Por tanto, los compuestos divulgados en el presente documento también se pueden usar como control o compuesto de referencia en dichos ensayos y como patrón para el control de calidad. Los compuestos de la presente invención se pueden proporcionar en un kit o contenedor comercial para usar como dicho compuesto estándar o de referencia.

- Como se usa en el presente documento, "µg" indica microgramos, "mg" indica miligramos, "g" indica gramos, "µl" indica microlitros, "ml" indica mililitros, "l" indica litros, "nM" indica nanomolar, "µM" indica micromolar, "mM" indica milimolar, "M" indica molar y "nm" indica nanómetros. "Sigma" representa Sigma-Aldrich Corp. of St. Louis MO.

Forma de dosificación y formulación

- Los compuestos se pueden administrar como tratamiento del síndrome intestinal irritable mediante cualquier medio que produzca contacto del agente activo con el sitio de acción del agente en el cuerpo de un mamífero. Se pueden administrar por cualquier medio convencional disponible para usar junto con productos farmacéuticos, bien como agentes terapéuticamente individuales o en una combinación de agentes terapéuticamente. Se pueden administrar de forma individual, pero, preferentemente, se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado en base a la vía de administración escogida y la práctica farmacéutica convencional.

- La dosis administrada variará, por supuesto, en función de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente concreto y su modo y vía de administración; la edad, el estado de salud y el peso del receptor; la naturaleza y extensión de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; y el efecto deseado. Se puede esperar una dosis diaria del ingrediente activo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1.000 miligramos por kilogramo de peso corporal, siendo la dosis preferida de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg, preferentemente administrada varias veces al día.

Las formas de dosificación de las composiciones adecuadas para administración contienen de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 500 mg de principio activo por unidad. En estas composiciones farmacéuticas, normalmente el principio activo estará presente en una cantidad del 0,5-95 % en peso en base al peso total de la composición. El

principio activo se puede administrar por vía oral en formas de dosificación sólidas, tales como cápsulas, comprimidos y polvos, o en formas de dosificación líquidas, tales como elixires, jarabes y suspensiones. También se puede administrar por vía parenteral, en formas de dosificación líquidas estériles. También se pueden incluir aditivos en la formulación para potenciar el aspecto físico, mejorar la estabilidad y ayudar en la disgregación tras la administración. Por ejemplo, las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden contener agentes colorantes y aromatizantes para aumentar la aceptación por el paciente.

Las cápsulas de gelatina contienen el principio activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Se pueden usar diluyentes similares para formar pastillas comprimidas. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar en forma de productos de liberación sostenida, para proporcionar la liberación continua de medicación durante un periodo de horas o días. Los productos de liberación sostenida también se pueden formular para implantación o liberación transdérmica/transmucosa. Dichas formulaciones normalmente incluirán un polímero que se biodegrada o se bioerosiona, de modo que libera una porción del principio activo. Las formulaciones pueden tener la forma de microcápsulas, liposomas, implantes monolíticos sólidos, geles, fluidos viscosos, discos o películas adherentes.

Las pastillas comprimidas pueden estar recubiertas con azúcar o recubiertas con película para enmascarar el gusto y proteger el comprimido de la atmósfera, o con recubrimiento entérico para la disgregación selectiva en el tracto gastrointestinal.

Los comprimidos con recubrimiento pelicular son pastillas comprimidas que están cubiertas por una capa fina de película o de material hidrosoluble. Se pueden usar numerosas sustancias poliméricas con propiedades de formación de película. El recubrimiento pelicular imparte las mismas características generales que el recubrimiento con azúcar, con la ventaja añadida de un periodo de tiempo considerablemente reducido necesario para la operación de recubrimiento.

Los comprimidos con recubrimiento entérico son pastillas comprimidas recubiertas con sustancias que resisten la solución del fluido gástrico pero se desintegran en el intestino. Los recubrimientos entéricos se pueden usar para comprimidos que contienen sustancias farmacológicas que se inactivan o destruyen en el estómago, para aquellas que irritan la mucosa o como medio de liberación retardada del medicamento.

Múltiples pastillas comprimidas son pastillas comprimidas elaboradas mediante más de un ciclo de compresión.

Los comprimidos en capas se preparan comprimiendo granulados de comprimidos adicionales en un granulado previamente comprimido. La operación se puede repetir para producir comprimidos multicapas de dos o tres capas. Para elaborar comprimidos multicapas se requieren prensas especiales.

Los comprimidos recubiertos en prensa, que también se denominan recubiertos en seco, se preparan alimentando pastillas previamente comprimidas en una máquina de troquelación especial y comprimiendo otra capa de granulado alrededor de los comprimidos preformados. Tienen todas las ventajas de las pastillas comprimidas, es decir ranurado, monogramas, velocidad de disgregación etc., al tiempo que conservan las características de los comprimidos recubiertos con azúcar en el enmascaramiento del sabor de la sustancia farmacológica en los comprimidos principales. Los comprimidos recubiertos con prensa también se pueden usar para separar sustancias farmacológicas incompatibles; además, pueden proporcionar un medio para proporcionar un recubrimiento entérico en los comprimidos principales. Ambos tipos de pastillas con múltiples comprimidos se han usado ampliamente en el diseño de formas de dosificación de acción prolongada.

Las pastillas comprimidas se pueden formular para liberar la sustancia farmacológica de un modo que proporcione medicación durante un periodo de tiempo. Existen varios tipos que incluyen comprimidos de liberación retardada en los que la liberación de la sustancia farmacológica se evita durante un intervalo de tiempo tras la administración hasta que existan ciertas condiciones fisiológicas; comprimidos de acción repetida, que liberan periódicamente una dosis completa de la sustancia farmacológica a los fluidos gastrointestinales; y comprimidos de liberación extendida, que liberan continuamente incrementos de la sustancia farmacológica contenida a los fluidos gastrointestinales.

El vehículo no acuoso, o excipiente, puede ser cualquier sustancia que sea biocompatible y líquida o lo bastante blanda a la temperatura corporal del mamífero para liberar el principio activo en la circulación sanguínea del animal a una velocidad deseada. Normalmente, el vehículo es hidrofóbico y habitualmente orgánico, por ejemplo un aceite o grasa de origen vegetal, animal, mineral o sintético, o derivado. Preferentemente, aunque no necesariamente, el vehículo incluye al menos un resto químico de la clase que tipifica compuestos "grasos", por ejemplo compuestos "grasos", por ejemplo ácidos grasos, alcoholes, ésteres, etc., es decir una cadena de hidrocarburo, un enlace éster o ambos. En este contexto, ácidos "grasos" incluyen ácidos acético, propiónico y butírico, a ácidos orgánicos de cadena lineal o ramificada que contienen hasta 30 o más átomos de carbono. Preferentemente, el vehículo es inmiscible en agua y/o soluble en las sustancias habitualmente conocidas como disolventes grasos. El vehículo puede corresponder a un producto de reacción de dicho compuesto o compuestos "grasos" con un compuesto hidroxilo, por ejemplo un alcohol monohídrico, dihidrico, trihidrico u otro polihídrico, por ejemplo glicerol, propanodiol, alcohol laurílico, polietileno o propilenglicol etc. Estos compuestos incluyen las vitaminas solubles en grasa, por ejemplo tocoferoles y sus ésteres, por ejemplo acetatos en ocasiones producidos para estabilizar los tocoferoles. En ocasiones, por motivos económicos, el vehículo comprende, preferentemente, un aceite vegetal natural no

modificado tal como aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de palma o una grasa no modificada. Como alternativa, el aceite o grasa vegetal se puede modificar mediante hidrogenación u otro medio químico que sea compatible con la presente invención. El uso adecuado de sustancias hidrofóbicas preparadas por medios sintéticos también está previsto.

- 5 Normalmente, son vehículos adecuados para soluciones parenterales agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcar relacionadas, y glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicoles. Las soluciones para administración parenteral preferentemente contienen una sal hidrosoluble del principio activo, agentes estabilizantes adecuados y, en caso necesario, sustancias tampón. Agentes antioxidantes, tales como bisulfito sódico, sulfito sódico o ácido ascórbico, bien de forma individual o combinados, son agentes
- 10 estabilizantes adecuados. También se usan ácido cítrico y sus sales, y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil o propilparaben y clorobutanol. Vehículos farmacéuticos adecuados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, texto de referencia habitual en este campo.

- 15 Además del principio activo o terapéutico, los comprimidos contienen una serie de materiales inertes. Estos últimos se conocen como aditivos. Se pueden clasificar de acuerdo con la parte que desempeñan en el comprimido terminado. El primer grupo contiene los que ayudan a impartir características de compresión satisfactoria a la formulación. Estos incluyen (1) diluyentes, (2) aglutinantes y (3) lubricantes. El segundo grupo de sustancias añadidas ayuda a proporcionar al comprimido terminado las características físicas deseables adicionales. Incluidas en este grupo están (1) disgregantes, (2) colores, y, en el caso de comprimidos masticables, (3) sabores y (4)
- 20 agentes edulcorantes.

Con frecuencia, la dosis única del principio activo es pequeña y se añade una sustancia inerte para incrementar el volumen con el fin de fabricar el comprimido en un tamaño práctico para la compresión. Los diluyentes usados para este fin incluyen fosfato dicálcico, sulfato cálcico, lactosa, caolín, manitol, cloruro sódico, almidón seco y azúcar en polvo.

- 25 La mayoría de los formuladores en comprimidos tienden a usar de forma constante solo uno o dos diluyentes seleccionados del grupo anterior en sus formulaciones de comprimidos. Normalmente, estos se han seleccionado en base a los factores de experiencia y costes. No obstante, se debe considerar la compatibilidad del diluyente con el fármaco. Cuando las sustancias farmacológicas tienen baja solubilidad en agua se recomienda usar los diluyentes hidrosolubles para evitar posibles problemas de biodisponibilidad.

- 30 Los agentes usados para impartir cualidades cohesivas al material en polvo se denominan aglutinantes o granuladotes. Imparten una cohesividad a la formulación de comprimido que asegura que el comprimido permanezca intacto tras la compresión, además de mejorar las cualidades de flujo libre mediante la formulación de gránulos de la dureza y el tamaño deseados. Los materiales usados habitualmente como aglutinantes incluyen almidón, gelatina y azúcares tales como sacarosa, dextrosa, melazas y lactosa. Gomas naturales y sintéticas que se
- 35 han usado incluyen goma arábiga, alginato sódico, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucílago de corteza de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, Beegum, y arabogalactano de alerce. Otros agentes que se pueden considerar aglutinantes en ciertas circunstancias son polietilenglicol, etilcelulosa, ceras, agua y alcohol.

- 40 La calidad del aglutinante usado tiene una influencia considerable sobre las características de las pastillas comprimidas. El uso de demasiado aglutinante o de un aglutinante demasiado fuerte producirá un comprimido duro que no se desintegrará fácilmente. El alcohol y el agua no son aglutinantes en el verdadero sentido de la palabra; pero debido a su acción disolvente sobre algunos ingredientes, tales como lactosa y almidón, pueden cambiar el material en polvo a gránulos y la humedad residual retenida permite que los materiales se adhieran cuando se comprimen.

- 45 Los lubricantes tienen una serie de funciones en la fabricación de comprimidos. Mejoran la velocidad de flujo del granulado del comprimido, previenen la adhesión del material comprimido a la superficie de los troqueles y perforaciones, reducen la fricción entre partículas y facilitan la expulsión de los comprimidos de la cavidad del troquel. Lubricantes de uso habitual incluyen talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados. La mayoría de los lubricantes con la excepción del talco se usa a concentraciones
- 50 inferiores al 1 %. En la mayoría de los casos los lubricantes son materiales hidrofóbicos. La mala selección y cantidades excesivas pueden tener como resultado "impermeabilización" de los comprimidos, que tienen como resultado en una mala disgregación de los comprimidos y la disolución de la sustancia farmacológica.

- Un disgregador es una sustancia, o una mezcla de sustancias, que se añade a un comprimido para facilitar su rotura o disgregación tras la administración. El principio activo se debe liberar de la matriz del comprimido con la mayor
- 55 eficiencia posible para permitir su rápida disolución. Los materiales que sirven como disgregantes se han clasificado químicamente como almidones, arcillas, celulosas, colas o gomas.

Los disgregadores más populares son almidón de maíz y de patata que se han secado bien y están en polvo. El almidón tiene una gran afinidad por el agua y se hincha cuando se humedece, de modo que facilita la rotura de la matriz del comprimido. No obstante, otros han sugerido que su acción disgregante en comprimidos se debe a la

acción capilar más que a la hinchazón; la forma esférica de los granos de almidón aumenta la porosidad del comprimido, de modo que estimula la acción capilar.

Además de los almidones se ha usado una gran variedad de materiales y se ha notificado que son eficaces como disgregadores. Este grupo incluyen Veegum HV, metilcelulosa, agar, bentonina, celulosa y productos de madera, esponja natural, resinas de intercambio catiónico, resinas, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítrico y carboximetilcelulosa. También se ha demostrado que el laurilsulfato sódico en combinación con almidón es un disgregante eficaz.

Los colores en las pastillas comprimidas sirven funciones aparte de hacer que la forma de dosificación tenga un aspecto más estético. Cualquiera de los colorantes FD y C hidrosolubles certificados aprobados, mezclas de los mismos o sus correspondientes lacas se pueden usar para dar color a los comprimidos.

Además del edulcorante que se puede usar con el diluyente del comprimido masticable, por ejemplo manitol o lactosa, se pueden incluir agentes edulcorantes artificiales. Entre los más prometedores están dos derivados de glicirrina, el glicósido obtenido del regaliz.

Las pastillas comprimidas se pueden caracterizar o describir mediante una serie de especificaciones. Estas incluyen el tamaño del diámetro, la forma, el espesor, el peso, la dureza y el tiempo de disgregación.

Formas de dosificación farmacéuticas útiles para administración de los compuestos de la presente invención se pueden ilustrar del siguiente modo:

Cápsulas

Se pueden preparar un gran número de cápsulas unitarias cargando cápsulas de gelatina dura convencionales de dos piezas con 100 mg de principio activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

Cápsulas de gelatina blanda

Se puede preparar una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible, tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva, e inyectar por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina, para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg de principio activo. Las cápsulas se lavarán y secarán después.

Comprimidos

Un gran número de comprimidos se pueden preparar mediante procedimientos convencionales, de modo que la unidad de dosis sea de 100 mg del principio activo, 0,2 mg de dióxido de sílice coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa.

Suspensión

Se puede preparar una suspensión acuosa para administración oral, de modo que cada 5 ml contienen 25 mg de principio activo finamente dividido, 200 mg de carboximetilcelulosa sódica, 5 mg de benzoato sódico, 1,0 g de solución de sorbitol, U.S.P., y 0,025 mg de vainillina.

Inyectables

Se puede preparar una composición parenteral adecuada para administración mediante inyección agitando 1,5 % en peso del principio activo en un 10 % en volumen de propilenglicol y agua. La solución se esteriliza mediante técnicas usadas habitualmente.

Combinación de componentes (a) y (b)

Cada componente agente terapéutico útil en la presente invención puede estar en cualquier forma de dosificación de forma independiente, tal como los descritos anteriormente, y también se puede administrar de diversos modos, como se ha descrito anteriormente. En la descripción siguiente, se tiene que entender que el componente (b) representa uno o más agentes como se ha descrito anteriormente. Por tanto, los componentes (a) y (b) se tienen que tratar igual o de forma independiente, cada agente del componente (b) puede también tratarse igual o de forma independiente. Los componentes (a) y (b) de la presente invención se pueden formular juntos, en una única unidad de dosificación (es decir, se combinan en una cápsula, comprimido, polvo o líquido etc.) como un producto de combinación. Cuando el componente (a) y (b) no se formulan juntos en una única unidad de dosificación, el componente (a) se puede administrar al mismo tiempo que el componente (b) o en cualquier orden; por ejemplo, el componente (a) de la presente invención se puede administrar primero, seguido de la administración del componente (b) o se puede administrar en el orden inverso. Si el componente (b) contiene más de un agente, por ejemplo un antidepresivo y un relajante muscular, estos agentes se pueden administrar juntos o por separado en cualquier orden. Cuando no se administran al mismo tiempo, la administración del componente (a) y (b) se produce, preferentemente, con menos de una hora de separación. Preferentemente, la vía de administración del componente

(a) y (b) es oral.

Las expresiones agente oral, compuesto oral o similares, como se usan en el presente documento, indican compuestos que se pueden administrar por vía oral. Aunque es preferible que el componente (a) y el componente (b) se administren por la misma vía (es decir, por ejemplo, ambos por vía oral) o forma de dosificación, si se desea, cada uno se puede administrar por vías diferentes (es decir, por ejemplo, un componente del producto de combinación se puede administrar por vía oral y otro componente se puede administrar por vía intravenosa) o formas de dosificación.

Como apreciará el médico experto, la dosis de la terapia de combinación de la invención puede variar en función de varios factores. tales como las características farmacodinámicas del agente concreto y su modo y vía de administración; la edad, el estado de salud y el peso del receptor; la naturaleza y extensión de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; y el efecto deseado, como se ha descrito anteriormente. La dosis adecuada del componente (a) y (b) de la presente invención podrá ser determinada con facilidad por un practicante médico experto en la técnica en base a la presente divulgación. A modo de guía general, normalmente una dosis diaria puede ser de aproximadamente 100 miligramos a aproximadamente 1,5 gramos de cada componente. Si el componente (b) representa más de un compuesto, normalmente una dosis diaria puede ser de aproximadamente 100 miligramos a aproximadamente 1,5 gramos de cada agente del componente (b). A modo de guía general, cuando los compuestos del componente (a) y el componente (b) se administran en combinación, la cantidad de dosis de cada componente se puede reducir en aproximadamente el 70-80 % respecto a la dosis habitual del componente cuando se administra solo como un agente único para el tratamiento del síndrome del intestino irritable en vista del efecto sinérgico de la combinación.

Los productos de combinación de la presente invención se pueden formular de un modo tal que, aunque los principios activos se combinen en una única unidad de dosificación, el contacto físico entre los principios activos se minimiza. Con el fin de minimizar el contacto, por ejemplo cuando el producto se administra por vía oral, un principio activo se puede recubrir entéricamente. Mediante el recubrimiento entérico de uno de los principios activos, es posible, no solo minimizar el contacto entre los principios activos sino también es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de modo que uno de estos componentes no se libere en el estómago sino que se libere en el intestino. Otra realización de la presente invención cuando se desea administración oral, proporciona un producto de combinación en el que uno de los principios activos también se puede recubrir con un material de liberación sostenida que efectúa una liberación sostenida a lo largo del tracto gastrointestinal, y también sirve para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida estar recubierto adicionalmente con recubrimiento entérico, de modo que la liberación de este componente sólo se produzca en el intestino. Otro enfoque más implicaría la formulación de un producto de combinación en el que un componente esté recubierto con un polímero de liberación sostenida y/o entérico, y el otro componente también está recubierto con un polímero, tal como una hidroxipropilcelulosa de bajo grado de viscosidad u otros materiales adecuados conocidos en la técnica, con el fin de separar más los componentes activos. El recubrimiento polimérico sirve para formar una barrera adicional para interactuar con el otro componente. En cada formulación en la que se evita el contacto entre los componentes (a) y (b) mediante un recubrimiento o algún otro material, también se puede evitar el contacto entre los agentes individuales del componente (b).

Las formas de dosificación de los productos de combinación de la presente invención en las que un principio activo se recubre entéricamente y puede estar en forma de comprimidos de modo tal que el componente con recubrimiento entérico y el otro principio activo se mezclan y después de comprimen en un comprimido o de un modo tal que el componente con recubrimiento entérico se comprime en una capa de comprimido y el otro principio activo se comprime en una capa adicional. Opcionalmente, con el fin de separar más las dos capas, puede haber una o más capas de placebo de un modo tal que la capa de placebo esté entre las capas de principios activos. Además, las formas de dosificación de la presente invención pueden estar en forma de cápsulas, en las que un principio activo se comprime en un comprimido o en forma de una pluralidad de microcomprimidos, partículas gránulos o no perlas, que después se recubren entéricamente. Estos microcomprimidos, partículas gránulos o no perlas con recubrimiento entérico se introducen después en una cápsula o se comprimen en una cápsula junto con una granulación del otro principio activo.

Éstos, además de otros modos de minimizar el contacto entre los componentes de productos de combinación de la presente invención, se administren en forma de dosificación única o se administren en formas separadas pero al mismo tiempo o de forma concurrente y del mismo modo, serán evidentes para los expertos en la técnica, en base a la presente divulgación.

Los kits farmacéuticos útiles para el tratamiento de los síndromes de dolor visceral y enfermedades y síntomas relacionados incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que incluye un compuesto del componente (a) y uno o más compuestos del componente (b), en uno o más contenedores estériles. La esterilización del contenedor se puede llevar a cabo usando metodología de esterilización convencional bien conocida para los expertos en la técnica. El componente (a) y el componente (b) pueden estar en el mismo contenedor estéril o en contenedores estériles separados. Los contenedores estériles de materiales pueden comprender contenedores separados o uno o más contenedores con múltiples partes, como se desee. El

componente (a) y el componente (b) pueden estar separados o físicamente combinados en una forma de dosificación o unidad única como se ha descrito anteriormente. Dichos kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de los componentes del kit farmacéutico convencional, tal como, por ejemplo, uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, viales adicionales para mezclar los componentes, etc., como será fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Instrucciones, bien como insertos o como etiquetas, lo que indica cantidades de los componentes que se van a administrar, guías para administración y/o guías para mezclar los componentes, pueden también estar incluidos en el kit.

Se conocen varias técnicas para determinar la inhibición de la recaptación de norepinefrina (NE) serotonina (5HT) de un ISRN concreto. En una realización, la proporción se puede calcular a partir de datos de la CI_{50} para la inhibición de la recaptación de NE y 5-HT. Por ejemplo, se ha notificado que para milnaciprán, la CI_{50} de la recaptación de norepinefrina es 100 nM, mientras que la CI_{50} de la recaptación de serotonina es 200 nM. Véase Moret y col., *Neuropharmacology*, 29(12):1211-1219, 1985; Palmier, C.,

C. Puozzo, y col., (1989). "Monoamine uptake inhibition by plasma from healthy volunteers after single oral doses of the antidepressant milnacipran." *Eur J Clin Pharmacol* 37(3): 235-8.

La proporción de la inhibición de la recaptación NE:5-HT para milnaciprán en base a estos datos es 2:1. Otros valores de CI, tales como CI_{25} , CI_{75} etc. se podrían usar, siempre que el mismo valor de CI se compare para norepinefrina y serotonina. Las concentraciones necesarias para alcanzar el grado de inhibición deseado (es decir, el valor de CI) se pueden calcular usando técnicas conocidas tanto *in vivo* como *in vitro*. Véase, Sanchez, C. y J. Hyttel (1999). "Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding." *Cell Mol Neurobiol* 19(4): 467-89; Turcotte, J. E.,

G. Debonnel, y col., (2001). "Assessment of the serotonin and norepinephrine reuptake blocking properties of duloxetine in healthy subjects." *Neuropsychopharmacology* 24(5): 511-21; Moret, C., M. Charveron, y col., (1985). "Biochemical profile of mitalcipran (F 2207), 1-phenyl-1-diethyl-aminocarbonyl-2-aminomethyl-cyclopropane (Z) hydrochloride, a potential fourth generation antidepressant drug." *Neuropharmacology* 24(12): 1211-9; Moret, C. y M. Briley (1997). "Effects of milnacipran and pindolol on extracellular noradrenaline and serotonin levels in guinea pig hypothalamus." *J Neurochem* 69(2): 815-22; Bel, N. y F. Artigas (1999). "Modulation of the extracellular 5-hydroxytryptamine brain concentrations by the serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, milnacipran. Microdialysis studies in rats." *Neuropsychopharmacology* 21(6): 745-54; y Palmier, C., C. Puozzo, y col., (1989). "Monoamine uptake inhibition by plasma from healthy volunteers after single oral doses of the antidepressant milnacipran." *Eur J Clin Pharmacol* 37(3): 235-8.

Los ejemplos siguientes se introducen para entender con mayor facilidad la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1. Eficacia del milnaciprán en el tratamiento del síndrome intestinal irritable

Procedimientos:

Se realizó un ensayo de monoterapia de escalada de dosis de 12 semanas para evaluar la eficacia de milnaciprán en pacientes con un diagnóstico de síndrome intestinal irritable (SII) comórbido con fibromialgia. Se sometió a los pacientes a una eliminación de diversos medicamentos, incluidos estimulantes de acción central, Antidepresivos e hipnóticos-sedantes durante un periodo de 2-4 semanas; a esto le siguió un periodo basal de dos semanas. Después de la finalización con éxito del periodo basal, se inició la administración de milnaciprán a los pacientes. Todos los pacientes comenzaron con una dosis de 25 mg al día y, después, se escaló semanalmente durante un periodo de 4 semanas hasta 50, 100 y, por último, 200 mg al día, o hasta que se observó toxicidad limitante de la dosis (TLD). En caso de que fuera evidente TLD, se estabilizó al paciente a la dosis anterior bien tolerada y permaneció con esta dosis durante ocho semanas en una terapia de dosis estable.

Se efectuó la impresión global de cambios por parte del paciente (PGIC) en todas las visitas a la clínica programadas durante las semanas 4, 8 y 12 de tratamiento. La PGIC es un instrumento altamente clínicamente relevante útil para la medición de la mejora de un paciente durante ensayos clínicos controlados. (De hecho, este instrumento era la base por la cual la Food and Drug Administration aprobó alosetrón (Lotronex™) para la indicación del SII).

La PGIC es un instrumento conceptualmente simple que evalúa la satisfacción global del paciente con un ciclo de terapia farmacológica. Esto se realiza preguntando al paciente: "Desde el inicio del estudio, mi estado global es:" y el paciente elige de las 7 opciones representadas en la Tabla 1.

Tabla 1

1. Ha mejorado mucho
2. Ha mejorado bastante
3. Ha mejorado muy poco
4. Sin cambios
5. Ha empeorado muy poco
6. Ha empeorado bastante
7. Ha empeorado mucho

Para los presentes fines, las respuestas entre 1-3 y 5-7 se reunieron en “Mejorado” y “Empeorado”, respectivamente.

Resultados:

- 5 11 sujetos cumplieron los criterios de antecedentes de SII en el contexto de fibromialgia y completaron el ensayo. En la Figura 1 se resumen las puntuaciones de PGIC de estos 11 pacientes obtenidas en las visitas a la clínica a las 12 semanas.

Es importante el hecho de que no se produjeron acontecimientos adversos durante el curso del ensayo. Todos los acontecimientos adversos relacionados con milnaciprán dentro de este grupo fueron de naturaleza transitoria, siendo el más frecuente náuseas intermitentes. Este grupo también tenía una tasa baja de estreñimiento, con solo un AA notificado.

Conclusión:

Este ensayo demuestra que milnaciprán es una terapia segura y eficaz para el SII.

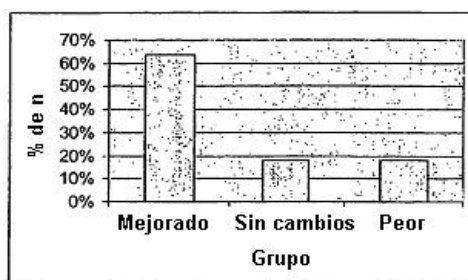


Figura 1

- 15 Los siguientes ejemplos proféticos ilustran formulaciones de dosificación sólida administradas por vía oral que se pueden preparar para incluir el principio activo.

Ejemplo 2

- 20 El principio activo se puede preparar como composición farmacéutica de liberación controlada, como se describe en la patente de EE.UU. n° 6,991,950; en la que el principio activo como se describe en el presente documento esta sustituido con el principio activo descrito en la misma. La composición puede incluir una matriz de un material que incluye un éster de ácido graso de alto punto de fusión, un aceite, un derivado de celulosa polimérica, o una combinación de los mismos. El principio activo puede asociarse opcionalmente con la matriz. La formulación puede incluir opcionalmente un tensioactivo (p. ej., polisorbato 80).

- 25 Los ésteres de ácidos grasos de alto punto de fusión adecuados incluyen, por ejemplo, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo y estearato de glicerilo. Aceites adecuados incluyen, por ejemplo, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de lacha, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de hígado de tiburón, aceite de soja, aceite de oliva y aceite de germen de trigo. Polímeros celulósicos adecuados incluyen, por ejemplo, un polímero de

celulosa de hidroxipropiléter de baja sustitución y un polímero celulósico que tiene una sustitución de éter metílico. Los ésteres de ácidos grasos de alto punto de fusión adecuados incluyen, por ejemplo, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo y estearato de glicerilo.

5 Sustancias adicionales que se pueden incluir en las composiciones farmacéuticas anteriores, así como procedimientos para fabricar las composiciones farmacéuticas, se describen en la patente de EE.UU. 6,491,950.

Ejemplo 3

10 El principio activo se puede preparar como composición farmacéutica de liberación controlada bifásica, como se describe en la patente de EE.UU. n° . 6.475.521; en la que el principio activo como se describe en el presente documento esta sustituido con el principio activo descrito en la misma. Dicho sistema puede proporcionar una forma de dosificación que tiene una residencia gástrica prolongada de modo que el ingrediente activo se puede administrar una vez al día para mantener una concentración continua en plasma del principio activo.

15 La composición farmacéutica de liberación controlada incluye una fase de partícula sólida interna formada por gránulos sustancialmente uniformes que contienen el principio activo, uno o más polímeros hidrófilos y uno o más polímeros hidrófobos. El sistema de liberación puede incluir también uno o más materiales hidrófobos, tal como una o más ceras, alcoholes grasos y/o ésteres de ácido graso. La composición farmacéutica de liberación controlada tiene una fase continua sólida externa en la que los gránulos encima de la fase particulada sólida interna están incluidos y dispersos. Esta fase continua sólida externa incluye uno o más polímeros hidrófilos, uno o más polímeros hidrófobos y/o uno o más materiales hidrófobos, tal como una o más ceras, alcoholes rasos y/o ésteres de ácidos grasos. La composición farmacéutica de liberación controlada puede comprimirse en comprimidos o cargarse para formar cápsulas.

Las partículas de la fase particulada sólida interna pueden incluir el principio activo y un material de liberación extendida. La fase continua sólida externa puede incluir un material de liberación extendida.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en las composiciones farmacéuticas anteriores, así como procedimientos para fabricar las composiciones farmacéuticas, se describen en la patente de EE.UU. 6.475.521.

25 Ejemplo 4

El principio activo se puede preparar como una forma de comprimido de liberación controlada, que tiene una matriz hidrófila que es adecuada para la administración una vez al día, como se describe en la patente de EE.UU. n° 6.419.953; en la que el principio activo de la presente invención esta sustituido con el principio activo descrito en la misma. El comprimido puede incluir de aproximadamente 50 por ciento en peso a aproximadamente 55 por ciento en peso del principio activo, de aproximadamente 20 por ciento en peso a aproximadamente 40 por ciento en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, de aproximadamente 5 por ciento en peso a aproximadamente 15 por ciento en peso de lactosa, de aproximadamente 4 por ciento en peso a aproximadamente 6 por ciento en peso de celulosa microcristalina y de aproximadamente 1 por ciento en peso a aproximadamente 5 por ciento en peso de dióxido de silicio. Todos los porcentajes se basan en el peso total de la forma de dosificación en comprimidos.

35 Más específicamente, el comprimido de liberación controlada puede estar formado por una mezcla uniforme de aproximadamente un 54 por ciento en peso del principio activo, aproximadamente un 30 por ciento en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, aproximadamente un 8 por ciento en peso de lactosa, aproximadamente un 5 por ciento en peso de celulosa microcristalina y aproximadamente un 3 por ciento en peso de dióxido de silicio.

40 Más específicamente, el comprimido de liberación controlada puede estar formado también por una mezcla uniforme de aproximadamente un 54 por ciento en peso del principio activo, aproximadamente un 30 por ciento en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, aproximadamente un 8 por ciento en peso de lactosa, aproximadamente un 5 por ciento en peso de celulosa microcristalina y aproximadamente un 3 por ciento en peso de dióxido de silicio.

45 Sustancias adicionales que se pueden incluir en los comprimidos de liberación controlada anteriores, así como procedimientos para fabricar los comprimidos de liberación controlada, se describen en la patente de EE.UU. 6.419.953.

Ejemplo 5

50 El principio activo se puede preparar como una cápsula de gelatina de liberación controlada formada con una pared compuesta que contiene un líquido, la formulación del principio activo, como se describe en la patente de EE.UU. n° 6,419,952; en la que el principio activo como se describe en el presente documento esta sustituido con el principio activo descrito en la misma. La pared compuesta incluye una capa de barrera formada sobre la superficie externa de la cápsula de gelatina, una capa expandible formada sobre la capa de barrera y una capa semipermeable formada sobre la capa expandible.

55 La cápsula de gelatina de liberación controlada incluye una cápsula de gelatina que contiene un líquido, la formulación del principio activo; y una pared multicapa superpuesta sobre la cápsula de gelatina. La pared multicapa incluye una capa de barrera deformable, una capa expandible, una capa semipermeable y un orificio formado o

formable a través de la pared.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en las cápsulas de gelatina de liberación controlada anteriores, así como procedimientos para fabricar las cápsulas de gelatina de liberación controlada, se describen en la patente de EE.UU. 6.419.952.

5 Ejemplo 6

El principio activo se puede preparar como una forma de dosificación de liberación sostenida que tiene el principio activo rodeado por una pared interior y una exterior, con una salida que permite la administración del principio activo a un paciente, como se describe en la patente de EE.UU. n° 6.245.357; en la que el principio activo como se describe en el presente documento esta sustituido con el principio activo descrito en la misma.

- 10 La forma de dosificación de liberación sostenida puede incluir el principio activo y un vehículo de óxido de polietileno farmacéuticamente aceptable, que está recubierto por una pared que comprende etilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

Más específicamente, la forma de dosificación de liberación sostenida puede incluir el principio activo y un vehículo de óxido de polietileno farmacéuticamente aceptable, que está recubierto por una pared que comprende etilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, y una pared exterior que contiene acetato de celulosa.

- 15 La forma de dosificación de liberación sostenida también se puede preparar como una forma de dosificación para liberar el principio activo a una velocidad de liberación sostenida en el ambiente de fluidos lipídicos-gastrointestinales. La forma de dosificación incluye una composición que contiene una dosis del principio activo y un recubrimiento que envuelve la composición que contiene el principio activo. El recubrimiento incluye un formador de pasos que sale del recubrimiento en presencia de fluido y una pared que rodea el recubrimiento y evita que los
20 lípidos del tracto gastrointestinal entre en la forma de dosificación.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en las formas de dosificación de liberación sostenida anteriores, así como procedimientos para fabricar las las formas de dosificación de liberación sostenida , se describen en la patente de EE.UU. 6.245.357.

Ejemplo 7

- 25 El principio activo se puede preparar como comprimido para liberación controlada, como se describe en la patente de EE.UU. n° 6.033.685; en la que el principio activo como se describe en el presente documento esta sustituido con el principio activo descrito en la misma. El comprimido incluye una capa de matriz que tiene el principio activo incluido en una matriz hidrofóbica no gelificante y no hinchable; una primera capa de barrera laminada a una sola
30 cara de la capa de matriz; y una segunda capa de barrera opcional laminada en la cara opuesta de la capa de matriz y dispuesta en oposición a la primera capa de barrera. La matriz contiene hasta aproximadamente un 80 % del principio activo y de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 8 % en peso de ceras no hinchables o material polimérico insoluble en medio acuoso. La primera y la segunda capa de barrera incluyen de forma independiente material polimérico que exhibe un alto grado de hinchamiento y gelificación en medio acuoso, o cera no hinchable o material polimérico insoluble en medio acuoso.
- 35 Sustancias adicionales que se pueden incluir en los comprimidos de liberación controlada anteriores, así como procedimientos para fabricar los comprimidos de liberación controlada , se describen en la patente de EE.UU. 6.033.685.

Ejemplo 8

- 40 El principio activo se puede preparar como una composición farmacéutica para liberación extendida del principio activo en un ambiente gastrointestinal, como se describe en la patente de EE.UU. n° 6.010.718; en la que el principio activo como se describe en el presente documento está sustituido con el principio activo descrito en la misma. La composición incluye el principio activo y un polímero farmacéuticamente aceptable de un modo que, cuando se ingiere por vía oral, la composición induce $C_{máx}$ estadísticamente significativamente menor en plasma que una
45 composición de liberación inmediata del principio activo. La composición farmacéutica mantiene biodisponibilidad y una concentración mínima sustancialmente equivalente a la de una composición de liberación inmediata del principio activo alcanzada mediante múltiple dosificación.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en las composiciones farmacéuticas de liberación extendida anteriores, así como procedimientos para fabricar las composiciones farmacéuticas de liberación extendida, se describen en la patente de EE.UU. 6.010.718.

50 Ejemplo 9

El principio activo se puede preparar como preparaciones farmacéuticas de administración oral que tienen liberación controlada del principio activo, como se describe en la patente de EE.UU. n° 5.900.425; en la que el principio activo como se describe en el presente documento está sustituido con el principio activo descrito en la misma. Dichas preparaciones farmacéuticas de liberación controlada pueden incluir el principio activo en forma amorfa como un

coprecipitado en un homo o copolímero de polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 15.000 a 1.000.000 y un componente de retardo de la liberación que contiene un polímero formado de gel que tiene una viscosidad de al menos 15 mPas cuando se mide a una concentración del 2 % al 20 °C.

- 5 Sustancias adicionales que se pueden incluir en las composiciones farmacéuticas de liberación extendida de administración oral, así como procedimientos para fabricar las composiciones farmacéuticas de liberación extendida de administración oral, se describen en la patente de EE.UU. 5.900.425.

Ejemplo 10

- 10 El principio activo se puede preparar en forma de comprimido para liberación controlada del principio activo en una dispersión, como se describe en la patente de EE.UU. n° 5.882.682; en la que el principio activo como se describe en el presente documento está sustituido con el principio activo descrito en la misma. El comprimido tiene un núcleo comprimido que contiene el agente activo, un polímero que forma partículas microscópicas gelatinosas tras hidratación y, si se desea, un agente para modular la hidratación; y un recubrimiento insoluble en agua que se adhiere al núcleo y lo rodea y contiene aberturas que proporcionan un área para la hidratación y liberación de la
- 15 dispersión. La velocidad de liberación del principio activo es una función del número y del tamaño de las aberturas en el recubrimiento del comprimido.

- El principio activo se puede preparar para liberación controlada de un comprimido como dispersión preparando un núcleo comprimido a partir de una mezcla que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo, un polímero que, tras hidratación, forma partículas microscópicas gelatinosas y un recubrimiento polimérico insoluble en
- 20 agua e impermeable al agua.

- El recubrimiento polimérico insoluble en agua e impermeable al agua puede contener un polímero y un plastificante que rodea al núcleo y se adhiere a él. El polímero puede incluir, por ejemplo, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, etilcelulosa, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilo, polímeros de ésteres de ácido acrílico, metacrílico, o una combinación de los mismos. El plastificante puede incluir, por ejemplo, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo,
- 25 citrato de trietilo, polietilenglicol o una combinación de los mismos. El polímero que tras hidratación forma partículas microscópicas gelatinosas puede incluir, por ejemplo, poliacrilato sódico, carboxipolimetilenos, sus sales farmacéuticamente aceptables o una combinación de los mismos. Los carboxipolimetilenos se pueden preparar a partir de ácido acrílico reticulado con éteres de alilo de sacarosa o pentaeritritol. El recubrimiento del comprimido puede tener una pluralidad de aberturas formadas expuestas entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 75
- 30 % de la superficie del núcleo.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en los comprimidos de administración oral para la liberación controlada del principio activo en una dispersión, así como procedimientos para fabricar los comprimidos de administración oral para la liberación controlada del principio activo en una dispersión se describen en la patente de EE.UU. 5.882.682.

Ejemplo 11

- 35 El principio activo se puede preparar como un comprimido para liberación controlada del principio activo mediante el uso de una sal de alginato hidrosoluble, una sal compleja de ácido algínico y un ácido carboxílico orgánico mezclado con el del principio activo, como se describe en la patente de EE.UU. N° 5,705,190; en el que el principio activo como se describe en el presente documento está sustituido con el principio activo descrito en la misma.

- 40 Se puede preparar un comprimido para una dosificación una vez al día del principio activo que contenga una cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo, una sal alginato hidrosoluble, una sal compleja de ácido algínico y un ácido carboxílico orgánico. El catión del ácido algínico puede ser calcio, estroncio, hierro o bario.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en los comprimidos de liberación controlada de administración oral, así como procedimientos para fabricar los comprimidos de liberación controlada de administración oral se describen en la patente de EE.UU. 5.705.190.

45 Ejemplo 12

Se puede prepara una composición oral del principio activo para la liberación lenta dirigida del principio activo en el intestino, como se describe en la patente de EE.UU. n° 5.643.602; en la que el principio activo como se describe en el presente documento está sustituido con el principio activo descrito en la misma.

- 50 Se pueden preparar composiciones orales que contengan el principio activo en una pastilla que contiene un núcleo, una capa que rodea el núcleo y una membrana que rodea la capa y el núcleo. El núcleo puede contener el principio activo solo o en combinación con otros materiales farmacéuticamente aceptables. La capa que rodea el núcleo puede ser un formador de película farmacéuticamente aceptable, polímero insoluble en agua o hidrosoluble; una mezcla farmacéuticamente aceptable de los polímeros formadores de película, insolubles en agua, o una mezcla farmacéuticamente aceptable de los polímeros formadores de película, hidrosolubles y formadores de película
- 55 insolubles en agua.

La membrana que rodea el núcleo y la capa que rodea el núcleo pueden contener un polímero de ácido carboxílico aniónico formador de película y farmacéuticamente aceptable que es difícil de disolver a un pH bajo pero que es soluble a un pH más alto de aproximadamente 4 a 7,5. El polímero de la membrana puede estar solo o en combinación con un polímero formador de película insoluble en agua y farmacéuticamente aceptable. El espesor o la proporción del polímero carboxílico aniónico del polímero insoluble en agua es eficaz para prevenir la liberación del principio activo desde la pastilla en los fluidos gástricos, pero permite la liberación del principio activo desde la pastilla en los fluidos intestinales a una velocidad que permite el tratamiento de una parte del tracto intestinal.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en los comprimidos de liberación controlada de administración oral que se pueden dirigir al intestino, así como procedimientos para fabricar los comprimidos de liberación controlada de administración oral que se pueden dirigir al intestino se describen en la patente de EE.UU. 5.643.602.

Ejemplo 13

Se puede preparar una formulación oral una vez al día de liberación sostenida del principio activo que contenga una cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo y una matriz semisólida no acuosa para impartir propiedades de liberación sostenida al principio activo, como se describe en la patente de EE.UU. nº 5.433.951; en la que el principio activo como se describe en el presente documento esta sustituido con el principio activo descrito en la misma. La matriz semisólida no acuosa es un glicérido de ácido graso y/o un éster de polietilenglicol de un ácido graso. La matriz semisólida puede ser un glicérido de ácido graso de cadena larga y/o uno o una mezcla de ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos de cadena larga y mezclas de los mismos.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en los comprimidos de liberación sostenida de administración oral, así como procedimientos para fabricar los comprimidos de liberación sostenida de administración oral se describen en la patente de EE.UU. 5.433.951.

Ejemplo 14

El principio activo se puede preparar como una formulación de administración oral que contiene el principio activo y una mezcla de potenciación de la permeación de salicilato sódico y un aceite para proporcionar una absorción potenciada del principio activo a través de la pared del tracto gastrointestinal, como se describe en la patente de EE.UU. nº 5.424.289; en la que el principio activo como se describe en el presente documento esta sustituido con el principio activo descrito en la misma. La formulación se caracteriza como un sólido, que proporciona un formato cómodo y mejorado para manipular y almacenar y para la preparación de formas de dosificación oral (tales como píldoras, cápsulas y vasos de liberación) que contienen una mezcla homogénea de ingredientes.

El principio activo se puede preparar como una forma de dosificación que tiene una cápsula con recubrimiento entérico de administración oral que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo, un 70-90 % en peso de salicilato sódico y un 10-30 % en peso de un aceite.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en los comprimidos de administración oral, así como procedimientos para fabricar los comprimidos de administración oral se describen en la patente de EE.UU. 5.424.289.

Ejemplo 15

El principio activo se puede preparar como unidades de dosificación liberación controlada oral que contienen hidroxipropilmetilcelulosa, como se describe en la patente de EE.UU. nº 5.419.918; en la que el principio activo como se describe en el presente documento esta sustituido con el principio activo descrito en la misma. El granulado acuoso de las unidades de dosificación se realiza en presencia de uno o más solutos, que inhiben la formación de gel durante el granulado, pero permiten la formación de un gel cuando se administran por vía oral.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en las unidades de dosificación de administración oral, así como procedimientos para fabricar unidades de dosificación de administración oral se describen en la patente de EE.UU. 5.419.918.

Ejemplo 16

El principio activo se puede preparar como una mezcla de un alginato y un poliacrilato en una proporción de 15:1 a 1:2, como se describe en la patente de EE.UU. nº 5.230.901; en la que el principio activo como se describe en el presente documento esta sustituido con el principio activo descrito en la misma. Dichas mezclas son adecuadas para la preparación de formas farmacológicas depot.

El principio activo se puede preparar como comprimido para liberación sostenida que incluye una mezcla de una unidad de dosificación del principio activo con una mezcla de alginato y un poliacrilato en una proporción de 15:1 a 2:1. El poliacrilato puede ser un copolímero de ésteres de ácido (met)acrílico neutros de metanol, etanol y cloruro de trimetilamonioetanol. Además, la proporción del grupo amonio que contiene la unidad éster y el resto de unidades de éster de ácido (met)acrílico neutro puede ser de aproximadamente 1:40.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en los comprimidos, así como procedimientos para fabricar los

comprimidos se describen en la patente de EE.UU. 5.230.901.

Ejemplo 17

El principio activo se puede preparar como una pastilla de liberación controlada que contiene un núcleo que incluye el principio activo, un agente disgregante intenso, un agente de humidificación y un aglutinante; y una capa doble que controla la liberación del agente activo, como se describe en la patente de EE.UU. nº 5,204,121; en la que el principio activo como se describe en el presente documento está sustituido con el principio activo descrito en la misma. La capa doble incluye una capa externa de laca a base de acrílico, permeable a agua y no digerible y una capa de camisa interna que contiene un aditivo hidrófobo e hidroxipropilcelulosa. El agente disgregante intenso puede ser carboximetilcelulosa sódica reticulada o glicolato de almidón sódico. El agente de humidificación puede incluir laurilsulfato sódico. El aglutinante puede incluir PVP: La capa externa de laca permeable a agua y no digerible puede incluir una resina acrílica basada en un éster de ácido poli(met)acrílico que tiene un carácter neutro o que tiene un contenido bajo de grupos de amonio cuaternario. Dicho éster ácido puede incluir un éster de ácido copoli(met)acrílico o una etilcelulosa. La camisa interna controla la migración del agua en la dirección del núcleo. La camisa interna puede contener hidroxipropilcelulosa y un aditivo hidrófobo que es estearato de calcio o aceite de ricino hidrogenado.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en los comprimidos, así como procedimientos para fabricar los comprimidos se describen en la patente de EE.UU. 5.204.121.

Ejemplo 18

El principio activo se puede preparar como una formulación de liberación sostenida que contiene el principio activo y un HPMC de alta y baja viscosidad, como se describe en la patente de EE.UU. nº 5.009.895; en la que el principio activo como se describe en el presente documento está sustituido con el principio activo descrito en la misma. La formulación de liberación sostenida exhibirá un perfil de liberación de orden cero.

Un material base vehículo se puede combinar con el principio activo y conformar y comprimir en una forma de dosificación farmacéutica de liberación sostenida sólida que tiene un perfil de liberación de orden cero tras la administración. El material base vehículo puede contener hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de alta viscosidad que tiene un peso molecular de 60.000 o mayor y una HPMC de baja viscosidad que tiene un peso molecular de 50.000 o menor. La HPMC de alta y baja viscosidad están en una proporción que da un perfil de liberación de orden cero.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en las formulaciones de liberación sostenida, así como procedimientos para fabricar las formulaciones de liberación sostenida, se describen en la patente de EE.UU. 5.009.895.

Ejemplo 19

El principio activo se puede preparar como una formulación de liberación controlada y sostenida que contiene un material base vehículo combinado con el principio activo, como se describe en la patente de EE.UU. nº 4.983.398; en la que el principio activo como se describe en el presente documento está sustituido con el principio activo descrito en la misma. El material base vehículo puede contener una mezcla de uno o más éteres de celulosa no iónicos y un carboxilato de metal alcalino. Al menos uno de los éteres de celulosa puede incluir hidroxipropilmetilcelulosa que tiene un peso molecular promedio en número de al menos 50.000.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en las formulaciones de liberación sostenida, así como procedimientos para fabricar las formulaciones de liberación sostenida, se describen en la patente de EE.UU. 4.983.398.

Ejemplo 20

El principio activo se puede preparar como una formulación de liberación controlada para la liberación controlada del principio activo, como se describe en la patente de EE.UU. nº 4.946.686; en la que el principio activo como se describe en el presente documento está sustituido con el principio activo descrito en la misma. La formulación incluye una composición del núcleo que contiene una pluralidad de unidades moduladoras de la solubilidad de liberación controlada que incluyen agentes moduladores de la solubilidad. Cada agente modulador de la solubilidad es un agente de formación de complejo o un tensioactivo y está rodeado por un recubrimiento insoluble en agua que contiene al menos un aditivo formador de poros disperso en el mismo o disperso en un sustrato de matriz individual. Cada unidad también incluye el principio activo y una pared microporosa insoluble en agua que rodea la composición del núcleo. La pared microporosa insoluble en agua contiene un material polimérico que es permeable al agua pero sustancialmente impermeable al soluto y al menos un aditivo formador de poros permeable al agua disperso por la pared.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en las formulaciones de liberación controlada, así como procedimientos para fabricar las formulaciones de liberación controlada, se describen en la patente de EE.UU. 4.946.686.

Ejemplo 21

El principio activo se puede preparar como un comprimido de liberación sostenida oral que tiene un núcleo y una capa de recubrimiento, como se describe en la patente de EE.UU. n° 4.919.938; en la que el principio activo como se describe en el presente documento esta sustituido con el principio activo descrito en la misma. La matriz del núcleo puede contener del 20 %- 60 % en peso/peso de un agente de gelificación de hidroxipropilmetilcelulosa, del 0,41 % al 20 % en peso/peso de (+)-trans-1a,2,3,9a,5,6-hexahidro-9-hidroxi-4-(1-propil)-4H-naft[1,2-b]-1,4oxazina clorhidrato y del 2,08 al 12,5 % en peso/peso de un agente tampón homogéneamente disperso. El núcleo puede también incluir excipientes farmacéuticamente aceptables. La capa de recubrimiento que rodea la matriz del núcleo puede incluir un polímero de etilcelulosa permeable al agua y lentamente soluble.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en los comprimidos de liberación controlada, así como procedimientos para fabricar los comprimidos de liberación controlada, se describen en la patente de EE.UU. 4.919.938.

Ejemplo 22

El principio activo se puede preparar como una forma de dosificación de unidad sólida que tiene un patrón de liberación controlada y prolongada tras su administración, como se describe en la patente de EE.UU. n° 4.849.229; en la que el principio activo como se describe en el presente documento esta sustituido con el principio activo descrito en la misma. La forma de dosificación puede contener una mezcla de una metilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa de calidad de viscosidad alta, un sulfato o sulfonato de metal alcalino y el principio activo.

Una forma de dosificación de unidad sólida terapéuticamente activa que tiene un patrón de liberación controlada y prolongada tras su administración puede contener una mezcla de una celulosa no iónica hidrosoluble de calidad de viscosidad alta que tiene un peso molecular promedio en número de al menos 50.000 y un contenido en metoxilo del 16,5-31,5 % en peso. El éter de celulosa puede incluir metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o mezclas de los mismos. La forma de dosificación puede incluir también un sulfonato de metal alcalino de hidrocarburos alifáticos y aromáticos, y ésteres succínicos, y el principio activo.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en la forma de dosificación, así como procedimientos para fabricar la forma de dosificación se describen en la patente de EE.UU. 4.849.229.

Ejemplo 23

El principio activo se puede preparar como una composición farmacéutica sólida de liberación lenta controlada que incluye el principio activo y una mezcla de alginato sódico y alginato de calcio-sodio, como se describe en la patente de EE.UU. n° 4.842.866; en la que el principio activo como se describe en el presente documento está sustituido con el principio activo descrito en la misma.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en la forma de dosificación, así como procedimientos para fabricar la forma de dosificación se describen en la patente de EE.UU. 4.842.866.

Ejemplo 24

El principio activo se puede preparar como una composición de liberación controlada y prolongada que tiene un material base vehículo combinado con el principio activo y conformado y comprimido en una forma de dosificación de unidad sólida, como se describe en la patente de EE.UU. n° 4.795.327; en la que el principio activo como se describe en el presente documento esta sustituido con el principio activo descrito en la misma.

El material base vehículo es una mezcla de uno o más éteres de celulosa no iónicos y un tensioactivo aniónico.

Al menos uno de los éteres de celulosa s metilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa que tiene un peso molecular promedio en número de al menos 50.000 y un contenido en metoxi de 16,5-31,5 % en peso.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en la forma de dosificación, así como procedimientos para fabricar la forma de dosificación se describen en la patente de EE.UU. 4,795,327.

Ejemplo 25

El principio activo se puede preparar como un reservorio de hidrogel que contiene píldoras que proporciona la liberación controlada del principio activo, como se describe en la patente de EE.UU. n° 4.649.043; en la que el principio activo como se describe en el presente documento está sustituido con el principio activo descrito en la misma. Las píldoras incluyen una pared que rodea un núcleo del principio activo.

El reservorio de hidrogel incluye una matriz que contiene un óxido de polietileno no hidratado no tóxico farmacéuticamente aceptable que exhibe la capacidad de retener fluido dentro de su estructura de polietileno, absorber fluido del tracto gastrointestinal y expandir con al menos un aumento de 2 veces el volumen para retener el reservorio de hidrogel en el estómago durante un periodo de tiempo extendido. El reservorio de hidrogel incluye una

pluralidad de píldoras dispensadas a lo largo de la matriz del reservorio. Las píldoras contiene una cantidad de dosificación del principio activo y una pared que contiene una composición de control de la velocidad de liberación que contiene un polímero celulósico que rodea a la cantidad de dosificación del principio activo. La matriz puede contener un polímero carboxi no hidratado no tóxico farmacéuticamente aceptable que exhibe la capacidad de retener fluido dentro de su estructura de polímero carboxi, absorber fluido del tracto gastrointestinal y expandir con al menos un aumento de 2 veces el volumen para retener el dispositivo de dispensación en el estómago durante un periodo de tiempo extendido.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en los reservorios de hidrogel, así como procedimientos para fabricar los reservorios de hidrogel se describen en la patente de EE.UU. 4.649.043.

Ejemplo 26

El principio activo se puede preparar como una composición de liberación sostenida que está hecha de una pluralidad de pastillas, como se describe en la patente de EE.UU. nº 4.634.587; en la que el principio activo como se describe en el presente documento está sustituido con el principio activo descrito en la misma. Cada pastilla puede incluir el recubrimiento que contiene el principio activo sobre una semilla que no es una perla, con un recubrimiento adicional de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 % en peso de una mezcla de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 9 partes en peso de etilcelulosa a aproximadamente 1 parte en peso de hidroxipropilcelulosa.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en las composiciones de liberación sostenida, así como procedimientos para fabricar las composiciones de liberación sostenida, se describen en la patente de EE.UU. 4.634.587.

Ejemplo 27

El principio activo se puede preparar como una formulación oral de liberación sostenida que contiene una cápsula que incluye partes superiores e inferiores conectables y fácilmente separables entre sí y una pluralidad de micropastillas presentes en la cápsula, como se describe en la patente de EE.UU. nº 4.587.118; en la que el principio activo como se describe en el presente documento está sustituido con el principio activo descrito en la misma. Las micropastillas proporcionan liberación sostenida del principio activo cuando las toma un paciente. Las micropastillas contiene semillas internas recubiertas con una mezcla de teofilina y polivinilpirrolidona que está además recubierta por una mezcla de etilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en las composiciones de liberación sostenida, así como procedimientos para fabricar las composiciones de liberación sostenida, se describen en la patente de EE.UU. 4.587.118.

Ejemplo 28

El principio activo se puede preparar como comprimido para liberación sostenida para administración oral, como se describe en la patente de EE.UU. nº 4.556.678; en la que el principio activo como se describe en el presente documento esta sustituido con el principio activo descrito en la misma. El comprimido contiene gránulos comprimidos que incluyen el principio activo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 partes en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, aproximadamente una parte en peso de hidroxipropilcelulosa y un lubricante. La hidroxipropilmetilcelulosa tendrá un peso molecular de aproximadamente 20.000 a aproximadamente 140.000. La hidroxipropilcelulosa tendrá un peso molecular de aproximadamente 60.000 a aproximadamente 300.000.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en las composiciones de liberación sostenida, así como procedimientos para fabricar las composiciones de liberación sostenida, se describen en la patente de EE.UU. 4.556.678.

Ejemplo 29

El principio activo se puede preparar como una dosificación unitaria oral que contiene un material base vehículo combinado y el principio activo para liberación controlada y prolongada, como se describe en la patente de EE.UU. nº 4.540.566; en la que el principio activo como se describe en el presente documento esta sustituido con el principio activo descrito en la misma. El material base vehículo puede ser una mezcla de uno o más éteres de celulosa no iónicos y un tensioactivo aniónico. Al menos uno de los éteres de celulosa puede ser una hidroxipropilmetilcelulosa modificada que tiene un peso molecular promedio en número de menos de 50.000 y que se ha modificado mediante exposición sucesiva o concurrente a humedad y aire.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en las composiciones de liberación sostenida, así como procedimientos para fabricar las composiciones de liberación sostenida, se describen en la patente de EE.UU. 4.540.566.

Ejemplo 30

El principio activo se puede preparar como una composición de liberación sostenida que contiene una pluralidad de

semillas recubiertas con polímero del principio activo, como se describe en la patente de EE.UU. nº 4.508.702; en la que el principio activo como se describe en el presente documento está sustituido con el principio activo descrito en la misma. Cada una de estas semillas puede recubrirse individualmente con una mezcla polimérica que contiene de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 15 partes en peso de etilcelulosa y aproximadamente una parte en peso de hidroxipropilcelulosa.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en las composiciones de liberación sostenida, así como procedimientos para fabricar las composiciones de liberación sostenida, se describen en la patente de EE.UU. 4.508.702.

Ejemplo 31

El principio activo se puede preparar como una matriz de difusión polimérica de autosoporte que proporciona la liberación sostenida del principio activo, como se describe en la patente de EE.UU. nº 4.482.533; en la que el principio activo como se describe en el presente documento está sustituido con el principio activo descrito en la misma. La matriz puede contener de aproximadamente del 1 a aproximadamente el 60 % en peso de un plastificante polar, del aproximadamente 5 al aproximadamente 20 % en peso de alcohol polivinílico que tiene un peso molecular de aproximadamente 50.000 a aproximadamente 150.000; de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 25 % en peso de alcohol polivinílico que tiene un peso molecular de aproximadamente 4.000 a aproximadamente 15.000; de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 30 % en peso de polivinilpirrolidona; una cantidad farmacéuticamente eficaz del principio activo para proporcionar una liberación sostenida del principio activo durante un periodo prolongado; y de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 20 % en peso de dietanol miristoilamida. La dietanol miristoilamida puede funcionar para llevar los componentes a solución.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en las matrices de liberación sostenida, así como procedimientos para fabricar las matrices de liberación sostenida, se describen en la patente de EE.UU. 4.482.533.

Ejemplo 32

El principio activo se puede preparar en forma de una forma de dosificación oral para liberación sostenida como un comprimido que tiene un núcleo que contiene una cantidad farmacéuticamente eficaz del principio activo en una dispersión, como se describe en la patente de EE.UU. nº 4.432.965; en la que el principio activo como se describe en el presente documento está sustituido con el principio activo descrito en la misma. El núcleo del comprimido puede estar recubierto con un recubrimiento polimérico de liberación sostenida que contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 por ciento en peso del componente de polietilenglicol que tiene un peso molecular de aproximadamente 500 a aproximadamente 2000, y de de aproximadamente 80 a 95 por ciento en peso del componente de alcohol polivinílico. El componente de alcohol polivinílico puede contener de aproximadamente una a aproximadamente diez partes en peso de un subcomponente alcohol polivinílico hidrolizado parcialmente que tiene un peso molecular de aproximadamente 50.000 a aproximadamente 110.000 y que tiene un grado de hidrólisis de aproximadamente 75 a aproximadamente 92 por ciento. El componente de alcohol polivinílico puede también contener de aproximadamente una parte en peso de un subcomponente alcohol polivinílico hidrolizado parcialmente que tiene un peso molecular de aproximadamente 90.000 a aproximadamente 150.000 y que tiene un grado de hidrólisis de más del 95 %.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en las formas de dosificación oral de liberación sostenida, así como procedimientos para fabricar las formas de dosificación oral de liberación sostenida, se describen en la patente de EE.UU. 4.432.965.

Ejemplo 33

El principio activo se puede preparar en forma de comprimidos, píldoras, supositorios y otras formas de unidad de dosificación sólida farmacéuticas que tienen un patrón de liberación prolongada y regular del principio activo en una dispersión, como se describe en la patente de EE.UU. nº 4.226.849; en la que el principio activo como se describe en el presente documento está sustituido con el principio activo descrito en la misma. La unidad de dosificación conformada puede contener un material base vehículo de hidroxipropilmetilcelulosa o una mezcla de la misma con hasta un 30 % de etilcelulosa y/o hasta un 30 % de carboximetilcelulosa sódica. El material base vehículo se puede someter a hidrólisis y oxidación, de forma que se genera una concentración mínima deseada de grupos carbonilo y carboxilo y, después, se mezcla y conforma con el principio activo de la invención.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en las formas de dosificación de liberación sostenida, así como procedimientos para fabricar las formas de dosificación de liberación sostenida, se describen en la patente de EE.UU. 4.226.849.

Ejemplo 34

El principio activo se puede preparar como una composición de liberación sostenida que usa una formulación de pastillas encapsuladas en una cápsula de gelatina dura, como se describe en el presente documento está sustituido con el principio activo descrito en la misma. Una porción de las pastillas puede estar sin recubrir para la liberación inmediata y rápida del principio activo para elevar el nivel plasmático del principio activo. El resto de las pastillas se

pueden recubrir con un polímero para mantener el nivel plasmático del principio activo. Las pastillas sin recubrir y recubiertas se pueden mezclar con pastillas no medicadas como una carga de cápsula.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en las composiciones de liberación sostenida, así como procedimientos para fabricar las composiciones de liberación sostenida, se describen en la patente de EE.UU. 4, 73,626.

Ejemplo 35

El principio activo se puede preparar como composición de dosificación sólida de liberación controlada, como se describe en la patente de EE.UU. n° . 6.365.196; en la que el principio activo como se describe en el presente documento esta sustituido con el principio activo descrito en la misma. La composición puede incluir un estabilizante de la tasa de disolución y un material ceroso hidrófobo. La composición puede contener de aproximadamente el 40 al 90 % en peso del principio activo, un material ceroso hidrófobo en aproximadamente el 5 al 30 % en peso, un estabilizante de la tasa de disolución en una cantidad superior al 1 % a aproximadamente 15 % en peso; y, opcionalmente, excipientes farmacéuticamente aceptables.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en las composiciones anteriores, así como procedimientos para fabricar las composiciones se describen en la patente de EE.UU. 6.365.196.

Ejemplo 36

El principio activo se puede preparar como una forma de dosificación de liberación controlada sólida y estabilizada, como se describe en la patente de EE.UU. n° . 6.316.031; en la que el principio activo como se describe en el presente documento esta sustituido con el principio activo descrito en la misma. La forma de dosificación de liberación controlada puede tener una esfera inerte recubierta con el principio activo, una capa de barrera sobre la esfera recubierta con el principio activo y una capa de liberación controlada que se añade sobre la capa de barrera.

La capa de barrera puede incluir hidroxipropilmetilcelulosa. La capa de barrera puede estar recubierta con una capa de liberación controlada derivada de una dispersión acuosa de etilcelulosa plastificada en una cantidad suficiente para obtener la liberación controlada del principio activo cuando la esfera se expone a un fluido gastrointestinal. La esfera recubierta se curará a una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea de la etilcelulosa plastificada durante al menos aproximadamente 24 horas. Esto hará que las partículas individuales de etilcelulosa en el recubrimiento se unan y ralenticen gradualmente la liberación del principio activo cuando la esfera está expuesta al fluido acuoso hasta que se alcanza un punto final. Cuando se alcanza el punto final se liberará el principio activo en cantidades que no varían significativamente en ningún punto de tiempo a lo largo de la curva de disolución en más de aproximadamente el 20 % de la cantidad total del principio activo liberado en comparación con la disolución in Vitro de la esfera recubierta antes del curado.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en las composiciones anteriores, así como procedimientos para fabricar las composiciones se describen en la patente de EE.UU. 6.316.031.

Ejemplo 37

El principio activo se puede preparar como una composición de liberación controlada sólida y estable, como se describe en la patente de EE.UU. n° . 6.143.353; en la que el principio activo como se describe en el presente documento esta sustituido con el principio activo descrito en la misma. La composición de liberación controlada sólida y estable tendrá un recubrimiento derivado de una dispersión acuosa de un polímero acrílico hidrófobo que incluye un sustrato que contiene el principio activo que está sobrecubierto con una dispersión acuosa de un polímero acrílico insoluble en agua plastificado. La composición proporcionará una disolución estable del principio activo que no varía tras la exposición a condiciones de almacenamiento acelerado.

El polímero acrílico insoluble en agua plastificado contiene monómeros que pueden ser, por ejemplo, un éster de ácido acrílico, un éster de ácido metacrílico, un éster de alquilo de ácido acrílico, un éster de alquilo de ácido metacrílico y mezclas de cualquiera de los anteriores. Las composiciones pueden incluir un material adicional que es un agente potenciador de la permeabilidad polimerizable, un polímero acrílico soluble en agua, un formador de poros y mezclas de cualquiera de los anteriores. Esto proporcionará la liberación controlada del principio activo cuando el sustrato recubierto queda expuesto a un fluido ambiental.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en las composiciones anteriores, así como procedimientos para fabricar las composiciones se describen en la patente de EE.UU. 6.143.353.

Ejemplo 38

El principio activo se puede preparar como una composición de de liberación controlada que tiene micropartículas que contienen el del principio activo, como se describe en la patente de EE.UU. n° 5.688.530; en la que el principio activo como se describe en el presente documento está sustituido con el principio activo descrito en la misma.

La matriz polimérica es una matriz polimérica biodegradable, biocompatible de un éster poliláctida-coglicólido de un

poliol en una proporción de 40/60 a 60/40. El poliol es un alcohol que contiene una cadena de carbonos (C3-6) que tiene de 3 a 5 grupos hidroxilo o un monosacárido y un disacárido. El poliol esterificado tendrá al menos 3 cadenas de poliláctida-coglicólido.

5 Sustancias adicionales que se pueden incluir en las composiciones anteriores, así como procedimientos para fabricar las composiciones se describen en la patente de EE.UU. 5.688.530.

Ejemplo 39

10 El principio activo se puede preparar como una cápsula que contiene una pluralidad de partículas recubiertas que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo, como se describe en la patente de EE.UU. nº 5.656.291; en la que el principio activo como se describe en el presente documento está sustituido con el principio activo descrito en la misma.

Las partículas están recubiertas con una membrana de barrera que proporciona una liberación controlada, preferentemente independiente del pH, del principio activo. Las partículas contendrán al menos un componente insoluble en agua (p. ej., etilcelulosa, copolímeros de ésteres acrílico y metacrílico, o ceras naturales o sintéticas). El componente insoluble en agua proporcionará una liberación del fármaco independiente del pH.

15 Sustancias adicionales que se pueden incluir en las composiciones anteriores, así como procedimientos para fabricar las composiciones se describen en la patente de EE.UU. 5.656.291.

Ejemplo 40

20 El principio activo se puede preparar como una composición de dosificación farmacéutica de liberación controlada de múltiples capas, como se describe en la patente de EE.UU. nº 5.645.858; en la que el principio activo como se describe en el presente documento está sustituido con el principio activo descrito en la misma.

25 La composición de dosificación farmacéutica de liberación controlada de múltiples capas contiene una pluralidad de partículas recubiertas. Cada partícula contiene un núcleo que contendrá el principio activo y una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol y propilenglicol. El núcleo estará sobrecubierto con una capa de barrera de liberación controlada que contendrá etilcelulosa. La barrera de liberación controlada que recubre el núcleo estará sobrecubierta con otra capa que contiene el principio activo y una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol y propilenglicol. La segunda capa que contiene el principio activo estará sobrecubierta con otra capa de barrera de liberación controlada que contendrá etilcelulosa.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en las composiciones anteriores, así como procedimientos para fabricar las composiciones se describen en la patente de EE.UU. 5.645.858.

Ejemplo 41

30 El principio activo se puede preparar como un comprimido homogéneo o una capa de comprimido homogéneo para liberación sostenida para administración oral, como se describe en la patente de EE.UU. nº 5.462.747; en la que el principio activo como se describe en el presente documento está sustituido con el principio activo descrito en la misma.

35 El comprimido o capa de comprimido se puede formar realizando una granulación en húmedo usando povidona (PVP) en alcohol como el fluido de granulación. El granulado en húmedo se puede secar, triturar y mezclar con un promotor de erosión en polvo, un agente de absorción por capilaridad, un lubricante y un deslizante. La mezcla se puede comprimir para producir un comprimido o recubrimiento de comprimido tras la administración a un paciente y tiene como resultado una liberación incremental lenta y de larga duración y relativamente regular del principio activo.
40 La mezcla se puede usar para producir comprimidos de múltiples capas para liberación inmediata y liberación sostenida del principio activo. Un ejemplo de agente de absorción por capilaridad es celulosa microcristalina. Un ejemplo de un promotor de la erosión es almidón pregelatinizado.

Un ejemplo de un lubricante es estearato de magnesio. Un ejemplo de un deslizante es dióxido de silicio.

45 Sustancias adicionales que se pueden incluir en las composiciones anteriores, así como procedimientos para fabricar las composiciones se describen en la patente de EE.UU. 5.462.747.

Ejemplo 42

50 El principio activo se puede preparar como un comprimido homogéneo o una capa de comprimido homogéneo para liberación sostenida para administración oral, como se describe en la patente de EE.UU. nº 5.393.765; en la que el principio activo como se describe en el presente documento está sustituido con el principio activo descrito en la misma.

El principio activo de la invención se puede preparar como una composición farmacéutica comestible que proporciona un único perfil de liberación controlada de orden cero. La composición comestible puede contener entre aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 60 % en peso/peso del principio activo que tiene una solubilidad

inferior a aproximadamente 80 mg/ml. La composición puede contener también de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 50 % en peso/peso de hidroxipropilmetilcelulosa que tiene una viscosidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 centipoises. El resto de la composición consistirá en vehículos inertes.

- 5 Sustancias adicionales que se pueden incluir en las composiciones anteriores, así como procedimientos para fabricar las composiciones se describen en la patente de EE.UU. 5.393.765.

Ejemplo 43

El principio activo se puede preparar como una composición para la liberación sostenida del principio activo, como se describe en la patente de EE.UU. n° 5.356.635; en la que el principio activo como se describe en el presente documento está sustituido con el principio activo descrito en la misma.

- 10 La composición incluye una matriz de cristal de carbohidratos amorfa que contiene un carbohidrato adecuado y el principio activo que retarda la recristalización del carbohidrato y el principio activo. La matriz también tendrá una cera insoluble en agua dispersa por la matriz.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en las composiciones anteriores, así como procedimientos para fabricar las composiciones se describen en la patente de EE.UU. 5.356.635.

Ejemplo 44

El principio activo se puede preparar como una composición para la liberación sostenida del principio activo, como se describe en la patente de EE.UU. n° 5.328.697; en la que el principio activo como se describe en el presente documento está sustituido con el principio activo descrito en la misma.

- 20 La composición tendrá un principio activo en capas sobre semillas que no son perlas que se rocían con una solución de glicina. Después, se aplica un recubrimiento de una mezcla de ceras.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en las composiciones anteriores, así como procedimientos para fabricar las composiciones se describen en la patente de EE.UU. 5.328.697.

Ejemplo 45

- 25 El principio activo se puede preparar como una composición de principio activo-resina de liberación sostenida estable para usar en vehículo líquido para administración oral, como se describe en la patente de EE.UU. n° 5.186.930; en la que el principio activo como se describe en el presente documento está sustituido con el principio activo descrito en la misma.

- 30 La composición contiene la partícula de principio activo-resina que está recubierta con un primer recubrimiento interno de una cera farmacéuticamente aceptable insoluble en agua de un punto de fusión alto y un segundo recubrimiento externo de un polímero farmacéuticamente aceptable insoluble en agua. La partícula de principio activo-resina contiene el principio activo unido iónicamente a una partícula de resina de intercambio iónico farmacéuticamente aceptable. La cantidad del primer recubrimiento interno es suficiente para prevenir que la resina en la partícula agente activo-resina se hinche y agriete el segundo recubrimiento externo. El principio activo se libera cuando el complejo se introduce en un vehículo líquido.

- 35 Sustancias adicionales que se pueden incluir en las composiciones anteriores, así como procedimientos para fabricar las composiciones se describen en la patente de EE.UU. 5.186.930.

Ejemplo 46

- 40 El principio activo se puede preparar como una composición de principio activo-resina de liberación sostenida estable para usar en vehículo líquido para administración oral, como se describe en la patente de EE.UU. n° 4.892.742; en la que el principio activo como se describe en el presente documento está sustituido con el principio activo descrito en la misma.

- 45 La composición de liberación controlada en forma de comprimido contiene un elemento central que incluye aproximadamente un 65-95 % en peso de un principio activo hidrosoluble, un 5-35 % en peso de una matriz polimérica insoluble en agua y un recubrimiento de membrana que comprende un 5-10 % en peso del comprimido. La membrana contiene un polímero de control de la velocidad. La matriz polimérica insoluble en agua puede contener etilcelulosa o ceína. La polimérica insoluble en agua puede también contener un aceite o material de tipo cera (p. ej., ácido esteárico, alcohol estearílico, alcohol cetílico, ácidos grasos, alcoholes grasos de cadena larga, cera de carnauba, cera de abeja, cera blanca, aceite vegetal y glicéridos de ácido graso de ácidos grasos de C6-C18). El recubrimiento de membrana puede ser celulosa (p. ej., etilcelulosa, mezclas de etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa). El recubrimiento de membrana puede contener además un plastificante (p. ej., triacetina, propilenglicol, polietilenglicol que tiene un peso molecular de 200 a 800, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo, aceites vegetales y glicéridos de ácidos grasos de C6-C18).
- 50

Sustancias adicionales que se pueden incluir en las composiciones anteriores, así como procedimientos para

fabricar las composiciones se describen en la patente de EE.UU. 4.892.742.

Ejemplo 47

5 El principio activo se puede preparar como una composición de dosificación de liberación sostenida estable para usar en vehículo líquido para administración oral, como se describe en la patente de EE.UU. nº 4.781.919; en la que el principio activo como se describe en el presente documento está sustituido con el principio activo descrito en la misma.

10 Las composiciones de dosificación se hacen de copolímeros de injerto de almidón saponificado-acrilonitrilo y el principio activo. Las formas de dosificación inyectables de liberación sostenida pueden contener una cantidad eficaz del principio activo y una cantidad eficaz del copolímero de injerto de acrilonitrilo almidón saponificado hinchable en agua e insoluble en agua para proporcionar la liberación sostenida del principio activo tras la inyección en un paciente que necesite dicho tratamiento.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en las composiciones anteriores, así como procedimientos para fabricar las composiciones se describen en la patente de EE.UU. 4.781.919.

Ejemplo 48

15 El principio activo se puede preparar como una composición de dosificación de liberación controlada que contiene el principio activo en combinación con hidroxipropilmetilcelulosa USP 2910, como se describe en la patente de EE.UU. nº 4.695.591; en la que el principio activo como se describe en el presente documento está sustituido con el principio activo descrito en la misma.

20 La hidroxipropilmetilcelulosa USP 2910 puede ser menos de aproximadamente un tercio del peso de la forma de dosificación total de hidroxipropilmetilcelulosa USP 2910.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en las composiciones anteriores, así como procedimientos para fabricar las composiciones se describen en la patente de EE.UU. 4.695.591.

Ejemplo 49

25 El principio activo se puede preparar como composición de dosificación de liberación controlada que contiene una pluralidad de pastillas micronizadas, como se describe en la patente de EE.UU. nº 4.529.060; en la que el principio activo como se describe en el presente documento está sustituido con el principio activo descrito en la misma.

30 Las pastillas micronizadas contendrán el principio activo, un agente de canales de agua, un agente de humidificación y un disgregante. La mezcla puede estar en forma de una pastilla no comprimida que tiene un recubrimiento entérico o un recubrimiento de liberación sostenida permeable a los jugos gastrointestinales. Las pastillas micronizadas pueden introducirse en cápsulas de liberación sostenida.

Sustancias adicionales que se pueden incluir en las composiciones anteriores, así como procedimientos para fabricar las composiciones se describen en la patente de EE.UU. 4.524.060.

35 Formulaciones adicionales que se pueden preparar para incluir el principio activo y procedimientos de preparación de las formulaciones se describen en, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 6, 419, 953; 6, 251, 432; 6,197,344; 6,150,410; 6,033,685; 6, 010, 718; 5, 705, 190; 5,268,182; 5, 169, 642; 6, 919, 952; 6,395,292; 6,375,978; 6,368,626; 6,342,249; 6,245,357; 6, 174, 597; 6,077,538; 5,650,170; 5, 540, 912; 5, 512, 293; 4,871,548; 4,740,198; 4,692,144; 6,270,799; 5,900,425; 5,707,655; 5,204,121; 5,368,862; 5,366,738; 5,009,895; 4,983,400; 4,919,938; 4,900,755; 4,832,957; 4,639,458; 4,173,626; 5,690,960; 5,660,837; 5,419,918; 4,863,743; 4,634,587; 4,587,118; 4,556,678; 4,508,702; 4,432,965; 4,428,926; 4,428,925; 6,500,454; 6,495,162; 6,492,488; 6,437,000; 6,426,091; 40 6,419,958; 6,419,953; 6,419,952; 6,416,786; 6,403,120; 6,387,404; 6,372,252; 6,337,091; 6,303,144; 6,284,275; 6,274,171; 6,261,601; 6,254,891; 6,221,395; 6,210,714; 6,197,339; 6,162,466; 6,162,463; 6,156,343; 6,150,410; 6,149,940; 6,136,343; 6,126,967; 6,106,863; 6,099,862; 6,099,859; 6,093,387; 6,090,411; 6,083,533; 6,074,669; 6,056,977; 6,046,177; 6,033,686; 6,033,685; 6,030,642; 6,030,641; 6,027,748; 6,024,982; 5,980,942; 5,945,125; 5,885,615; 5,879,707; 5,874,107; 5,869,100; 5,849,330; 5,846,563; 5,783,212; 5,776,489; 5,736,159; 5,681,583; 45 5,681,582; 5,667,801; 5,656,291; 5,654,005; 5,645,848; 5,626,874; 5,624,683; 5,614,218; 5,603,956; 5,601,842; 5,593,694; 5,582,837; 5,578,321; 5,576,021; 5,562,915; 5,558,879; 5,554,387; 5,543,155; 5,512,297; 5,508,041; 5,505,962; 5,500,227; 5,498,422; 5,492,700; 5,484,607; 5,466,460; 5,462,747; 5,455,046; 5,433,951; 5,427,799; 5,427,798; 5,407,686; 5,397,574; 5,368,862; 5,362,424; 5,358,723; 5,334,393; 5,334,392; 5,292,534; 5,292,533; 5,283,065; 5,277,912; 5,219,572; 5,200,193; 5,164,193; 5,162,117; 5,126,145; 5,091,189; 5,085,865; 5,075,114; 50 5,073,380; 5,055,306; 5,051,261; 5,019,398; 5,015,479; 5,007,790; 5,004,613; 5,002,774; 4,983,401; 4,968,509; 4,966,768; 4,933,185; 4,925,676; 4,892,742; 4,882,167; 4,861,590; 4,837,032; 4,824,678; 4,822,619; 4,820,522; 4,816,262; 4,806,359; 4,803,079; 4,803,076; 4,800,083; 4,798,725; 4,795,645; 4,795,642; 4,792,448; 4,784,858; 4,775,535; 4,756,911; 4,734,285; 4,710,384; 4,708,834; 4,695,467; 4,692,337; 4,690,824; 4,666,705; 4,629,620; 4,629,619; 4,610,870; 4,587,118; 4,571,333; 4,557,925; 4,556,678; 4,520,009; 4,505,890; 4,503,031; 4,432,965; 55 4,415,547; 4,353,887; 4,322,311; 4,308,251; 4,264,573; 4,252,786; 4,173,626; 4,138,475; 4,122,157; 4,002,458; y 3,977,992.

5 Como alternativa, el principio activo se puede administrar en una formulación que formará un implante biodegradable o biocomestible, ex vivo o in vivo. El implante biodegradable o biocomestible, tras la degradación in vivo, liberará el principio activo durante un periodo de tiempo adecuado. Dichas formulaciones que formarán un implante biodegradable ex vivo o in vivo se describen en, por ejemplo, las patentes de EE.UU. n° RE37,950; 6,461,631; 6,395,293; 6,261,583; 6,180,129; 6,143,314; 6,120,789; 6,113,938; 6,071,530; 5,990,194; 5,945,115; 5,888,533; 5,861,166; 5,780,044; 5,759,563; 5,744,153; 5,739,176; 5,736,152; 5,733,950; 5,702,716; RE35,601; 5,630,808; 5,599,552; 5,487,897; 5,413,572; 5,368,859; 5,340,849; 5,324,519; 5,320,616; 5,278,202; 5,278,201; 5,238,687; 5,234,693; 5,234,692; 5,137,727; 5,112,614; 5,057,318; 4,996,060; 4,455,144; 4,367,741; 4,346,709; 4,340,054; 4,304,232; 4,249,531; 4,142,526; 4,093,709; 4,069,307; y 3,948,254.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende milnaciprán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento terapéutico de un mamífero que sufre síndrome del intestino irritable (SII), en la que la composición farmacéutica no comprende un precursor neurotransmisor seleccionado del grupo que consiste en fenilalanina, tirosina, triptófano o una combinación de los mismos.
2. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 1, que además comprende un antidepresivo, un antidiarreico, un analgésico, un antiespasmódico, un agente antifatiga, un anorético, un fármaco antiepiléptico, un sedante/hipnótico, un laxante o una combinación de los mismos.
- 10 3. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 1, que además comprende pramipexol.
4. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 1, que además comprende pregabalina.
5. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 1, que además comprende neurotoxina.
6. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 1, en la que el milnaciprán se administra hasta aproximadamente 400 mg/día.
- 15 7. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 1, en la que el milnaciprán se administra en aproximadamente 25 mg/día a aproximadamente 250 mg/día.