

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 405 404**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/407** (2006.01)  
**A61K 9/50** (2006.01)  
**A61K 9/14** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61P 25/16** (2006.01)  
**A61P 25/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2004 E 04818331 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2013 EP 1675583**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de liberación sostenida que comprenden aplindore y sus derivados**

30 Prioridad:

**29.10.2003 US 515315 P**

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

**31.05.2013**

73 Titular/es:

**WYETH LLC (100.0%)  
FIVE GIRALDA FARMS  
MADISON, NJ 07940, US**

72 Inventor/es:

**BENJAMIN, ERIC JOEL;  
DULIN, WENDY ANN;  
LIN, YANNING y  
ZHUANG, KAI**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 405 404 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

Composiciones farmacéuticas de liberación sostenida que comprenden aplindore y sus derivados

## CAMPO DE LA INVENCION

5 Esta invención está relacionada con formulaciones de liberación sostenida de compuestos dopaminérgicos, que incluyen S-2-[(bencilamino)-metil]-2,3,8,9-tetrahidro-7H-1,4-dioxino[2,3-e]indol-8-ona (aplindore) y sales farmacéuticamente aceptables de este.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

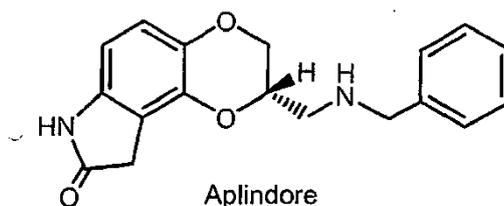
10 Se ha publicado que los compuestos que tienen la estructura 2-(aminometil)-2,3,8,9-7H-4-dioxino[2,3-e]-indol-8-ona tienen una actividad significativa sobre el receptor de dopamina, así como la capacidad de modular la síntesis de dopamina. Remítase a la patente de los EE. UU. n.º 5.756.532, incorporada en la presente en su totalidad por referencia a todos los efectos. Estos compuestos son útiles en el tratamiento y la prevención de una variedad de trastornos dopaminérgicos entre los que se incluyen la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, los síntomas de la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Tourette, la psicosis en la enfermedad con cuerpos de Lewis, la psicosis en la enfermedad de Alzheimer, la hiperprolactinemia, la drogodependencia y la manía aguda en los trastornos bipolares. Se ha identificado el potente y selectivo agonista parcial de D2/D3 aplindore (S-2-[(bencilamino)-metil]-2,3,8,9-tetrahidro-7H-1,4-dioxino[2,3-e]indol-8-ona) como un tratamiento para pacientes esquizofrénicos.

15 La administración de aplindore da lugar a concentraciones iniciales de fármaco altas. Tal patrón de "liberación inmediata" puede presentar dificultades, que incluyen la incapacidad para mantener niveles de exposición óptimos en el tiempo y efectos secundarios desagradables derivados de tener una dosis inicial demasiado alta. Por consiguiente, es sumamente necesario disponer de formulaciones de liberación controlada de aplindore capaces de incrementar el  $T_{máx}$  y/o disminuir la  $C_{máx}$  sin reducir la exposición global al fármaco. Esta invención se dirige a estos, así como a otros, objetivos importantes.

20 El documento US 6350773 describe combinaciones terapéuticas de aplindore y neurolépticos para el tratamiento o prevención de trastornos psicóticos. El documento US 2001/0008903 describe entre otros compuestos, compuestos de dioxinoindol y tienozbenzodioxina que pueden tener un recubrimiento entérico en ciertas formulaciones.

## COMPENDIO DE LA INVENCION

25 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que comprenden S-2-[(bencilamino)-metil]-2,3,8,9-tetrahidro-7H-1,4-dioxino[2,3-e]indol-8-ona (aplindore) o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



En algunas realizaciones preferidas de cada una de las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada descritas en la presente, el compuesto es fumarato de aplindore.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica de liberación controlada es una formulación farmacéutica oral.

35 En algunas realizaciones, la formulación comprende una o más micropartículas, que pueden ser, por ejemplo, gránulos, perlas, comprimidos, esferoides o combinaciones de dos o más de estos.

40 En algunas realizaciones de las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada orales de la invención, el compuesto se libera de dicha forma farmacéutica a una velocidad eficaz para aumentar el tiempo necesario para alcanzar la concentración terapéutica máxima (esto es,  $T_{máx}$ ) en comparación con el  $T_{máx}$  de la formulación de liberación instantánea, por ejemplo, de modo que el  $T_{máx}$  de la formulación farmacéutica de liberación controlada sea al menos 1,5 veces, 2 veces, 2,5 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces o 5,5 veces el  $T_{máx}$  de una formulación de liberación instantánea.

- 5 En algunas realizaciones, se libera el compuesto de dicha forma farmacéutica a una velocidad eficaz para disminuir la concentración terapéutica máxima de dicho compuesto (esto es,  $C_{m\acute{a}x}$ ) en comparación con la  $C_{m\acute{a}x}$  de una formulación de liberación instantánea, por ejemplo, de modo que la  $C_{m\acute{a}x}$  de la formulación farmacéutica de liberación controlada sea menor que 0,75 veces, 0,60 veces, 0,50 veces o 0,40 veces la  $C_{m\acute{a}x}$  de una formulación de liberación instantánea.
- 10 En algunas realizaciones, el compuesto se libera de la forma farmacéutica a una velocidad eficaz para incrementar la concentración farmacéuticamente eficaz del compuesto en un mamífero en un período de tiempo (esto es, el área bajo la curva de la concentración plasmática (suero o sangre) frente al tiempo, AUC por sus siglas en inglés, tal como  $AUC_{0-12}$ ) en relación a una formulación de liberación instantánea, por ejemplo, de modo que la  $AUC_{0-12}$  de la formulación farmacéutica de liberación controlada sea al menos 1,05 veces, 1,1 veces, 1,2 veces, 1,3 veces o 1,4 veces la  $AUC_{0-12}$  de la formulación de liberación instantánea.
- 15 En algunas realizaciones, se libera el compuesto de una forma farmacéutica de 0,1 mg a una velocidad eficaz para proporcionar un área bajo la curva de la concentración plasmática (suero o sangre) frente al tiempo (AUC) de cero a doce (12) horas ( $AUC_{0-12}$ ) de 260 pg\*h/mL a 2400 pg\*h/mL; mientras que para otras realizaciones de este tipo, la  $AUC_{0-12}$  va de 290 pg\*h/mL a 1300 pg\*h/mL. La AUC puede medirse según se describe en Principles of Drug Action: The Basis of Pharmacology, 3ª ed., W.B. Pratt & P. Taylor, eds., (Churchill Livingstone: Nueva York), 1990. En algunas realizaciones, 5 mg del compuesto proporcionan una  $AUC_{ee}$  (área bajo la curva en estado estable, de 0 a 12 horas) de 36000 pg\*h/mL a 109000 pg\*h/mL; mientras que otros proporcionan una  $AUC_{ee}$  de aproximadamente de 36 000 pg\*h/mL a 75 000 pg\*h/mL. En algunas realizaciones, 30 mg del compuesto proporcionan una  $AUC_{0-12}$  de 121 000 pg\*h/mL a 890 000 pg\*h/mL, mientras que otras realizaciones de este tipo proporcionan una  $AUC_{0-12}$  de 170 000 pg\*h/mL a 760 000 pg\*h/mL.
- 20 En algunas realizaciones, el compuesto se libera de una forma farmacéutica de 0,1 mg a una velocidad eficaz para proporcionar una concentración plasmática (en suero o sangre) máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de 40 pg/mL a 190 pg/mL; y en otras realizaciones de este tipo, de 40 pg/mL a 180 pg/mL. Se mide la concentración plasmática máxima según se describe en Principles of Drug Action: The Basis of Pharmacology, 3ª ed., W.B. Pratt & P. Taylor, eds., (Churchill Livingstone: Nueva York), 1990; Human Pharmacology: Molecular to Clinical, K. Kist, ed. (Mosby-Year Books: Filadelfia), 1991. En algunas realizaciones, 5 mg del compuesto proporcionan una  $C_{m\acute{a}x}$  de 4000 pg/mL a 14 000 pg/mL, mientras que en otras realizaciones de este tipo, la  $C_{m\acute{a}x}$  oscila entre 6000 pg/mL y 12 000 pg/mL. En algunas realizaciones, 30 mg del compuesto proporcionan una  $C_{m\acute{a}x}$  de 18 000 pg/mL a 110 000 pg/mL; en otras realizaciones de este tipo, la  $C_{m\acute{a}x}$  oscila entre 20 000 pg/mL y 92 000 pg/mL.
- 25 En algunas realizaciones, las dosificaciones se incrementan gradualmente (es decir, valoración) en el tiempo (p.ej., días o semanas) hasta alcanzar la dosificación deseada para evitar o minimizar la severidad de los posibles efectos secundarios tales como náuseas u otras indicaciones de intolerancia por parte del paciente. Por ejemplo, algunas realizaciones de la presente invención estipulan la administración de dosificaciones crecientes de manera gradual, donde la dosis inicial varía de alrededor de 0,05 mg a alrededor de 0,4 mg por día. En otras realizaciones, las dosificaciones se aumentan gradualmente durante un período de tiempo hasta una dosis final, y a partir de ese momento se administra a diario esa dosificación u otra mayor, que puede variar por ejemplo, de 2 mg a 75 mg por día. En otras realizaciones, el período de valoración de la dosis para llegar a la dosis final es de al menos 3 días, al menos 5 días, al menos 12 días o al menos 15 días.
- 35 En otras realizaciones, un conjunto de formas farmacéuticas de liberación controlada, que comprende una pluralidad de formas farmacéuticas de liberación controlada individuales, donde dos o más de las formas farmacéuticas individuales comprenden diferentes cantidades del compuesto. Las formas farmacéuticas individuales pueden constar de una única unidad de dosis (p.ej., un comprimido o cápsula), o pueden incluir múltiples unidades de dosis (p.ej., 2 o más comprimidos o cápsulas). En algunas realizaciones, el conjunto de formulaciones farmacéuticas de liberación controlada tiene 2 o más formas farmacéuticas de liberación controlada individuales que contienen una dosis inicial y una dosis final (donde se administra, a partir de ahí, diariamente la dosis final o una dosis mayor y la dosis final es mayor que la dosis inicial). Por ejemplo, el conjunto puede contener dos o más formas farmacéuticas de liberación controladas individuales diferentes que varían desde alrededor de 0,05 mg a alrededor de 30 mg de compuesto. En otras realizaciones, el conjunto de las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada tiene al menos dos o más formas farmacéuticas de liberación controlada individuales seleccionadas entre 0,05 mg, 0,1 mg, 0,2 mg, 0,25 mg, 0,3 mg, 0,4 mg, 0,5 mg, 0,6 mg, 0,75 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 20 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg o 30 mg de compuesto.
- 40 En algunas realizaciones, el conjunto de formulaciones farmacéuticas de liberación controlada tiene al menos dos de las formas farmacéuticas de liberación controlada individuales que contienen una cantidad diferente del compuesto, en las que la cantidad de compuesto en cada una de las diferentes formas farmacéuticas varía al menos en un diez por ciento, y más preferentemente en al menos un 20 por ciento. En otras realizaciones, cada una de las formas farmacéuticas individuales proporciona una  $AUC_{0-12}$  que varía entre 260 pg\*h/mL y 890000 pg\*h/mL.
- 45 En algunas realizaciones, el conjunto de formulaciones farmacéuticas de liberación controlada tiene al menos dos de las formas farmacéuticas de liberación controlada individuales que contienen una cantidad diferente del compuesto, en las que la cantidad de compuesto en cada una de las diferentes formas farmacéuticas varía al menos en un diez por ciento, y más preferentemente en al menos un 20 por ciento. En otras realizaciones, cada una de las formas farmacéuticas individuales proporciona una  $AUC_{0-12}$  que varía entre 260 pg\*h/mL y 890000 pg\*h/mL.
- 50 En algunas realizaciones, el conjunto de formulaciones farmacéuticas de liberación controlada tiene al menos dos de las formas farmacéuticas de liberación controlada individuales que contienen una cantidad diferente del compuesto, en las que la cantidad de compuesto en cada una de las diferentes formas farmacéuticas varía al menos en un diez por ciento, y más preferentemente en al menos un 20 por ciento. En otras realizaciones, cada una de las formas farmacéuticas individuales proporciona una  $AUC_{0-12}$  que varía entre 260 pg\*h/mL y 890000 pg\*h/mL.
- 55 En algunas realizaciones, el conjunto de formulaciones farmacéuticas de liberación controlada tiene al menos dos de las formas farmacéuticas de liberación controlada individuales que contienen una cantidad diferente del compuesto, en las que la cantidad de compuesto en cada una de las diferentes formas farmacéuticas varía al menos en un diez por ciento, y más preferentemente en al menos un 20 por ciento. En otras realizaciones, cada una de las formas farmacéuticas individuales proporciona una  $AUC_{0-12}$  que varía entre 260 pg\*h/mL y 890000 pg\*h/mL.

## ES 2 405 404 T3

- 5 En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada orales incluyen al menos algunas micropartículas que incluyen un núcleo inerte; una capa del compuesto activo dispuesto sobre el núcleo inerte; y un recubrimiento que comprende al menos un polímero controlador de la velocidad de liberación dispuesto en la capa del compuesto. En algunas realizaciones, todas las micropartículas incluyen el núcleo inerte, la capa del compuesto y el recubrimiento.
- 10 En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada orales incluyen al menos algunas micropartículas que incluyen un núcleo inerte; una capa de recubrimiento dispuesta sobre el núcleo inerte, la cual incluye el compuesto y al menos un polímero controlador de la velocidad de liberación. En algunas realizaciones, todas las micropartículas incluyen en núcleo inerte y la capa de recubrimiento.
- 15 En realizaciones adicionales, las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada orales incluyen al menos algunas micropartículas, que incluyen un núcleo que incluye el compuesto activo; y una capa de recubrimiento dispuesta sobre el núcleo, la cual incluye al menos un polímero controlador de la velocidad de liberación. En algunas realizaciones, todas las micropartículas incluyen el núcleo que incluye el compuesto y la capa de recubrimiento.
- 20 En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada orales incluyen algunas micropartículas, que incluyen un núcleo, un núcleo que incluye el compuesto y al menos un polímero controlador de la velocidad de liberación; y una capa de recubrimiento dispuesta sobre el núcleo, la cual incluye opcionalmente al menos un polímero controlador de la velocidad de liberación. En algunas realizaciones, todas las micropartículas incluyen el núcleo que incluye el compuesto y la capa de recubrimiento.
- 25 En algunas realizaciones de las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada orales de la invención, el porcentaje en peso del compuesto activo en la formulación varía entre el 1% y el 25%, preferentemente entre el 2% y el 15%, preferentemente entre el 5% y el 10%.
- 30 En algunas realizaciones de las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada orales de la invención, la formulación incluye cápsulas que contienen las micropartículas. En algunas realizaciones, las micropartículas se comprimen en un comprimido o un gránulo.
- 35 En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada orales incluyen uno o más gránulos. En algunas realizaciones, los gránulos incluyen además un recubrimiento que incluye adicionalmente al menos un polímero controlador de la velocidad de liberación. En algunas realizaciones, los gránulos están contenidos en una cápsula.
- 40 En algunas realizaciones de las formulaciones farmacéuticas de liberación controladas orales de la invención, la formulación incluye adicionalmente uno o más ingredientes seleccionados de entre materiales de relleno, desintegrantes, excipientes y combinaciones de dos o más de estos. En algunas realizaciones, los gránulos e ingredientes se comprimen en comprimidos.
- 45 En algunas realizaciones de las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada de la invención, el porcentaje en peso del compuesto activo de la formulación varía entre el 1% y el 25%, preferentemente entre el 2% y el 15%, preferentemente entre el 5% y el 10%.
- En algunas realizaciones comparativas de las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada orales de la invención, la formulación comprende una matriz cética, preferentemente cuando la formulación es un comprimido. En algunas realizaciones de este tipo, la cera está presente en una cantidad total en peso que oscila del 10% al 60%, preferentemente del 20% al 40%, preferentemente.
- 40 En algunas realizaciones comparativas, la cera incluye cera de carnauba, alcohol cetosteárico, ácidos grasos o una mezcla de dos o más de estos. En algunas realizaciones, la formulación que contiene cera incluye adicionalmente al menos un polímero controlador de la velocidad de liberación.
- 45 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica de liberación controlada oral es un comprimido que incluye adicionalmente un recubrimiento que incluye un polímero hidrosoluble y/o al menos un polímero controlador de la velocidad de liberación.
- En algunas realizaciones comparativas, las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada orales de la invención incluyen una matriz de óxido de polietileno, preferentemente cuando la formulación es un comprimido. En algunas realizaciones comparativas, el comprimido incluye una matriz de óxido de polietileno.

En algunas realizaciones comparativas, el óxido de polietileno está presente en una cantidad total en peso que varía entre alrededor del 5% y alrededor del 40%, preferentemente entre alrededor del 10% y alrededor del 20%, de la formulación.

5 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica de liberación controlada oral es un comprimido que incluye al menos un polímero controlador de la velocidad de liberación. En algunas realizaciones preferidas, la forma farmacéutica es unco-comprimido. En algunas realizaciones preferidas, el co-comprimido incluye un núcleo y un recubrimiento exterior comprimido; donde el núcleo incluye el compuesto activo y al menos un polímero controlador de la velocidad de liberación. En realizaciones adicionales, el co-comprimido incluye un núcleo y un recubrimiento exterior comprimido; donde el recubrimiento comprimido incluye el compuesto activo y al menos un polímero controlador de la velocidad de liberación. En algunas realizaciones preferidas, el co-comprimido incluye un núcleo y un recubrimiento exterior comprimido; donde tanto el núcleo como el recubrimiento comprimido incluyen el compuesto activo y al menos un polímero controlador de la velocidad de liberación seleccionado independientemente. En algunas realizaciones preferidas, tanto el núcleo como el recubrimiento exterior comprimido contienen al menos una hidroxipropilmetilcelulosa que forma una matriz de elevada viscosidad y al menos una hidroxipropilmetilcelulosa que forma una matriz de baja viscosidad. Preferiblemente, el polímero que forma la matriz de baja viscosidad comprende una hidroxipropilmetilcelulosa seleccionada entre Methocel K100LV, Methocel E50LV, Methocel E5, Methocel E15LV o una combinación de dos o más de estos; y el polímero que forma la matriz de alta viscosidad incluye una hidroxipropilmetilcelulosa seleccionada entre Methocel K4M, Methocel K15M, Methocel K100M, Methocel E4M y una combinación de dos o más de estos. En algunas realizaciones especialmente preferidas, el polímero que forma la matriz de baja viscosidad incluye Methocel K100LV, y el polímero que forma la matriz de elevada viscosidad incluye Methocel K4M.

25 En algunas realizaciones de las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada orales de la invención, la formulación incluye al menos un polímero que forma la matriz, que se selecciona preferentemente entre ceras, gomas, hidroxipropilmetilcelulosas, hidroxietilcelulosas, hidroxipropilcelulosas, carbapoles, polimetacrilatos, óxidos de polietileno y combinaciones de dos o más de estos.

En algunas realizaciones de las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada orales de la invención, el compuesto activo se presenta en una cantidad que varía entre el 0,02% y el 16% en peso, preferentemente entre el 0,02% y el 4% en peso de la formulación.

30 En algunas realizaciones de las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada de la invención, las formulaciones incluyen una hidroxipropilmetilcelulosa de elevada viscosidad y una hidroxipropilmetilcelulosa de baja viscosidad. Preferentemente, el polímero que forma la matriz de elevada viscosidad incluye una hidroxipropilmetilcelulosa seleccionada entre Methocel K4M, Methocel K15M, Methocel K100M, Methocel E4M y una combinación de dos o más de estos. Preferentemente, la hidroxipropilmetilcelulosa está presente en una cantidad en peso de alrededor del 15% a alrededor del 80%, preferentemente de alrededor del 25% a alrededor del 50%, y es preferentemente Methocel K4M. Preferentemente, la hidroxipropilmetilcelulosa de baja densidad incluye Methocel K100LV, Methocel E50LV, Methocel E5, Methocel E15LV o una combinación de dos o más de estos, preferentemente en una cantidad en peso que varía entre alrededor del 15% a alrededor del 80%, preferentemente de alrededor del 20% a alrededor del 50%, y es preferentemente Methocel K100LV.

40 En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada orales de la invención pueden incluir un excipiente hidrosoluble, preferentemente en una cantidad en peso de hasta el 50%, preferentemente del 2% al 25%. En algunas realizaciones preferidas, el excipiente es un azúcar.

45 En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada orales de la invención pueden incluir un excipiente dispersador del agua, que es preferentemente celulosa microcristalina, dióxido de silicón coloidal, celulosa microcristalina silicificada, almidón, un superdesintegrante o una combinación de dos o más de estos. Preferentemente, el excipiente dispersador del agua está presente en una cantidad en peso que varía entre el 2% y el 50%, preferentemente entre el 5% y el 25%.

En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada orales de la invención incluyen uno o más de los siguientes: antioxidantes, estabilizantes, agentes quelantes, modificadores del pH ácidos, modificadores del pH básicos, o una combinación de dos o más de estos.

50 En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada orales de la invención incluyen uno o más de los siguientes: un aglutinante, una adyuvante de flujo, lubricante, o un modificador de la solubilidad, que puede ser un tensioactivo, un compuesto ácido o un compuesto básico.

En algunas realizaciones las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada orales de la invención incluyen una cobertura que incluye un polímero hidrosoluble y un agente colorante, y/o un polímero controlador de la

velocidad de liberación dependiente del pH, un polímero controlador de la velocidad de liberación independiente del pH o una combinación de estos.

En alguna de las anteriores formulaciones farmacéuticas de liberación controlada orales de la invención, la forma farmacéutica incluye uno o más polímeros controladores de la velocidad de liberación, que pueden ser, .

- 5 En realizaciones adicionales, el polímero controlador de la velocidad de liberación se selecciona entre hidroxipropilmetilcelulosas que forman una matriz de elevada viscosidad e hidroxipropilmetilcelulosas que forman una matriz de baja viscosidad.

10 En algunas realizaciones, el polímero que forma una matriz de elevada viscosidad comprende una hidroxipropilmetilcelulosa seleccionada entre Methocel K4M, Methocel K15M, Methocel K100M, Methocel E4M y una combinación de dos o más de estos.

En algunas realizaciones, el polímero que forma la matriz de baja viscosidad comprende una hidroxipropilmetilcelulosa seleccionada entre Methocel K100LV, Methocel E50LV, Methocel E5, Methocel E15LV o una combinación de dos o más de estos.

- 15 En algunas realizaciones comparativas, el polímero controlador de la velocidad de liberación comprende uno o más de los siguientes: Eudragit RS, Eudragit RL, Surelease o una combinación de dos o más de estos.

En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada orales de la invención incluyen uno o más modificadores de la solubilidad, por ejemplo tensioactivos, compuestos ácidos, compuestos básicos y combinaciones de estos.

- 20 En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada orales de la invención incluyen uno o más de los siguientes: antioxidantes, modificadores del pH, quelantes de metales o combinaciones de uno o más de estos.

En realizaciones adicionales, las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada orales de la invención pueden incluir uno o más de los siguientes: materiales de relleno, desintegrantes, aglutinantes o combinaciones de uno o más de estos.

- 25 En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada orales de la invención incluyen uno o más materiales de relleno, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, estabilizadores, modificadores del pH, antioxidantes o combinaciones de dos o más de estos.

- 30 En algunas realizaciones preferidas, las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada orales de la invención incluyen una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto activo; una hidroxipropilmetilcelulosa de elevada viscosidad en una cantidad que varía entre el 20% y el 60% en peso; y una hidroxipropilmetilcelulosa de baja viscosidad en una cantidad que varía entre el 20% y el 60% en peso.

- 35 En algunas realizaciones adicionales, las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada orales de la invención incluyen una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto activo, un excipiente compensador hidrosoluble en una cantidad que varía entre el 0,5% y el 5% en peso; un excipiente dispersable en agua en una cantidad que varía entre el 5% y el 30% en peso; una hidroxipropilmetilcelulosa de elevada viscosidad en una cantidad que varía entre el 20% y el 60% en peso; una hidroxipropilmetilcelulosa de baja densidad en una cantidad que varía entre el 20% y el 60% en peso; y, opcionalmente, un lubricante, en una cantidad entre el 0,1% y el 1% en peso.

- 40 En algunas realizaciones preferidas adicionales, las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada orales de la invención incluyen una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto activo; un excipiente dispersable en agua en una cantidad que varía entre del 10% al 30% en peso; una hidroxipropilmetilcelulosa de elevada viscosidad en una cantidad que varía entre el 20% y el 40% en peso; una hidroxipropilmetilcelulosa de baja viscosidad en una cantidad que varía entre el 20% y el 40%; y, opcionalmente, un lubricante en una cantidad que varía entre alrededor del 0,1% y alrededor del 1% en peso.

- 45 En algunas realizaciones la presente invención proporciona métodos para tratar un trastorno del sistema dopaminérgico que incluyen administrar a un paciente que necesite tal tratamiento una formulación farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con la invención.

En algunas realizaciones adicionales, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Tourette, la psicosis en la

enfermedad con cuerpos de Lewis, la psicosis en la enfermedad de Alzheimer, la hiperprolactinemia, la drogodependencia o la manía aguda en el trastorno bipolar, que comprende administrar a un paciente que necesite tal tratamiento una formulación farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con la invención.

- 5 En algunas realizaciones adicionales, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson, que comprende administrar a un paciente que necesite tal tratamiento una formulación farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con la invención.

La presente invención también proporciona procesos para preparar las formulaciones descritas en la presente y productos de estos procesos.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 10 La presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que incluyen como ingrediente activo el compuesto S-2-[(bencilamino)-metil]-2,3,8,9-tetrahidro-7H-1,4-dioxino[2,3-e]indol-8-ona, anteriormente denominado aplindore, preferentemente la sal de fumarato de este.

- 15 El aplindore puede formar sales farmacéuticamente aceptables con varios ácidos, incluyendo ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido yódico y similares, así como ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido glicólico, ácido málico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido salicílico, ácido *para*-toluensulfónico, ácido adípico y similares. Las formulaciones que incluyen todos estos tipos de sales están dentro del ámbito de la presente invención.

- 20 Como se usa en la presente, el término "profármaco" tiene su significado habitual de un derivado de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, modificado covalentemente, donde tal modificación resulta en un derivado que es metabólicamente lábil y después de la administración a un mamífero resulta en la liberación del compuesto original en intestino, plasma o tejido. Tales derivados pueden prepararse por esterificación, acilación o modificando el compuesto de tal manera que incorpore un grupo fisiológicamente lábil.

- 25 El aplindore contiene un centro quiral y se usa predominantemente como el isómero S. Sin embargo, la actividad también reside en el isómero R. Las formulaciones de la presente invención incluyen ambos isómeros, y no se limitan a un único enantiómero o una mezcla enantiomérica particular.

- 30 A los fines de esta invención, los términos "liberación instantánea", "formulación de liberación instantánea" se refieren a formulaciones que proporcionan una liberación rápida y no gradual del compuesto activo de la formulación; es decir, formulaciones que contienen el compuesto activo y un vehículo de disolución rápida que no retarda la liberación del compuesto activo de la formulación. Tales formulaciones de liberación instantánea están bien desprovistas de polímeros controladores de la velocidad de liberación o de otras especies que retardan la liberación del compuesto activo de la formulación, o bien contienen tales polímeros o especies en cantidades que son lo suficientemente pequeñas para que la liberación del compuesto activo de la formulación no se retarde en comparación a una formulación que solo se diferencia en que carece de tales polímeros o especies. Un ejemplo de este tipo de formulación de "liberación instantánea" es el compuesto activo mezclado con la celulosa microcristalina Avicel, que resulta en una disolución de aplindore o de una sal farmacéuticamente aceptable de este de más del 75% en menos de 0,25 horas en una solución 0,1 N de HCl, como se describe a continuación.

- 40 Los términos "liberación lenta", "liberación media" y "liberación rápida" se refieren a formulaciones de liberación controlada como se describen anteriormente en la presente, que liberan el compuesto activo a una velocidad que es lenta, media o rápida cuando se comparan unos con otros.

- 45 Como se usan en la presente, los términos "liberación controlada", "formulación de liberación controlada", "formulación farmacéutica de liberación controlada" y similares, se refieren a formulaciones que contienen materiales que retardan la liberación del compuesto activo de la formulación respecto a una formulación de "liberación instantánea" tal como se describe anteriormente, p.ej., respecto a una formulación que solo se diferencia en que carece del polímero controlador de la velocidad de liberación o de otros materiales que retardan la liberación. Por consiguiente, el término "liberación controlada" se puede aplicar a un número indefinido de formas de liberación extendida y se considerará sustancialmente sinónimo de liberación retardada, liberación en el tiempo, liberación prolongada, liberación programada en el tiempo, liberado en el tiempo, con recubrimiento que permita la liberación en el tiempo, liberación sostenida, de actuación lenta, de actuación a largo plazo, de actuación retardada, de liberación espaciada, de liberación espaciada en el tiempo, de actuación extendida, de acción extendida y similares.

Se tendrá en cuenta que las formulaciones de liberación controlada pueden dar como resultado una liberación del compuesto activo de la forma farmacéutica a una velocidad eficaz para incrementar el tiempo necesario para

alcanzar la máxima concentración terapéutica (p.ej.,  $T_{m\acute{a}x}$ ) en comparación con el  $T_{m\acute{a}x}$  de una formulación de liberación instantánea, por ejemplo, de modo que el  $T_{m\acute{a}x}$  de la formulación farmacéutica de liberación controlada sea al menos alrededor de 1,5 veces, 2 veces, 2,5 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces o 5,5 veces el  $T_{m\acute{a}x}$  de una formulación de liberación instantánea. Las formulaciones de liberación controlada también pueden dar como resultado la liberación de un compuesto activo de la forma farmacéutica a una velocidad que disminuya la concentración terapéutica máxima de dicho compuesto (p.ej.,  $C_{m\acute{a}x}$ ) en comparación con la  $C_{m\acute{a}x}$  de una formulación de liberación instantánea, por ejemplo, de modo que la  $C_{m\acute{a}x}$  de una formulación farmacéutica de liberación controlada sea inferior a alrededor de 0,75 veces, 0,60 veces, 0,50 veces o 0,40 veces la  $C_{m\acute{a}x}$  de una formulación de liberación instantánea. Las formulaciones de liberación controlada también pueden dar como resultado la liberación del compuesto activo de la forma farmacéutica a una velocidad eficaz para incrementar la concentración farmacéuticamente eficaz del compuesto en un mamífero a lo largo de un período de tiempo (esto es, el área bajo la curva de la concentración plasmática (suero o sangre) frente al tiempo, AUC, tal como  $AUC_{0-12}$ ) respecto a una formulación de liberación instantánea, por ejemplo, de modo que la  $AUC_{0-12}$  de la formulación farmacéutica de liberación controlada sea al menos 1,05 veces, 1,1 veces, 1,2 veces, 1,3 veces o 1,4 veces la  $AUC_{0-12}$  de la formulación de liberación instantánea.

Los valores de la " $C_{m\acute{a}x}$ ", " $T_{m\acute{a}x}$ " y "AUC" expuestos en la presente, se refieren a los valores observados en un paciente individual, a menos que se señale que se trata de valores "medios". Además, los valores de la  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $T_{m\acute{a}x}$  y AUC, a menos que se señale lo contrario, pueden ser valores observados en un estado estable cuando se administra una dosis a intervalos de tiempo regulares (p.ej., cada 12 horas) durante múltiples días (p.ej., administración de dosis múltiple) o valores de la administración de una dosis única.

Según se usa en la presente, el término "polímero controlador de la velocidad de liberación" se pretende que denote cualquier material polimérico adecuado para formas farmacéuticas que retardan la liberación de las sustancias fármaco de tales formas farmacéuticas. Se pueden encontrar ejemplos de polímero controladores de la velocidad de liberación adecuados en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>o</sup> Ed, Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990), incorporado por referencia en la presente en su totalidad para todos los propósitos. Algunos polímeros controladores de la velocidad de liberación preferidos, adecuados para usar en la presente invención incluyen hidroxipropilmetilcelulosas que forman una matriz de elevada viscosidad, tales como Methocel K4M, Methocel K15M, Methocel K100M, Methocel E4M e hidroxipropilmetilcelulosas que forman una matriz de baja viscosidad tales como Methocel K100LV, Methocel E50LV, Methocel E5, Methocel E15LV o una combinación de dos o más de estos. Otros polímeros controladores de la velocidad de liberación preferidos incluyen uno o más de los siguientes: Eudragit RS, Eudragit RL, Surelease o una combinación de dos o más de estos.

Se tendrá en cuenta que diferentes polímeros controladores de la velocidad de liberación confieren diferentes propiedades de velocidad de liberación a la formulación. Variando el tipo y cantidad de tales polímeros en la formulación, se pueden lograr una amplia variedad de perfiles de liberación del compuesto activo. Se reconoce que aquellos expertos en la técnica tienen la capacidad de seleccionar polímeros apropiados en cantidades apropiadas para lograr las velocidades de liberación del compuesto activo deseadas.

Las formulaciones sólidas de liberación controlada de aplindore, o de sales farmacéuticamente aceptables de aplindore, pueden incluir cualquiera de las diversas formas farmacéuticas conocidas en la técnica, incluyendo comprimidos, por ejemplo comprimidos de matriz y co-comprimidos, formas farmacéuticas encapsuladas tales como cápsulas o gránulos que contienen micropartículas en forma de gránulos, perlas, comprimidos, esferoides o una combinación de dos o más de estos, polvos y similares.

De acuerdo con algunas realizaciones preferidas, las formulaciones de liberación controlada pueden contener micropartículas que contienen el compuesto activo y al menos un polímero controlador de la velocidad de liberación en una ubicación adecuada para la liberación retardada del compuesto activo. Tales micropartículas pueden estar en la forma de, por ejemplo, gránulos, perlas o esferoides. En algunas realizaciones, las micropartículas incluyen un núcleo y al menos una capa de recubrimiento. Tanto el núcleo como la capa de recubrimiento pueden ser inertes (es decir, no contener el compuesto activo) o contener el compuesto activo, siempre y cuando al menos el núcleo o la capa de recubrimiento contengan el compuesto activo. En algunas realizaciones, las micropartículas están contenidas en una cápsula o prensadas en uncomprimido.

Las formulaciones farmacéuticas microparticuladas de la invención pueden contener el compuesto activo en cualquier porcentaje en peso conveniente. Típicamente, la formulación contiene el compuesto activo en un porcentaje en peso que varía entre el 1% y el 25%, preferentemente entre el 2% y el 15%, preferentemente entre el 5% y el 10%.

Además del compuesto activo y el polímero controlador de la velocidad de liberación, las formulaciones de la invención pueden contener cualquier material de una variedad de materiales adicionales que confieren propiedades beneficiosas a la formulación. Tales materiales incluyen, por ejemplo, modificadores de la solubilidad tales como tensioactivos, compuestos ácidos y compuestos básicos, antioxidantes, modificadores del pH básicos y ácidos,

agentes quelantes, materiales de relleno, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, estabilizantes, excipientes incluyendo excipientes hidrosolubles tales como los azúcares y excipientes dispersadores del agua tales como la celulosa microcristalina, el dióxido de silicona coloidal, la celulosa microcristalina silicificada y el almidón.

5 Entre los ejemplos de excipientes dispersadores del agua o hidrosolubles se incluyen lactosa, manitol, sacarosa y similares. Los excipientes hidrosolubles pueden estar presentes en un intervalo que depende del objetivo terapéutico particular requerido. En general, el intervalo de excipientes hidrosolubles varía entre el 0 y el 50%, o el 2 y 25%. Los ejemplos de excipientes dispersadores del agua incluyen celulosa microcristalina, dióxido de silicona coloidal, celulosa microcristalina silicificada (Prosolve), almidones, superdesintegrantes tales como croscarmelosa sódica y similares. El intervalo de excipientes dispersadores del agua varía típicamente entre el 5% y el 50%,  
10 preferentemente entre el 10% y el 30% en peso.

15 Los ejemplos de estabilizantes incluyen antioxidantes tales como BHA, BHT, ácidos ascórbicos, tocoferoles y similares. Los ejemplos no limitantes de quelantes metálicos adecuados incluyen EDTA, ácido cítrico y similares. Los ejemplos no limitantes de modificadores del pH son compuestos ácidos o básicos tales como ácido cítrico, citrato sódico, ácido fumárico, fumarato sódico y similares. Los ejemplos no limitantes de aglutinantes incluyen almidones, PVP, HPMC, HPC y similares. Los ejemplos no limitantes de adyuvantes de flujo incluyen el estearato de magnesio y similares. Los ejemplos no limitantes de modificadores de la solubilidad incluyen tensioactivos como SLS o Tween 80 y similares.

20 En algunas realizaciones preferidas, las formulaciones de la invención están en forma de esferas o gránulos recubiertos. Un ejemplo de tales formulaciones son las esferas que contienen un núcleo del compuesto activo en una matriz inerte, recubierto con polímeros controladores de la velocidad de liberación como se muestra en la presente. Los ejemplos de polímeros controladores de la velocidad de liberación adecuados son polímeros dependientes o independientes del pH, tales como los polimetacrilatos Eudragit L/S, Eudragit RS/RL, el acetato-ftalato de celulosa, la etilcelulosa y similares. Los ejemplos adicionales incluyen una o más de las siguientes:  
25 hidroxipropilmetilcelulosa que forma una matriz de elevada viscosidad e hidroxipropilmetilcelulosa que forma una matriz de baja viscosidad como se describe en la presente.

En algunas realizaciones, las formulaciones de la invención están en forma de gránulos. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen aquellas que contienen gránulos que contienen una capa de compuesto activo sobre un núcleo inerte, por ejemplo una esfera de un azúcar y una superficie de recubrimiento que contiene uno o más polímeros controladores de la velocidad de liberación.

30 En algunas realizaciones, las formulaciones de la invención están en forma de comprimidos. En algunas realizaciones de este tipo, el porcentaje en peso del compuesto activo en las formulaciones varía entre el 1% y el 25%, preferentemente entre el 2% y el 15%, preferentemente entre el 5% y el 10%. Ejemplos de tales comprimidos son los co-comprimidos (esto es, un "comprimido en elcomprimido") y comprimidos de matriz.

35 Típicamente, los co-comprimidos incluyen un núcleo y un recubrimiento exterior comprimido. Ya sea el núcleo, el recubrimiento exterior comprimido, o ambos, pueden contener el compuesto activo y/o uno o más polímeros controladores de la velocidad de liberación. En algunas realizaciones preferidas, la forma farmacéutica es un co-comprimido donde tanto el núcleo como el recubrimiento exterior comprimido contienen el compuesto activo y al menos uno, preferiblemente dos, polímeros controladores de la velocidad de liberación, uno de los cuales es preferentemente una hidroxipropilmetilcelulosa que forma una matriz de elevada viscosidad y el otro es  
40 preferentemente una hidroxipropilmetilcelulosa que forma una matriz de baja viscosidad. Los polímeros que forman una matriz de elevada viscosidad preferidos incluyen una hidroxipropilmetilcelulosa seleccionada entre Methocel K4M, Methocel K15M, Methocel K100M, Methocel E4M y combinaciones de dos o más de estos, preferentemente Methocel K4M. Los polímeros que forman una matriz de baja viscosidad preferidos incluyen hidroxipropilmetilcelulosas seleccionadas entre Methocel K100LV, Methocel E50LV, Methocel E5, Methocel E15LV o  
45 una combinación de dos o más de estos, preferentemente Methocel K100LV.

En algunas realizaciones preferidas, el comprimido es un comprimido de matriz. La composición que forma la matriz puede contener ceras, gomas, óxidos de polietileno, carbapoles, hidroxipropilmetilcelulosas, hidroxietilcelulosas, polimetacrilatos u otros polímeros controladores de la velocidad de liberación como se describen en la presente. En algunas realizaciones, tales comprimidos de matriz se preparan mezclando el compuesto activo y el polímero que  
50 forma la matriz y comprimiendo la mezcla.

En algunas realizaciones, el comprimido es un comprimido de matriz que incluye una matriz cérea. Tales comprimidos se pueden preparar, por ejemplo, mezclando una cera tal como cera de carnauba, alcohol cetosteárico o ácidos grasos o una combinación de estos, y añadiendo un compuesto activo junto con un material de relleno, tal como la celulosa microcristalina así como otros excipientes, materiales de relleno, lubricantes y  
55 similares, y dejando que la mezcla se enfríe. Las formulaciones preparadas pueden, opcionalmente, recubrirse con uno o más polímeros hidrosolubles que controlan la liberación o polímeros controladores de la velocidad de

liberación o contenerlos. Típicamente, la cera está presente en la formulación en una cantidad total en peso de alrededor del 10% a alrededor del 60%, preferentemente de alrededor del 20% a alrededor del 40%, preferentemente de alrededor del 10% a alrededor del 60%. Una amplia variedad de ceras son susceptibles de ser utilizadas en la presente invención. Los ejemplos de tales ceras incluyen la cera de carnauba, el alcohol cetoestearílico, ácidos grasos o una mezcla de dos o más de estos. El comprimido de matriz también puede contener uno o más polímeros controladores de la velocidad de liberación como los descritos en la presente.

Un ejemplo comparativo adicional de un comprimido de matriz tal es un comprimido que incluye una matriz de óxido de polietileno, por ejemplo y sin carácter limitante, resinas de óxido de polietileno tal como SENTRY POLYOX (Union Carbide Corp.) o equivalentes. Los POLYOX adecuados incluyen POLYOX WSR N-10, N-60 K, WSR-1105N, WSR 303. El POLYOX usado puede tener un peso molecular que oscile en el intervalo de 100.000 a 7.000.000 o de 900.000 a 5.000.000. Típicamente, el óxido de polietileno está presente en la formulación en una cantidad total en peso que varía del 5% al 40%, preferentemente del 10% al 20% de la formulación. El comprimido de matriz también puede contener uno o más polímeros controladores de la velocidad de liberación como los descritos en la presente.

Un ejemplo adicional no limitante de un comprimido de matriz de este tipo es un comprimido que incluye uno o más polímeros controladores de la velocidad de liberación tal como los descritos en la presente, como polímero que forma la matriz. En algunas realizaciones preferidas, tales comprimidos incluyen una o más hidroxipropilmetilcelulosas que forman una matriz de elevada viscosidad y/o una o más hidroxipropilmetilcelulosas que forman una matriz de baja viscosidad como las descritas en la presente, como polímero que forma la matriz. En algunas realizaciones preferidas, resulta ventajoso usar una hidroxipropilmetilcelulosa de elevada viscosidad tal como Methocel K4M en una cantidad en peso que varía entre el 15% y el 80%, preferentemente entre el 25% y el 50%. Se pueden usar también otros polímeros de elevada viscosidad tales como Methocel K15M, Methocel K100M o Methocel E4M y similares. En algunas realizaciones, se usa una hidroxipropilmetilcelulosa de baja viscosidad tales como Methocel E50LV, Methocel E5 o Methocel E15LV o una combinación de estos y similares. En ciertas realizaciones, se usan en la matriz, una hidroxipropilmetilcelulosa de baja viscosidad y una de elevada viscosidad juntas, donde la hidroxipropilmetilcelulosa de baja viscosidad está presente en un intervalo que varía entre el 15% y el 80%, preferentemente entre el 25% y el 50% y la hidroxipropilmetilcelulosa de elevada viscosidad está presente en una cantidad que varía entre el 20% y el 50% en peso.

En general, el compuesto activo puede estar contenido en cualquier capa de una forma farmacéutica de la invención y la liberación controlada del compuesto activo puede lograrse mediante el uso de un polímero controlador de la velocidad de liberación, que puede estar contenido tanto en la capa que contiene el compuesto activo como en cualquier otra capa que rodee la capa que contiene el compuesto activo, por ejemplo un recubrimiento entérico. Un recubrimiento entérico de este tipo, también se puede aplicar a gránulos, perlas o esferoides que contienen el compuesto activo, o el compuesto activo puede estar contenido en el mismo recubrimiento entérico.

En algunas realizaciones la formulación farmacéutica de liberación controlada es una formulación de comprimido de matriz donde el compuesto activo está presente en una cantidad que varía entre el 0,02% y el 16%, preferentemente entre el 0,02% y el 4% en peso.

Los comprimidos de las formulaciones de la invención pueden estar recubiertos con agentes colorantes poliméricos hidrosolubles, o recubiertos con polímeros dependientes o independientes del pH para conseguir un control adicional de la velocidad de liberación del compuesto activo. En algunas realizaciones, los comprimidos de la invención están recubiertos con un subrecubrimiento, un recubrimiento entérico o un sobrerrecubrimiento, o cualquier combinación de estos.

En realizaciones especialmente preferidas de cada una de las formulaciones de la invención, el compuesto activo es aplindore. Aplindore y las sales farmacéuticamente aceptables de este son particularmente adecuados para el tratamiento de varios trastornos del sistema nervioso central y más particularmente para aquellos trastornos nerviosos centrales relacionados con el sistema dopaminérgico. Debido a que aplindore (o cualquier fármaco) requiere un nivel de exposición suficiente para lograr los efectos deseados, el fármaco debe dosificarse de una manera que sea suficiente para lograr el nivel plasmático sanguíneo particular durante un período de tiempo que se considera suficiente para conseguir el objetivo clínico deseado. Sin embargo, se ha descubierto que en ciertos casos, el suministro de aplindore a los pacientes daba como resultado efectos secundarios que incluían náusea y vómitos, lo que se ha correlacionado con el período de tiempo donde aplindore alcanzó sus máximos niveles plasmáticos. Una simple reducción de la dosis no siempre será satisfactorio ya que, mientras los efectos secundarios podrán minimizarse o desaparecer, los niveles de exposición global al fármaco pueden no ser satisfactorios para tratar el estado particular. En realidad, lo deseable es un régimen de tratamiento que mantenga o incremente la eficacia del fármaco, pero que no provoque la concentración sanguínea relativamente alta que se ha visto inicialmente con la administración de dosis de aplindore de liberación instantánea.

Por consiguiente, de acuerdo con la presente invención se proporcionan formas farmacéuticas de liberación controlada que mejoran los efectos secundarios perjudiciales de la administración de aplindore de liberación

instantánea, incluyendo formulaciones farmacéuticas de liberación controlada orales y no orales. En consecuencia, la presente invención incluye cada una de las numerosas tecnologías que existen para las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada no orales incluyendo bombas, implantes, parches, inyecciones de depósito, inyecciones con un vehículo de liberación controlada y similares. La liberación del compuesto activo de acuerdo con la presente invención puede tener lugar a través de la mucosa, de las rutas vaginal, rectal, ocular, transdérmica, intrauterina y similares.

En otras realizaciones, se ha considerado deseable el incrementar gradualmente la dosis de aplindore en un mamífero hasta llegar a la dosis deseada a lo largo de un período de tiempo (es decir, valorar) para reducir los posibles efectos secundarios iniciales de aplindore. Por consiguiente, la presente invención proporciona un método para administrar aplindore que incluye la administración de una formulación farmacéutica de liberación controlada inicial, que comprende aplindore, a un mamífero que lo necesite; y, a partir de ese momento, la administración al mamífero de, al menos, otra formulación farmacéutica de liberación controlada que comprende aplindore, donde la formulación farmacéutica de liberación controlada inicial contiene una cantidad de aplindore menor en comparación con las otras formulaciones farmacéuticas de liberación controlada. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica de liberación controlada inicial comprende entre 0,05 y 0,4 mg de aplindore.

También se incluyen, de acuerdo con la presente invención, cualquiera de las numerosas tecnologías que existen para lograr formulaciones orales de liberación sostenida incluyendo aquellas descritas anteriormente, así como la micro y macroencapsulación, las fibras, matrices tanto poliméricas (de elevada y baja viscosidad) como no poliméricas, espumas, liposomas, micelas, geles, fármacos dispersados físicamente en matrices poliméricas ligeramente porosas o no porosas, adsorción en resinas de intercambio iónico, la mezcla con matrices química o biológicamente degradables o la adsorción en estas y similares. El compuesto activo puede formularse de manera tal que el fármaco alcance una concentración máxima única o puede formularse de manera tal que el fármaco alcance dos o más picos de manera pulsátil. La liberación oral puede realizarse a través de una forma farmacéutica líquida o sólida. Las formas farmacéuticas líquidas incluyen jarabes, suspensiones, emulsiones, elixires y similares. El vehículo líquido puede incluir una base orgánica o acuosa y puede modificarse adicionalmente con aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizantes, emulgentes, disoluciones amortiguadoras, conservantes, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, reguladores de la viscosidad y el color, estabilizantes u osmorreguladores o combinaciones de estos. El vehículo acuoso puede contener también sustancias poliméricas o aceites.

### 30 EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos muestran algunas formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que logran el objetivo de la invención mediante la disminución de la velocidad de disolución, el aumento del tiempo que se tarda en alcanzar la concentración máxima o la reducción del valor de la concentración máxima para una cantidad dada de aplindore, o mediante una combinación de estos tres. Se enumeran a continuación los siguientes ejemplos de vehículos de liberación oral formulados para una liberación controlada. Los ejemplos se presentan para dosis que varían entre 0,05 y 10 mg y una amplia gama de formulaciones orales de liberación controlada, para mostrar una serie de perfiles de liberación que fueron adicionalmente ensayados en monos y humanos y que se muestran a continuación en la presente.

Los tres enfoques para las formulaciones que se muestran a continuación son: 1) gránulos recubiertos; 2) co-comprimidos (comprimido en un comprimido); y 3) comprimidos de matriz.

#### Gránulos recubiertos:

Una dosis requerida baja de aplindore o de sus sales farmacéuticamente aceptables permite la disposición del fármaco en una capa sobre la superficie de una esfera de un azúcar inerte, seguido por un recubrimiento de un polímero controlador de la liberación. El fármaco puede también incorporarse en la esfera mediante un proceso de extrusión/esferonización que no se muestra en los presentes ejemplos.

#### Co-comprimidos:

Se investigó el uso de un co-comprimido con el objetivo de tener un perfil de liberación de orden cero, o de cuasi orden cero y se obtuvieron diferentes perfiles de liberación variando las cantidades de fármaco y de polímero (HPMC) en el núcleo del comprimido y en el recubrimiento comprimido exterior, así como el peso total del comprimido. Los comprimidos se pueden hacer individualmente mediante diferentes prensas o equipos muy conocidos para aquellos expertos en la técnica. Los co-comprimidos de la presente invención se obtuvieron individualmente en la prensa Carver usando herramientas redondas estándar.

Comprimidos de matriz:

Se prepararon ejemplos de comprimidos de matriz usando hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), ceras, óxidos de polietileno (PEO), de forma individual o en combinaciones.

- 5 Con el fin de conseguir que los comprimidos de aplindore obtenidos por compresión directa sean fáciles de deglutir y para evitar la irritación esofágica, se recubrió el núcleo de los comprimidos aplindore con Opadry II White al 3% en peso.

Ejemplo comparativo 1:

GRÁNULOS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DE FUMARATO DE APLINDORE PREPARADOS USANDO EXTRUSIÓN/ESFERONIZACIÓN Y RECUBRIMIENTO SR

- 10 Se prepararon lotes mediante la mezcla del fármaco con celulosa microcristalina (Avicel PH102) y la granulación con agua para formar una masa húmeda. La masa húmeda fue sometida a un proceso de extrusión a través de un tamiz de 1,0 mm y sometida a un proceso de esferonización en un sistema Caleva pequeño. Las formulaciones y los datos de disolución en HCl 0,1 N de los gránulos no recubiertos se presentan en la tabla 1. La matriz Avicel no retarda la liberación de aplindore y, básicamente, se libera la cantidad total del fármaco de los gránulos no recubiertos en 30 minutos.
- 15

Tabla 1: Formulación y disolución de gránulos no recubiertos

Composición	1	2
Aplindore (% clasificado como base libre)	5,0%	10,0%
Avicel PH 102	95,0%	90,0%
Disolución (h)	% Disuelto	%Disuelto
0,1 N HCl		
0,25	76,91	85,90
0,5	91,12	90,30
1	94,79	91,07
2	94,13	90,86

- 20 Las esferas preparadas por un proceso de extrusión/esferonización se recubrieron con Eudragit RS/RL y Surelease para controlar la liberación de aplindore. La formulación y los perfiles de disolución se muestran en la tabla 2. Las esferas con recubrimiento Surelease de la composición 3 se ensayaron en monos para evaluar la liberación *in vivo* y los correspondientes niveles plasmáticos de los monos se muestran en la tabla 3.

Tabla 2: Formulación y disolución de esferas recubiertas de liberación sostenida preparadas por un proceso de extrusión/esferonización

Composición	3% P/P	4%P/P
<u>Núcleo de esferoides</u>		
Fumarato de aplindore	10,0	5,0
Avicel	90,0	95,0
<u>Recubrimiento SR</u>		
Surerelease	7,5	0
80:20Eudragit RS/Eudragit RL	0	15
<u>Disolución (h)</u>	% Disuelto	% Disuelto
HCl 0,1 N		
0,25	1,3	N/D

ES 2 405 404 T3

Composición		3% P/P	4%P/P
<u>Núcleo de esferoides</u>			
0,5	11,3	N/D	
1	28,49	N/D	
2	45,78	N/D	
Solución amortiguadora de fosfato, pH: 6,8			
1	19,53	3,78	
2	38,88	24,30	
4	53,3	N/D	
6	na	77,10	
8	62,11	97,7	
12	65,38	99,38	

EJEMPLO 2:

GRÁNULOS DE FUMARATO DE APLINDORE DE LIBERACIÓN SOSTENIDA PREPARADOS MEDIANTE EL RECUBRIMIENTO DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DE ESFERAS DE AZÚCARES EN CAPAS

- 5 Se prepararon también gránulos de liberación sostenida de fumarato de aplindore depositando en capas el fármaco activo sobre esferas de azúcares. En la tabla 3 se muestran la formulación y los datos de disolución. Se ensayó la composición 5 para la liberación *in vivo* en monos. Los datos se incluyen en la tabla 4.

Tabla 3: Formulación y disolución de esferas de azúcares con un recubrimiento de aplindore de liberación sostenida en capas.

Composición		5% P/P
<u>Núcleo de esferoides</u>		
Esferas de azúcares malla 25/30		100
<u>Fármaco del recubrimiento (5% como base libre)</u>		
Fumarato de aplindore		44,4
HPMC 6 cps		55,6
<u>Recubrimiento de liberación controlada</u>		
	Eudragit RS100	45,5
	Trietilcitrato	9,1
	Talco	45,5
Disolución	Tiempo(h)	% Disuelto
HClO,1 N		
0,25		0,9
0,5		3,77
1		13,71
2		31,1
fosfato pH 6,8		
1		8,15
2		21,27
4		38,37

Recubrimiento de liberación controlada		
8		63,89
12		79,02

Tabla 4: Resumen de los parámetros de biodisponibilidad de aplindore en monos

Composición	Descripción	AUC (ng*h/mL)	C <sub>máx</sub> (ng/mL)	T <sub>máx</sub> (h)	% de Biodisponibilidad relativa
6	Cápsula de liberación instantánea	1290	166,8	2,5	100
3	Esferas con recubrimiento Surelease	369,0	19,72	14,7	29
7	Esferas recubiertas con Eudragit RS/RL	1205	96,28	4,7	85
5	Esferas recubiertas con Eudragit RS en capas	1051	83,77	5,3	76
8	Comprimido en el comprimido	1097	98,87	4,0	85
9	Matriz cérea	854,6	52,33	6,3	80
10	Matriz de HPMC	1219	52,17	4,0	85

EJEMPLO 3:

5 COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA PREPARADOS USANDO UN MÉTODO DE CO-COMPRESIÓN

10 Se investigó el uso de un co-comprimido con el objetivo de obtener un perfil de liberación de orden cero o de cuasi orden cero. Se pudieron obtener diferentes perfiles de liberación variando las cantidades de fármaco y polímero (HPMC) en el núcleo del comprimido y en la capa comprimida exterior, así como el peso total del comprimido. Todos los comprimidos se hicieron de manera individual en la prensa Carver utilizando herramientas redondas estándar. En la tabla 5 se muestran las formulaciones y los datos de disolución. Los datos de absorción *in vivo* en monos para la composición 8 se incluyen en la tabla 4.

Tabla 5: Formulaciones para co-comprimidos de fumarato de aplindore (comprimido en el comprimido):

	8	
INGREDIENTES:	Interno	Externo
Aplindore (como base)	5,000	5,000
Lactosa, secada por aspersion	25,800	68,250
Avicel, PH 101	25,800	68,250
Methocel K4M Prem CR	36,000	48,000
Methocel K100 Prem LV CR	7,000	59,500
Estearato de Mg	0,400	1,000
Total	100,000	250,000
Disolución (h)	% Disuelto	
Solución amortiguadora de fosfato, pH: 6,8		
0,25	5,50	
0,50	8,47	
1	12,98	
2	19,70	
4	27,99	

	8	
INGREDIENTES:	Interno	Externo
6		34,54
8		41,63
12		55,72

EJEMPLO COMPARATIVO 4:

COMPRIMIDOS DE MATRIZ CÉREA

5 La tabla 6 enumera formulaciones de comprimidos de matriz que contienen cera de carnauba y alcohol cetosteárico como polímeros que forman la matriz, con celulosa microcristalina. La cera se derritió y se añadió el aplindore solo o mezclado con celulosa microcristalina con agitación. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se molió. El granulado resultante se mezcló con el lubricante estearato de magnesio y se comprimió en comprimidos. Los comprimidos mostraron un perfil de liberación sostenida.

Tabla 6: Formulaciones de matriz ceras y disolución

Composición	9%P/P	11%P/P
Fumarato de aplindore	4.0	4.0
Avicel PH101	63.0	55.5
Cera de carnauba	32.0	-
Alcohol cetosteárico	-	40
Estearato de magnesio	1.0	0.5
Disolución (con pala a 50 rpm, solución amortiguadora de fosfato, pH 6,8).	% Disuelto	% Disuelto
0,25	6,56	7,46
0,5	10,23	10,33
1	21,13	15,87
2	53,8	27,43
4	72,36	45,26
6	77,02	56,81
8	79,01	64,64
12	81,50	76,19

10

EJEMPLO COMPARATIVO 5:

COMPRIMIDOS DE MATRIZ DE ÓXIDO DE POLIETILENO

La tabla 6 resume formulaciones y perfiles de disolución de comprimidos de matriz preparados usando polímeros PEO. Los comprimidos muestran perfiles de liberación sostenida.

15

Tabla 6: Formulaciones de matriz ceras y de óxido de polioxietileno y disolución

Composición	12%P/P	13%P/P 4,0
Fumarato de aplindore	4,0	40,75
Avicel PH101	40,75	40,75
Lactosa	40,75	-
Óxido de polioxietileno (PEO WSR N-60K)	10	10
Óxido de polioxietileno (PEO WSR N-301 K)	-	0,5

Composición	12%P/P	13%P/P 4,0
Estearato de magnesio	0,5	
Disolución (con palaa 50 rpm, solución amortiguadora de fosfato, pH 6,8).	% Disuelto	% Disuelto
0,25 h	20,42	18,74
0,5	29,18	25,73
1	41,92	37,5
2	58,58	51,47
4	77,61	69,93
6	88,11	81,6
8	92,52	88,11
12	95,48	91,67

EJEMPLO 6:

COMPRIMIDOS DE 10 MG DE MATRIZ DE HIDROXIPROPILMETILCELULOSA

5 El tipo de hidroxipropilmetilcelulosa usado de acuerdo con los ejemplos de la invención es la hidroxipropilmetilcelulosa vendida con la marca registrada METHOCEL (Dow Chemical Co.) o equivalentes. Los METHOCELS adecuados incluyen los grados K, como METHOCEL K15M Premium CR, METHOCEL K100M Premium CR, METHOCEL K100 Premium LV y METHOCEL 4KM Premium. Otros METHOCELS adecuados incluyen los grados E, F y J.

10 La tabla 7 enumera ejemplos de comprimidos de matriz que utilizan hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de baja viscosidad, METHOCEL KLV100 (contenido de hidroxipropilo menor del 9%), y METHOCEL K4M de elevada viscosidad. El fumarato de aplindore y los polímeros se mezclaron, se lubricaron con estearato de magnesio y se comprimieron en comprimidos. Estos comprimidos mostraron una disolución de liberación sostenida en HCl 0,1 N y en solución amortiguadora de pH 6,5.

15 Para hacer que los comprimidos de fumarato de aplindore sean de deglución fácil y para evitar irritación esofágica, el núcleo de los comprimidos de fumarato de aplindore se recubrió con Opadry II White al 3% en peso.

20 Los comprimidos con núcleos de matriz HPMC de liberación lenta, liberación media y liberación rápida de 10 mg de aplindore se ensayaron en monos junto con una formulación en cápsula de liberación inmediata. Las formulaciones y los datos de disolución se enumeran en la tabla 7. Los comprimidos se comprimieron utilizando unas herramientas cóncavas redondas estándar de 11/32 pulgadas. La disolución se determinó tal y como se indica en la farmacopea de los EE. UU. (USP, por sus siglas en inglés), usando el aparato 2 (palas), a 50 rpm usando HCl 0,1 N durante las 2 primeras horas y una solución amortiguadora de fosfato 0,05 M, pH 6,8 a  $37 \pm 0,5$  °C. El volumen del medio de la disolución fue de 900 mL.

25 En la tabla 8 se presentan los parámetros farmacocinéticos. Estas formulaciones de liberación lenta y liberación media de aplindore han logrado lo requerido de acuerdo a su actuación *in vivo* en el estudio en monos. Las biodisponibilidades de las tres formulaciones de los comprimidos de matriz de HPMC fueron del 85,5, 95,0 y 116,4% respectivamente, para las formulaciones de liberación lenta, liberación media y liberación rápida respecto a la formulación en cápsula de liberación inmediata.

TABLA 7. Composición y disolución de comprimidos de matriz de HPMC de liberación rápida, liberación media y liberación lenta de 10 mg APLINDORE

Composiciones	Composición 10	Composición 14	Composición 15	Composición 16
	Comprimidos de liberación lenta	Comprimidos de liberación media	Comprimidos de liberación rápida	Cápsulas de liberación inmediata (referencia)
APLINDORE base libre (añadido como sal de fumarato)	4%* libre	4%*	4%*	2,65%**
Lactosa Fast Flo	16,70%	20%	66,60%	0%

ES 2 405 404 T3

Composiciones	Composición 10	Composición 14	Composición 15	Composición 16
	Comprimidos de liberación lenta	Comprimidos de liberación media	Comprimidos de liberación rápida	Cápsulas de liberación inmediata (referencia)
Almidón pregelatinizado LM	0%	0%	0%	58,86%
Avicel PH 301	16,70%	20%	0%	37,99%
Methocel K4M Prem CR	29%	29%	29%	0%
Methocel K100LV Prem CR LH	33,20%	26,60%	0%	0%
Estearato de mg	0,40%	0,40%	0,40%	0,50%
Peso total del comprimido	250mg	250mg	250mg	275mg
Dureza del comprimido	>20kp	10-13kp	10-13kp	
Máquina para producir el comprimido	Prensa Carver	Colton	Colton	
Tiempo de disolución (h)	% Disuelto	% Disuelto	% Disuelto	% Disuelto
0,17	N/D	N/D	N/D	79,27
0,33	N/D	N/D	N/D	98,45
0,5	10,77	14,67	18,3	100,64
0,75	N/D	N/D	N/D	101,18
1	16,19	23,25	29,25	N/D
2	25,37	37,44	45,26	N/D
4	37,25	55,07	64,91	N/D
8	53,69	77,08	89,96	N/D
12	66,97	89,55	101,79	N/D

\* Cantidad ajustada en función de la pureza de la sal de fumarato de aplindore. Se hace el correspondiente ajuste con lactosa.

\*\* Cantidad ajustada en función de la pureza de la sal de fumarato de aplindore. Se hace el correspondiente ajuste con almidón pregelatinizado LM.

Tabla 8: Parámetros de biodisponibilidad en monos para los comprimidos de matriz de liberación sostenida de 10 mg de APLINDORE

Composición	Descripción	AUC (ng*h/mL)	C <sub>máx</sub> (ng/mL)	T <sub>máx</sub> (h)	HVD (h)	% de Biodisponibilidad relativa
6	Cápsulas de IR	1290	166,8	2,5	6,4	100
10	Liberación lenta	1219	62,17	4,0	20,6	85
15	Liberación rápida	1242	99,07	2,3	15,1	116
14	Liberación media	1355	98,93	5,3	15,0	95

5

EJEMPLO 7:

COMPRIMIDOS DE 5,0 MG, 2,0 MG, 0,5 MG Y 0,05 MG CON MATRIZ DE LIBERACIÓN CONTROLADA

Se desarrollaron cuatro concentraciones diferentes, 5,0 mg, 2,0 mg, 0,5 mg y 0,05 mg, para cada una de las formulaciones de liberación lenta y liberación media. Es deseable que los perfiles plasmáticos *in vivo* sean similares a aquellos de las formulaciones de liberación lenta y media de 10 mg mostrados en la tabla 7.

10

Se mantuvieron las mismas formas del comprimido y los mismos pesos del comprimido para las cuatro concentraciones diferentes y para los dos comprimidos velocidades de liberación diferentes. Hay una gran diferencia entre las concentraciones de estos comprimidos, por tanto, para el fumarato de aplindore altamente hidrosoluble, es difícil formular las cuatro dosis cambiando solo la proporción de los niveles del polímero HPMC. Esto se logró

5 compensando la cantidad de la reducción del fármaco activo hidrosoluble mediante la adición de un excipiente altamente hidrosoluble comúnmente utilizado, a la vez que se mantenían los otros excipientes en las mismas proporciones. En las formulaciones de fumarato de aplindore, formulaciones de 5,0 mg, 2,0 mg, 0,5 mg y 0,05 mg de liberación lenta y media, la lactosa Fast Flo se escogió como el excipiente compensador hidrosoluble. La lactosa FastFlo es altamente hidrosoluble y tiene unas buenas propiedades de compactación y un buen flujo. Se ha usado en la formulación de liberación media de 10,0 mg.

Los comprimidos con una matriz de HPMC de liberación lenta y liberación media de 5,0 mg, 2,0 mg, 0,5 mg y 0,05 mg de fumarato de aplindore se hicieron todos en la prensa Colton. Las formulaciones se acabaron en función de los resultados de disolución a 150 rpm y estos se enumeran en las tablas 9 y 10.

10 Los datos de disolución de los comprimidos con matriz de HPMC, tanto de liberación lenta como de liberación media, de 5,0 mg, 2,0 mg, 0,5 mg y 0,05 mg de fumarato de aplindore se enumeran asimismo en las tablas 9 y 10.

TABLA 9. Composición y disolución de comprimidos con matriz de HPMC de liberación media de 5,0 mg, 2,0 mg, 0,5 mg y 0,05 mg de fumarato de aplindore en una disolución amortiguadora de pH 6,8, con el método USP II con una velocidad de pala de 150 rpm

Composiciones	Composición #17, 5,0 mg, Liberación media	Composición #18, 2,0 mg, Liberación media	Composición #19, 0,5 mg, Liberación media	Composición #20, 0,05 mg, Liberación media
aplindore base libre* (añadido como sal de fumarato)	2,00%	0,80%	0,20%	0,02%
Lactosa Fast Flo	22,00%	23,20%	23,80%	23,98%
Avicel PH 301	20,00%	20,00%	20,00%	20,00%
Methocel K4M, Prem CR	29%	29,00%	29,00%	29,00%
Methocel K100LV, Prem CR LH	26,60%	26,60%	26,60%	26,60%
Estearato de Mg	0,40%	0,40%	0,40%	0,40%
Tiempo de disolución (h)	% Disuelto a una velocidad de pala de 150rpm	% Disuelto a una velocidad de pala de 150rpm	% Disuelto a una velocidad de pala de 150rpm	% Disuelto a una velocidad de pala de 50rpm
0,5	10,26	17,55	19,8	8,03
1	16,4	18,28	23,19	13,83
2	31,78	31,81	36,7	20,56
4	51,32	51,72	54,43	33,17
8	75,07	73,66	79,03	50,59
12	89,95	91,25	94,51	
* Cantidad ajustada en función de la pureza de la sal de fumarato de aplindore. Se hizo el correspondiente ajuste con lactosa.				

15 TABLA 10. Composición y disolución de comprimidos con matriz de HPMC de liberación lenta de 5,0 mg, 2,0 mg, 0,5 mg y 0,05 mg de fumarato de aplindore en una disolución amortiguadora de pH 6,8, con el método USP II con una velocidad de pala de 150 rpm

Composiciones	Composición #21, 5,0 mg, Liberación lenta	Composición #22, 2,0 mg, Liberación lenta	Composición #23, 0,5 mg, Liberación lenta	Composición #24, 0,05 mg, Liberación lenta
Aplindore base libre* (añadido como sal de fumarato)	2,00%	0,80%	0,20%	0,02%
Lactosa Fast Flo	2,00%	3,20%	3,80%	3,98%
ProSolv HD 90	20,50%	20,50%	20,50%	20,50%

## ES 2 405 404 T3

Composiciones	Composición #21, 5,0 mg, Liberación lenta	Composición #22, 2,0 mg, Liberación lenta	Composición #23, 0,5 mg, Liberación lenta	Composición #24, 0,05 mg, Liberación lenta
Methocel K4M, Prem CR	40%	40,00%	40,00%	40,00%
Methocel K100LV Prem CR LH	35,10%	35,10%	35,10%	35,10%
Estearato de Mg	0,40%	0,40%	0,40%	0,40%
Tiempo de disolución (h)	% Disuelto a una velocidad de pala de 150rpm	% Disuelto a una velocidad de pala de 150rpm	% Disuelto a una velocidad de pala de 150rpm	% Disuelto a una velocidad de pala de 50rpm
0,5	5,58	4,5	11,25	7,22
1	12,11	14,25	14,26	11,4
2	21,69	26,9	22,95	17,85
4	40,2	40,23	36,74	28,6
8	59,53	60,79	59,05	44,69
12	77,39	76,07	72,59	N/D

\*Cantidad ajustada en función de la pureza de la sal de fumarato de aplindore. Se hizo el correspondiente ajuste con lactosa.

### EJEMPLO 8:

#### COMPRIMIDOS DE MATRIZ DE HPMC CON UNA PELÍCULA DE RECUBRIMIENTO

- 5 Para hacer comprimidos de matriz de HPMC de fumarato de aplindore de deglución fácil, el núcleo activo de los comprimidos se recubrió con Opadry y un recubrimiento entérico, y se descubrió que las biodisponibilidades eran comparables (datos no mostrados).

### EJEMPLO 9:

#### FORMULACIONES ADICIONALES Y PROCESOS

- 10 En la tabla a continuación se muestran formulaciones adicionales para los núcleos de los comprimidos de aplindore.

TABLA 11. Formulaciones de liberación media de fumarato de aplindore (núcleos de los comprimidos)

Tipo y cantidad de las composiciones	aplindore 10,0 mg, liberación media	aplindore 5,0 mg, liberación media	aplindore 2,0 mg, liberación media	aplindore 0,5 mg, liberación media	aplindore 0,05 mg, liberación media
APLINDORE base libre* (añadido como sal de fumarato)	4,00%	2,00%	0,80%	0,20%	0,02%
Lactosa Fast Flo	20,00%	22,00%	23,20%	23,80%	23,98%
Avicel PH 301	20,00%	20,00%	20,00%	20,00%	20,00%
Methocel K4M, Prem CR	29,00%	29,00%	29,00%	29,00%	29,00%
Methocel K100LV Prem CR LH	26,60%	26,60%	26,60%	26,60%	26,60%
Estearato de Mg	0,40%	0,40%	0,40%	0,40%	0,40%
Total	100%	100%	100%	100%	100%
Peso total del comprimido	250mg	250mg	250mg	250mg	250mg

\*Aplindore a una potencia del 72,8%. La cantidad real se basa en la potencia real de aplindore. Se hizo el

## ES 2 405 404 T3

Tipo y cantidad de las composiciones	aplindore 10,0 mg, liberación media	aplindore 5,0 mg, liberación media	aplindore 2,0 mg, liberación media	aplindore 0,5 mg, liberación media	aplindore 0,05 mg, liberación media
correspondiente ajuste con lactosa.					

TABLA 12. Formulaciones de liberación lenta de aplindore (núcleos de los comprimidos)

Tipo y cantidad de las composiciones	aplindore 10,0 mg, liberación lenta	aplindore 5,0 mg, liberación lenta	aplindore 2,0 mg, liberación lenta	aplindore 0,5 mg, liberación lenta	aplindore 0,05 mg, liberación lenta
APLINDORE base libre* (añadido como sal de fumarato)	4,00%	2,00%	0,80%	0,20%	0,02%
Lactosa Fast Flo	0,00%	2,00%	3,20%	3,80%	3,98%
ProSolv HD 90	20,50%	20,50%	20,50%	20,50%	20,50%
Methocel K4M, Prem CR	40,00%	40%	40,00%	40,00%	40,00%
Methocel K100LV Prem CR LH	35,10%	35,10%	35,10%	35,10%	35,10%
Estearato de Mg	0,40%	0,40%	0,40%	0,40%	0,40%
Total		100%	100%	100%	100%
Peso total del comprimido		250mg	250mg	250mg	250mg
*Aplindore a una potencia del 72,8%. La cantidad real se basa en la potencia real de aplindore. Se hizo el correspondiente ajuste con ProSolv HD 90.					

Método ilustrativo para preparar los núcleos de los comprimidos de liberación media:

- 5 En un método ilustrativo para preparar los núcleos de comprimidos de liberación media, se llevaron a cabo los siguientes pasos:
  1. Tamizar el fumarato de aplindore e introducirlo en una bolsa.  
Lavar el recipiente que contenía el fumarato de aplindore con porciones flujo rápido de lactosa, pasarlo a través de un tamiz e introducirlo en la bolsa del paso #1.
  - 10 2. Pasar una porción de flujo rápido de lactosa a través de un tamiz, introducirlo en la bolsa y mezclar.
  3. Pasar una porción de flujo rápido de lactosa a través de un tamiz, introducirlo en la bolsa y mezclar.
  4. Transferir la mezcla a una mezcladora rotatoria del tamaño adecuado.
  5. Lavar la bolsa con las porciones de flujo rápido de lactosa, añadirlas a la mezcladora y mezclar. Pasar la flujo rápido de lactosa a través de un tamiz antes de añadirla a la bolsa.
  - 15 6. Tamizar el resto de la flujo rápido de lactosa, añadirla a la mezcladora y mezclar.
  7. Tamizar el Avicel PH301, Methocel K4M Premium CR y Methocel K100LV Premium CR LH, añadirlo a la mezcladora y mezclar.
  8. Tamizar el estearato de magnesio y mezclarlo con una porción aproximadamente igual de la mezcla del paso #8 y añadirlo a la mezcladora y mezclar.
  - 20 9. Comprimir los comprimidos a partir de la mezcla final del paso #9 para obtener un peso final de 250 mg.

Método ilustrativo para preparar los núcleos de los comprimidos de liberación lenta

En un método ilustrativo para preparar los núcleos de los comprimidos de liberación media, se llevaron a cabo los siguientes pasos:

- 25 1. Tamizar el fumarato de aplindore e introducirlo en una bolsa.
2. Lavar el recipiente que contenía el fumarato de aplindore con porciones de ProSolv HD 90, pasarlo a través de un tamiz e introducirlo en la bolsa del paso #1.
3. Pasar una porción de ProSolv HD 90 a través de un tamiz, introducirlo en la bolsa y mezclar.
4. Pasar una porción de ProSolv HD 90 a través de un tamiz, introducirlo en la bolsa y mezclar. Transferir a continuación la mezcla a una mezcladora rotatoria del tamaño adecuado.
- 30 5. Lavar la bolsa del paso #4 con lactosa monohidratada, previamente tamizada, e introducirla en la bolsa.

6. Lavar la bolsa con una porción de ProSolv HD 90 y añadir a la mezcladora y mezclar. Pasar el ProSolv HD 90 a través de un tamiz antes de añadirlo a la bolsa.
7. Tamizar el resto de ProSolv HD 90, introducirlo en la mezcladora y mezclar.
8. Tamizar el Methocel K4M Premium CR y Methocel K100LV Premium CR LH, introducirlos en la mezcladora y mezclar.
9. Tamizar el estearato de magnesio y mezclar con una porción aproximadamente igual de la mezcla del paso #8 y añadir a la mezcladora y mezclar.
10. Comprimir los comprimidos a partir de la mezcla final del paso #9 para obtener un peso final de 250 mg.

\*Nota: para dosis mayores, hay menos pasos de dilución geométrica.

- 10 En algunas realizaciones, el proceso consta de una mezcla en seco y una compresión directa. En procesos adicionales, se puede usar un proceso de granulación seca, que consta de aglutinación y compactación con rodillos o molinos y trituración, o preferentemente, una granulación seca para mejorar las propiedades de flujo de la mezcla. En realizaciones adicionales, también se puede usar un proceso de granulación húmeda. Sin embargo, esto no es algo que se prefiera en términos generales por la posible sensibilidad del compuesto activo a la humedad y la posible degradación para formar un hidrato insoluble. Los comprimidos pueden estar recubiertos o no.

EJEMPLO 10:

ESTUDIO DE ABSORCIÓN Y TOLERANCIA EN HUMANOS

Se llevó a cabo un ensayo clínico en humanos en forma de un ensayo de dosis múltiples de dos formulaciones de liberación controlada de fumarato de aplindore, una formulación de liberación lenta (SR, por sus siglas en inglés) y una formulación de liberación media (MR, por sus siglas en inglés). Treinta y dos (32) sujetos participaron y 31 completaron el estudio. Se asignó de manera aleatoria a los sujetos la toma de una de las dos formulaciones o placebo. Doce sujetos recibieron fumarato de aplindore SR, 12 sujetos fumarato de aplindore MR y 8 sujetos placebo. Entre los días 1 y 12 se valoró el fármaco en los pacientes en cantidades que variaron entre 0,05 mg y 5,0 mg. Entre los días 12 y 16, los sujetos ayunaron antes de recibir el artículo de ensayo (dosis de 5,0 mg dos veces al día (BID)). En el día 16, se obtuvo un perfil farmacocinético completo de 24 horas después de recibir la dosis matinal bajo condiciones de ayuno. Entre los días 17 y 21, los sujetos recibieron una comida con una cantidad de grasa moderada 30 minutos antes de la administración del artículo de ensayo (dosis de 5,0 mg BID) y en el día 21 se obtuvo un perfil farmacocinético completo de 24 horas.

La tabla 13 resume el perfil farmacocinético del fumarato de aplindore SR, con dosis de 5,0 mg BID y del fumarato de aplindore MR, con dosis de 5,0 mg BID en condiciones de ayuno y tras la ingesta de alimentos y los resultados de la misma dosis de APLINDORE IR (5,0 mg) en pacientes en un estudio separado.

Tabla 13 – Parámetros farmacocinéticos de los comprimidos de matriz de liberación sostenida de fumarato de aplindore en humanos

Tratamiento			C <sub>máx</sub> (pg/mL)	t <sub>máx</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>ee, 0-12</sub> (pg*h/mL)
<i>Aplindore SR 5.0-mg BID</i>						
En ayunas (Día 16)	Media±SD		9229±2468	2,1±0,9	7,1±3,3	67135±20634
	%CV		26,7%	43,9%	45,7%	30,7%
Tras ingerir alimentos (Día 21)	Media±SD		9267±2533	3,5±1,5	7,1±5,0	65586±19486
	%CV		27,3%	43,1%	45,7%	29,7%
<i>Aplindore MR 5.0-mg BID</i>						
En ayunas (Día 16)	Media±SD		8065±2218	1,8±0,8	5,9±2,0	53937±9447
	%CV		27,5%	46,1%	33,2%	17,5%
Tras ingerir alimentos (Día 21)	Media±SD		8653±2332	2,7±1,3	5,9±2,0	56587±13170
	%CV		27,0%	48,8%	34,4%	23,3%
<i>Fumarato de aplindore IR 5.0-mg BID</i>						
Pacientes (Día 25)	En ayunas	Media±SD	24267±6778	0,7±0,3	8,0±3,6	49552±26524
		%CV	27,9%	38,7%	44,7%	53,5%

35

## ES 2 405 404 T3

Después de la administración de aplindore MR y aplindore SR, aplindore se absorbió más lentamente con un  $t_{m\acute{a}x}$  medio que variaba entre 1,8 y 3,5 horas, en comparación con las 0,7 horas del aplindore de liberación instantánea (IR).

- 5 En condiciones de ayuno, MR y SR tienen concentraciones y parámetros farmacocinéticos similares, aunque SR proporciona concentraciones ligeramente mayores. La  $C_{m\acute{a}x}$  media para SR fue 9229 pg/mL en comparación con un valor de 8065 pg/mL para MR. La  $AUC_{ee}$  de SR fue aproximadamente un 25% mayor que la  $AUC_{ee}$  de MR.

Tras la ingesta de alimentos se obtuvieron resultados similares ( $C_{m\acute{a}x} \approx 9267$  pg/mL para SR y  $C_{m\acute{a}x} \approx 8653$  pg/mL para MR). La exposición total es solo un 15% mayor en SR con respecto a MR.

- 10 Ambas formulaciones de liberación controlada proporcionan perfiles farmacocinéticos diferentes que el del fumarato de aplindore IR de 5,0 mg. La  $C_{m\acute{a}x}$  de SR y MR es aproximadamente un tercio de la  $C_{m\acute{a}x}$  de IR, y el  $t_{m\acute{a}x}$  se ha prolongado 1 o 2 horas. Sorprendentemente, la exposición total ( $AUC_{ee}$ ) es mayor para las dos formulaciones de liberación sostenida (~ 66.000 pg\*h/mL en SR, ~55.000 pg\*h/mL en MR, frente a ~49.500 pg\*h/mL en IR) y la variabilidad en la  $AUC_{ee}$  de aplindore es menor para las formulaciones MR y SR que para la formulación IR.

- 15 El perfil de efectos secundarios sugiere que las formulaciones SR y MR se toleran mucho mejor que las formulaciones de liberación inmediata.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación farmacéutica de liberación controlada que comprende aplindore o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y uno o más polímeros controladores de la velocidad de liberación u otros materiales que retardan la liberación seleccionados entre hidroxipropilmetilcelulosas que forman una matriz de elevada viscosidad, hidroxipropilmetilcelulosas que forman una matriz de baja viscosidad o combinaciones de las mismas
- donde dicho compuesto o dicha sal se liberan a una velocidad eficaz para proporcionar una  $C_{m\acute{a}x}$  que sea menos de 0,75 veces la  $C_{m\acute{a}x}$  de una formulación de liberación instantánea que contiene dicho compuesto o dicha sal.
- 10 2. La formulación farmacéutica de liberación controlada de la reivindicación 1, donde dicha formulación es una formulación farmacéutica oral.
3. La formulación farmacéutica de liberación controlada oral de la reivindicación 2, donde la hidroxipropilmetilcelulosa que forma la matriz de elevada viscosidad está presente en una cantidad en peso entre el 15% y el 80%.
4. La formulación farmacéutica de liberación controlada oral de la reivindicación 2, donde dicha hidroxipropilmetilcelulosa de elevada viscosidad está presente en una cantidad en peso entre el 25% y el 50%.
- 15 5. La formulación farmacéutica de liberación controlada oral de la reivindicación 2, donde dicha hidroxipropilmetilcelulosa que forma la matriz de baja viscosidad está presente en una cantidad en peso entre el 15% y el 80%.
6. La formulación farmacéutica de liberación controlada oral de la reivindicación 2, donde dicha hidroxipropilmetilcelulosa que forma una matriz de baja viscosidad está presente en una cantidad en peso del 20% al 50%.
- 20 7. La formulación farmacéutica de liberación controlada oral de la reivindicación 2 que comprende adicionalmente:
- una hidroxipropilmetilcelulosa que forma una matriz de elevada viscosidad en una cantidad entre el 20% y el 60% en peso; y  
una hidroxipropilmetilcelulosa que forma una matriz de baja viscosidad en una cantidad entre el 20% y el 60% en peso.
- 25 8. La formulación farmacéutica de liberación controlada oral de la reivindicación 2 que comprende:
- una cantidad de aplindore farmacéuticamente eficaz o una sal farmacéuticamente aceptable de este;  
un excipiente compensador hidrosoluble en una cantidad del 0,5% al 5% en peso;  
un excipiente dispersable en agua en una cantidad del 5% al 30% en peso;  
una hidroxipropilmetilcelulosa que forma una matriz en una cantidad del 20% al 80% en peso; y  
30 un lubricante en una cantidad del 0,1% al 1% en peso.
9. La formulación farmacéutica de liberación controlada oral de la reivindicación 2, que comprende:
- una cantidad de aplindore farmacéuticamente eficaz o una sal farmacéuticamente aceptable de este;  
un excipiente compensador hidrosoluble en una cantidad del 0,5% al 5% en peso;  
un excipiente dispersable en agua en una cantidad del 5% al 30% en peso;  
35 una hidroxipropilmetilcelulosa que forma una matriz en una cantidad del 25% al 50% en peso; y  
un lubricante en una cantidad del 0,1% al 1% en peso.
10. La formulación farmacéutica de liberación controlada oral de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9 en las que la hidroxipropilmetilcelulosa que forma la matriz es una hidroxipropilmetilcelulosa de elevada viscosidad, una hidroxipropilmetilcelulosa de baja viscosidad o una combinación de las mismas.
- 40 11. La formulación farmacéutica de liberación controlada oral de la reivindicación 2, donde dicho compuesto o dicha sal está presente en una cantidad del 0,02% al 16% en peso de dicha formulación.
12. La formulación farmacéutica de liberación controlada oral de la reivindicación 2, donde dicho compuesto o dicha sal está presente en una cantidad del 0,02% al 4% en peso de dicha formulación.
- 45 13. La formulación farmacéutica de liberación controlada oral de la reivindicación 2 donde dicho compuesto o dicha sal se libera de dicha forma farmacéutica a una velocidad que proporciona un  $T_{m\acute{a}x}$  que es al menos 1,5 veces mayor que el  $T_{m\acute{a}x}$  de una formulación de liberación instantánea que contiene dicho compuesto o dicha sal.

14. La formulación farmacéutica de liberación controlada oral de la reivindicación 2, donde dicho compuesto o dicha sal se libera de dicha forma farmacéutica a una velocidad que proporciona un  $T_{m\acute{a}x}$  que es al menos 2 veces mayor que el  $T_{m\acute{a}x}$  de una formulación de liberación instantánea que contiene dicho compuesto o dicha sal.
- 5 15. La formulación farmacéutica de liberación controlada oral de la reivindicación 2 donde dicho compuesto o dicha sal se libera de dicha forma farmacéutica a una velocidad que proporciona una  $C_{m\acute{a}x}$  que es inferior a 0,60 veces la  $C_{m\acute{a}x}$  de una formulación de liberación instantánea que contiene dicho compuesto o dicha sal.
16. La formulación farmacéutica de liberación controlada oral de la reivindicación 2, donde dicho compuesto o dicha sal se libera de dicha forma farmacéutica a una velocidad que proporciona una  $C_{m\acute{a}x}$  que es inferior a 0,50 veces la  $C_{m\acute{a}x}$  de una formulación de liberación instantánea que contiene dicho compuesto o dicha sal.
- 10 17. La formulación farmacéutica de liberación controlada oral de la reivindicación 2 donde dicho compuesto o dicha sal se libera de dicha forma farmacéutica a una velocidad eficaz para proporcionar una  $AUC_{0-12}$  que es al menos 1,05 veces la  $AUC_{0-12}$  de una formulación de liberación instantánea que contiene dicho compuesto o dicha sal.
- 15 18. La formulación farmacéutica de liberación controlada oral de la reivindicación 2, donde dicho compuesto o dicha sal se libera de dicha forma farmacéutica a una velocidad eficaz para proporcionar una  $AUC_{0-12}$  que es al menos 1,10 veces la  $AUC_{0-12}$  de una formulación de liberación instantánea que contiene dicho compuesto o dicha sal.
19. La formulación farmacéutica de liberación controlada de la reivindicación 1 que contiene 0,1 mg de dicho compuesto o dicha sal, que proporciona una  $AUC_{0-12}$  entre 260  $pg\cdot h/mL$  y 2400  $pg\cdot h/mL$ .
20. La formulación farmacéutica de liberación controlada de la reivindicación 19 donde dicha  $AUC_{0-12}$  está entre 290  $pg\cdot h/mL$  y 1300  $pg\cdot h/mL$ .
- 20 21. La formulación farmacéutica de liberación controlada de la reivindicación 1 que contiene 0,1 mg de dicho compuesto o dicha sal, que proporciona una  $C_{m\acute{a}x}$  entre 40  $pg/mL$  y 190  $pg/mL$ .
22. La formulación farmacéutica de liberación controlada de la reivindicación 21, donde dicha  $C_{m\acute{a}x}$  está entre 40  $pg/mL$  y 180  $pg/mL$ .
- 25 23. La formulación farmacéutica de liberación controlada de la reivindicación 1 que contiene 5 mg de dicho compuesto o dicha sal, que proporciona una  $AUC_{0-12}$  entre 36.000  $pg\cdot h/mL$  y 109.000  $pg\cdot h/mL$ .
24. La formulación farmacéutica de liberación controlada de la reivindicación 23, donde dicha  $AUC_{0-12}$  está entre 36.000  $pg\cdot h/mL$  y 75.000  $pg\cdot h/mL$ .
25. La formulación farmacéutica de liberación controlada de la reivindicación 1 que contiene 5 mg de dicho compuesto o dicha sal, que proporciona una  $C_{m\acute{a}x}$  entre 4.000  $pg/mL$  y 14.000  $pg/mL$ .
- 30 26. La formulación farmacéutica de liberación controlada de la reivindicación 25, donde dicha  $C_{m\acute{a}x}$  está entre 6.000  $pg/mL$  y 12.000  $pg/mL$ .
27. La formulación farmacéutica de liberación controlada de la reivindicación 1 que contiene 30 mg de dicho compuesto o dicha sal, que proporciona una  $AUC_{0-12}$  entre 121.000  $pg\cdot h/mL$  y 890.000  $pg\cdot h/mL$ .
- 35 28. La formulación farmacéutica de liberación controlada de la reivindicación 27, donde dicha  $AUC_{0-12}$  está entre 170.000  $pg\cdot h/mL$  y 760.000  $pg\cdot h/mL$ .
29. La formulación farmacéutica de liberación controlada de la reivindicación 1 que contiene 30 mg de dicho compuesto o dicha sal, que proporciona una  $C_{m\acute{a}x}$  entre 18.000  $pg/mL$  y 110.000  $pg/mL$ .
30. La formulación farmacéutica de liberación controlada de la reivindicación 29, donde dicha  $C_{m\acute{a}x}$  está entre 20.000  $pg/mL$  y 92.000  $pg/mL$ .
- 40 31. La formulación farmacéutica de liberación controlada de la reivindicación 2, donde dicho aplindore o la sal de este está presente en la formulación en una cantidad que proporciona una  $AUC_{0-12}$  que varía entre 260  $pg\cdot h/mL$  y 890.000  $pg\cdot h/mL$ .
32. La formulación farmacéutica de liberación controlada de la reivindicación 31 donde la formulación comprende una única unidad de la forma farmacéutica o múltiples unidades de las formas farmacéuticas.

33. Un conjunto de formas farmacéuticas de liberación controlada, que comprende una pluralidad de formas farmacéuticas de liberación controlada individuales, donde dos o más de dichas formas farmacéuticas individuales comprenden diferentes cantidades de dicho compuesto o dicha sal de la reivindicación 1.
- 5 34. El conjunto de formas farmacéuticas de liberación controlada de la reivindicación 33 donde al menos una de dichas formas farmacéuticas de liberación controlada individuales comprende entre 0,05 mg y 0,4 mg de dicho compuesto o dicha sal de la reivindicación 1.
- 10 35. El conjunto de formas farmacéuticas de liberación controlada de la reivindicación 33 donde dos o más de dichas formas farmacéuticas de liberación controlada individuales se seleccionan entre 0,05 mg, 0,1 mg, 0,2 mg, 0,25 mg, 0,3 mg, 0,4 mg, 0,5 mg, 0,6 mg, 0,75 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 20 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg o 30 mg de dicho compuesto o dicha sal.
36. El conjunto de la reivindicación 33 donde las dos o más formas farmacéuticas de liberación controlada individuales contienen diferentes cantidades de dicho compuesto o dicha sal en cantidades que difieran al menos en un diez por ciento, y donde la cantidad de dicho compuesto o dicha sal en las dos o más formas farmacéuticas de liberación controlada individuales diferentes varía entre 0,05 mg y 30 mg.
- 15 37. El conjunto de la reivindicación 36 donde las dos o más formas farmacéuticas individuales diferentes proporcionan una  $AUC_{0-12}$  que varía entre 260 pg\*h/mL y 890.000 pg\*h/mL.
38. El uso de aplindore en la elaboración de una formulación farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 para el tratamiento de un trastorno del sistema dopaminérgico.
39. El uso de aplindore o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la elaboración de:
- 20 a) una formulación farmacéutica de liberación controlada inicial que comprende aplindore o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y
- b) al menos otra formulación farmacéutica de liberación controlada que comprende aplindore o una sal farmacéuticamente aceptable de este,
- 25 donde la formulación farmacéutica de liberación controlada inicial contiene una cantidad menor de aplindore respecto a las otras formulaciones farmacéuticas de liberación controlada; para el tratamiento de un trastorno del sistema dopaminérgico; comprendiendo dicho tratamiento la administración de a) seguida de continuación la administración de b).