

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 628**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2010 E 10805414 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013 EP 2470166**

54 Título: **Nuevas composiciones de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina**

30 Prioridad:

**24.08.2009 DK 200900950**

**24.08.2009 US 236223 P**

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

**31.10.2013**

73 Titular/es:

**H. LUNDBECK A/S (100.0%)**

**Ottliavej 9**

**2500 Valby, DK**

72 Inventor/es:

**HØJER, ASTRID-MARIA;**

**DREWES, PERNILLE GUNDORF y**

**KATEB, JENS**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 427 628 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

Nuevas composiciones de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina y una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

**Antecedentes**

10 El compuesto 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina se describió por primera vez en la solicitud de patente internacional publicada como WO 03/029232. Las solicitudes posteriores WO 2007/144005, WO 2008/113359 y WO 2009/062517 describen usos, composiciones farmacéuticas y procedimientos adicionales de fabricación. En adelante, 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina y una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se denominan "compuesto I" o "compuesto I XX" cuando se desea hacer referencia a la sal XX específica del compuesto I. Se ha demostrado que el compuesto I tiene un único perfil farmacológico que es un potenciador de 5HT con efectos antagonistas en los receptores de 5HT<sub>3</sub> (K<sub>i</sub>: 4,5 nM), efectos agonistas en los receptores de 5HT<sub>1A</sub> (CE<sub>50</sub>: 200 nM) y efectos inhibidores sobre el transportador de serotonina (CI<sub>50</sub>: 5,4 nM). [64<sup>a</sup> reunión anual de la Soc. Biol. Psych., 14-16 de mayo de 2009, Vancouver, Canadá, participante n<sup>o</sup> 260]. Además, el compuesto I ha demostrado en estudios no clínicos *in vivo* que produce aumentos significativos en acetilcolina, norepinefrina, dopamina y serotonina en regiones cerebrales asociadas con la regulación del estado de ánimo. [Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica, 9<sup>o</sup> Congreso Mundial de Psiquiatría Biológica, 28 de junio-2 de julio de 2009, Paris, Francia, participante P-29-005]. En base al perfil farmacológico, se cree que el compuesto I es efectivo en el tratamiento de trastornos del estado de ánimo, tales como la depresión, la ansiedad y también es útil en el tratamiento de deterioros cognitivos y del dolor. Esta idea parece apoyarse en el primer ensayo clínico publicado para el compuesto I que demuestra que el compuesto I administrado a dosis de 5 y 10 mg es seguro, bien tolerado y eficaz en el tratamiento del trastorno depresivo grave [American Psychiatric Assosiation, 162<sup>a</sup> Reunión Anual, 16-21 de mayo de 2009, San Francisco, EE.UU., participante NR4-024].

25 El tratamiento de pacientes depresivos con antidepresivos, tales como los inhibidores selectivos de reabsorción de serotonina (ISRS) o los inhibidores de reabsorción de serotonina y noradrenalina (IRSN) están generalmente asociados con efectos secundarios, tales como náuseas, trastornos del sueño, disfunción sexual, ganancia de peso, jaqueca y sequedad bucal [*Int. J. Psych. Pract.*, 10, 31-37, 2006]. La reducción de la cantidad o gravedad de los efectos secundarios asociados al tratamiento con antidepresivos es un deseo obvio ya que aumentará el bienestar del paciente, aumentará la observancia del tratamiento y por lo tanto en última instancia mejorará los resultados del tratamiento.

35 Se ha comparado el tratamiento de depresión con los ISRS de paroxetina administrados en forma de un comprimido de liberación inmediata (IR) y en forma de un comprimido entérico recubierto, de liberación lenta [*J. Clin. Psych.*, 63, 577-584, 2002]. El tratamiento con comprimidos entéricos recubiertos se asoció a menos náuseas. Otros tipos de efectos secundarios gastrointestinales (GI), tales como diarreas, sin embargo, parecen aumentar tal como ocurrió con el número de eyaculaciones anormales, trastornos genitales femeninos y mareos.

**Sumario de la invención**

40 Los presentes inventores han descubierto que administrando 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina y una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de manera que el compuesto I no se libere en el estómago reduce la cantidad de efectos secundarios, y en particular la cantidad de efectos secundarios del tubo digestivo (GI). Por consiguiente, en una realización la invención se refiere a una composición farmacéutica para administración oral que comprende 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina y una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables como principio activo en donde dicha composición se adapta de manera que la liberación de dicho principio activo no tiene lugar en el estómago.

45 En una realización, la invención se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad, comprendiendo dicho método la administración de una composición farmacéutica de la presente invención a un paciente necesitado de la misma.

50 En una realización, la invención se refiere a la utilización del compuesto 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina y una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables en la preparación de un medicamento para administración oral destinado al tratamiento de una enfermedad, en donde dicho medicamento se adapta de manera que la liberación de dicho compuesto no tiene lugar en el estómago.

55 En una realización, la invención se refiere al compuesto 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina y una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables para su utilización en el tratamiento de una enfermedad, en donde dicho compuesto está adaptado en una composición farmacéutica para administración oral de manera que la liberación de dicho compuesto no tiene lugar en el estómago.

## Figuras

Figura 1: Curvas de concentración en el plasma-tiempo obtenidas durante la administración del compuesto I HBr. B: 20 mg de compuesto I HBr IR; C: 9 mg de compuesto I HBr iv; D: 20 mg de compuesto I HBr liberado en el intestino proximal; E: 20 mg de compuesto I HBr liberado en el intestino distal.

### 5 Descripción detallada de la invención

En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica para administración oral que comprende 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina y una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables como principio activo en donde dicha composición está adaptada de manera que la liberación de dicho principio activo no se libera en el estómago. En particular, el compuesto I se libera en el intestino y en particular en el intestino delgado.

En el presente contexto, “no liberado en el estómago” pretende indicar que el compuesto I durante la administración a un paciente no está sustancialmente presente en el estómago en forma disuelta.

La presencia del compuesto I en el estómago en forma disuelta puede en principio determinarse *in vivo* tales como evaluación por rayos X, diagnóstico por la imagen por RMN, gammagrafía, o de hecho toma de muestras directa en el estómago. Estas pruebas son, sin embargo, difíciles de realizar en seres humanos. Una prueba más conveniente para determinar la presencia del compuesto I en el estómago es una prueba de disolución *in vitro* en dos fases, que incorpora una primera fase en la que la composición farmacéutica se expone a bajo pH que simula el medio en el estómago, seguida de una segunda fase con exposición a pH más alto que simula el medio en el intestino delgado. Los criterios del ensayo están guiados por el pH en varias partes del tubo digestivo y por el tiempo que tarda p. ej. un comprimido o una cápsula en pasar a través del estómago y dentro del intestino, como se expone a continuación.

Una prueba útil de disolución *in vitro* en dos fases es la siguiente. Equipo: aparato de paletas giratorias según norma USP; velocidad de las paletas 75 rpm; 37°C. Primera fase: Una dosis unitaria se expone a 600 ml de HCl 0,1 M durante 2 horas; segunda fase: La dosis unitaria se transfiere a 900 ml de tampón TRIS (0,6 M), pH=6,8. Una dosis unitaria por lo general comprende 1 a 50 mg de compuesto I, tal como 10, 20 o 30 mg del compuesto I. En toda esta solicitud, la referencia a una determinada cantidad de compuesto I (p. ej. 1 a 50 mg) debe entenderse que se refiere a una cantidad de compuesto I correspondiente a dicha determinada cantidad de base libre.

En una realización, una composición farmacéutica para administración oral que comprende el compuesto I se dice que está adaptada para que el compuesto I no se libere en el estómago si menos del 30%, tal como menos del 20%, tal como menos del 10% del compuesto I se libera en la fase 1 como se definió anteriormente. En otra realización, una composición farmacéutica para administración oral se dice que está adaptada para que el compuesto I no se libere en el estómago si, además de los criterios anteriores, libera por lo menos el 20%, tal como por lo menos el 30%, tal como por lo menos el 50% en la fase 2 como se definió anteriormente después de 3 horas. En otra realización, una composición farmacéutica para administración oral que comprende el compuesto I se dice que está adaptada para que el compuesto I no se libere en el estómago si, además de los criterios anteriores, libera por lo menos el 60%, tal como por lo menos el 70%, tal como por lo menos el 80% de compuesto I en la fase 2 como se definió anteriormente después de 5 horas. En otra realización, una composición farmacéutica para administración oral que comprende el compuesto I se dice que está adaptada para que el compuesto I no se libere en el estómago si, además de los criterios anteriores, libera por lo menos el 80%, tal como por lo menos el 90%, tal como por lo menos el 95% de compuesto I en la fase 2 como se definió anteriormente después de 8 horas.

En una realización específica, una composición farmacéutica para administración oral que comprende el compuesto I se dice que está adaptada para que el compuesto I no se libere en el estómago si menos del 30% se libera en la fase 1 como se definió anteriormente, y por lo menos el 20% se libera en la fase 2 como se definió anteriormente después de 3 horas, y por lo menos el 60% se libera en la fase 2 como se definió anteriormente después de 5 horas y por lo menos el 80% se libera en la fase 2 como se definió anteriormente después de 8 horas.

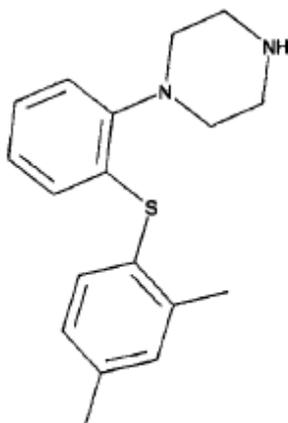
En una realización específica, una composición farmacéutica para administración oral que comprende el compuesto I se dice que está adaptada para que el compuesto I no se libere en el estómago si menos del 10% se libera en la fase 1 como se definió anteriormente, y por lo menos el 60% se libera en la fase 2 como se definió anteriormente después de 1 hora, y por lo menos el 80% se libera en la fase 2 como se definió anteriormente después de 2 horas y por lo menos el 95% se libera en la fase 2 como se definió anteriormente después de 3 horas. El tiempo de disolución y la cantidad liberada en la etapa 1 están incluidos en el tiempo de disolución y la cantidad liberada en la fase 2 en los criterios de ensayo anteriores.

Los ejemplos proporcionan un ensayo para analizar el compuesto I.

En los seres humanos, el tubo digestivo comprende entre otros el estómago, el intestino delgado y el intestino grueso. El estómago está conectado a la garganta por el esófago, y en el estómago el alimento se revuelve antes de desplazarse al intestino delgado. El estómago puede contener 1 a 1,5 litros de alimento. Es importante en el presente contexto que el pH en el estómago sea bajo, es decir alrededor de 1 a 2. El intestino delgado comprende tres compartimentos, es decir duodeno, yeyuno e íleon que en conjunto miden hasta 7 metros de longitud y con un

- diámetro de 2,5 a 3 cm. La mayor parte de la digestión química de los alimentos tiene lugar en el intestino delgado. Las enzimas digestivas, tales como las proteasas, lipasas y amilasas hidrolizan el alimento a aminoácidos, ácidos grasos y glicerol, y monosacáridos (p. ej. glucosa). Estos nutrientes pasan a través de la pared del intestino delgado a la sangre. La mayor parte de los nutrientes procedentes del alimento se absorbe en el intestino delgado. El pH del
- 5 intestino delgado es notablemente mayor que en el estómago, es decir alrededor de 5,5 o superior. El intestino grueso tiene aproximadamente 1,5 m de longitud y desde aquí se absorbe el agua de los alimentos y las heces se compactan y se almacenan en el recto antes de su eliminación por el ano. Las bacterias presentes en el intestino grueso crean vitaminas, p. ej. vitamina B y K que también se absorben. El pH en el intestino grueso aumenta desde alrededor de 5,5 a 7.
- 10 En ayunas, los sólidos indigeribles que no se disgregan se vacían del estómago durante la fase III del Complejo Mioeléctrico de Migración Interdigestiva (CMMI), que se produce aproximadamente cada 2 horas en los seres humanos. Dependiendo de la fase del CMMI en el momento de la administración de la dosis en ayunas, un comprimido o una cápsula pueden salir del estómago casi inmediatamente después de la administración, o siempre
- 15 y cuando hayan transcurrido 2 h tras la administración. En ayunas, un comprimido o cápsula pequeño se evacuará lentamente del estómago con el contenido de la comida. Comprimidos o cápsulas mayores estarán retenidos en el estómago durante la digestión de la comida, y saldrán al duodeno durante la fase III de un CMMI, una vez se ha digerido toda la comida y ha salido del estómago.

La estructura del compuesto I se representa a continuación



- 20 En una realización, dichas sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables son sales de ácidos que no son tóxicas. Dichas sales incluyen las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilensalicílico, metansulfónico, etandisulfónico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencensulfónico, teofilinacético, así como las 8-haloteofilinas, por
- 25 ejemplo 8-bromoteofilina. Dichas sales pueden prepararse también a partir de sales inorgánicas, tales como de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico. Se hace mención especial de las sales preparadas a partir del ácido metansulfónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido meso-tartárico, ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosforoso y ácido nítrico. Se hace mención aparte de la sal hidrobromuro.

- 30 Se conocen en la técnica procedimientos para la preparación del compuesto I. Por ejemplo, los documentos WO 03/032292 y WO 2007/144005 describen rutas útiles de síntesis. Se conocen en la técnica composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto I. El documento WO 2007/144005 (página 16) describe que el compuesto I puede administrarse por vía oral en forma de comprimidos o por vía parenteral en forma de soluciones para inyectables. Nada, sin embargo, se describe sobre la relación entre la forma de administración y el perfil de
- 35 efectos secundarios.

En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención es una composición de liberación prolongada. En el presente contexto, "liberación prolongada" pretende indicar que el compuesto I se libera lentamente de dicha composición.

- 40 En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención es una composición de liberación retardada. En el presente contexto, "liberación retardada" pretende indicar que poco o nada del compuesto I se libera de dicha composición durante un tiempo predeterminado después que el compuesto I se libere ya sea rápidamente (liberación inmediata, LI) o de modo prolongado.

En la técnica se conocen composiciones de liberación prolongada, y a continuación se proporcionan ejemplos de

cómo proporcionar una composición de liberación prolongada que comprende el compuesto I. Ejemplos específicos se proporcionan también en el apartado Ejemplos.

5 En una realización, una composición de liberación prolongada se consigue mediante una composición matricial en la que el compuesto I está integrado o dispersado en una matriz que retarda la liberación del compuesto I en un medio acuoso, p. ej. el líquido del tubo digestivo. El compuesto I se libera principalmente de la superficie de dicha matriz después de la dispersión a través de la matriz. Alternativamente, la matriz se erosiona lentamente exponiendo la superficie reciente de la que se libera el compuesto I. En algunas matrices, ambos mecanismos operan simultáneamente. La velocidad de liberación de una matriz depende entre otros del tamaño de partícula de la matriz. Pequeñas partículas darán lugar a una liberación rápida del compuesto I, mientras que las partículas grandes darán lugar a una liberación lenta del compuesto I. La velocidad de liberación depende también del material de la matriz, es decir del coeficiente de difusión del compuesto I en dicho material de la matriz. Generalmente, los polímeros tales como el acetato de celulosa tienen coeficientes de difusión bajos mientras que los hidrogeles tienen coeficientes de difusión altos. Por lo tanto, al seleccionar el material de la matriz y controlar el tamaño de partícula de la matriz, es posible controlar la velocidad de liberación del compuesto I. Además, para manipular las velocidades de liberación pueden utilizarse plastificantes, poros y aditivos que producen poros.

10 En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención es una composición matricial multiparticulada, es decir una composición que comprende numerosas partículas que comprende el compuesto I en una matriz que retarda la liberación del compuesto I. Las partículas en una composición multiparticulada suelen tener diámetros comprendidos en el intervalo de 50  $\mu\text{m}$  a 3 mm. El material de la matriz útil para esta realización incluye celulosa microcristalina tal como Avicel, incluyendo calidades de celulosa microcristalina a las que se han añadido aglutinantes tal como hidroxipropilmetil celulosa, ceras tales como parafina, aceites vegetales modificados, cera carnauba, aceite de ricino hidrogenado, cera de abejas, cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo, copolímeros de acetato de vinilo y etileno y poliestireno. Los aglutinantes solubles en agua o los agentes modificadores de liberación que opcionalmente pueden formularse en la matriz incluyen polímeros solubles en agua tales como hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), metil celulosa, PVP, poli(óxido de etileno) (POE), PVA, goma xantana o carragenina. Además, los materiales que funcionan como agentes modificadores de liberación incluyen materiales solubles en agua tales como azúcares o sales.

15 Las composiciones de matrices multiparticuladas pueden prepararse por extrusión/esferización, en la que el compuesto I se amasa en húmedo con un aglutinante, se extruye a través de una placa perforada y por último se coloca en un disco giratorio que rompe los extruidos en esferas redondeadas. Alternativamente, dicha composición es de granulados de cera. Los granulados de cera pueden prepararse disolviendo el compuesto I en cera líquida, que durante el enfriamiento (y solidificación) se fuerza a través de una malla para formar gránulos. Las ceras adecuadas incluyen aceite de ricino hidrogenado, cera carnauba y alcohol estearílico. Si el punto de fusión de la cera es demasiado alto, la cera y el compuesto I pueden mezclarse en un disolvente orgánico para formar una pasta, que se fuerza a través de una malla para formar gránulos. Una vez formadas, las partículas de la composición de la matriz particulada pueden mezclarse p. ej. con lactosa, celulosa microcristalina o fosfato dicálcico y formar comprimidos. Pueden aplicarse también disgregadores. En la administración de dicho comprimido, se disgrega cuando se expone a medio acuoso, tal como en el tubo digestivo, exponiendo una composición de matriz particulada que comprende el compuesto I, compuesto que a continuación se libera lentamente. Alternativamente, las partículas de la composición de matriz multiparticulada pueden administrarse en cápsulas, bolsitas o en polvo.

20 En una realización, dicha composición de la matriz comprende el compuesto I y un polímero hidrófilo. Esta realización incluye además composiciones de matriz multiparticulada. Los polímeros adecuados incluyen hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC), poli(óxido de etileno), PVA, goma xantana, carbómero, carragenina y zooglán. Tras la administración, el polímero hidrófilo se hincha por el medio acuoso, y finalmente se disuelve en el mismo, p. ej. en el tubo digestivo. El compuesto I se libera tanto por difusión en la matriz como por erosión de la matriz. La velocidad de liberación del compuesto I puede controlarse por la cantidad y el peso molecular del polímero hidrófilo empleado. En general, utilizando una cantidad mayor de polímero hidrófilo disminuye la velocidad de disolución, al igual que utilizando un polímero de mayor peso molecular. Utilizando un polímero de menor peso molecular aumenta la velocidad de disolución. La velocidad de disolución puede controlarse también mediante la utilización de aditivos solubles en agua tales como azúcares, sales o polímeros solubles. Ejemplos de estos aditivos son los azúcares tales como lactosa, sacarosa o manitol, sales tales como NaCl, KCl, NaHCO<sub>3</sub>, y polímeros solubles en agua tales como PNVP o PVP, HPC o HPMC de bajo peso molecular o metil celulosa.

25 En una realización, la composición de la matriz comprende el compuesto I dispersado en un hidrogel. Los hidrogeles son polímeros reticulados hinchables en agua. Como se expuso anteriormente, los hidrogeles se caracterizan por coeficientes de difusión relativamente altos, lo que permite la preparación de formas farmacéuticas relativamente grandes, p. ej. comprimidos en lugar de matrices multiparticuladas. Los comprimidos de hidrogel pueden prepararse y comercializarse en forma de geles hinchados, o alternativamente prepararse y comercializarse en forma anhidra, no hinchada.

30 En una realización, y como alternativa a las composiciones de la matriz, la invención proporciona una composición de liberación prolongada que es una composición de membrana moderada, en la que un depósito de compuesto I

5 está recubierto por una membrana, que afecta a un retraso de la liberación del compuesto I. Dicha forma de composición puede ser grande, p. ej. comprimidos recubiertos por membranas, o pequeña, p. ej. partículas recubiertas por membranas para presentarse p. ej. en una cápsula, en forma de polvo o en una bolsita o en comprimidos. Los recubrimientos de liberación prolongada incluyen los recubrimientos de polímeros tales como etilcelulosa, acetato de celulosa y acetato butirato de celulosa. El polímero puede aplicarse en forma de solución en un disolvente orgánico o en forma de dispersión acuosa o látex. La operación de recubrimiento puede realizarse en un equipo convencional tal como una máquina aplicadora de lecho fluido, una máquina aplicadora Wurster o una máquina aplicadora de lecho rotativo.

10 En una realización de la presente invención, la compuesto de la presente invención es una cápsula que comprende el compuesto I, teniendo dicha cápsula una carcasa que comprende una membrana, que afecta a un retraso de la liberación del compuesto I.

15 En una realización, se prepara una composición multiparticulada de la presente invención aplicando el compuesto I en un núcleo inerte mediante técnica de estratificación del fármaco, tal como un recubrimiento en polvo o atomizando una solución del compuesto I y un aglutinante adecuad en un núcleo, por ejemplo en una máquina aplicadora de lecho fluidizado o una licuadora. Alternativamente, pueden prepararse núcleos que comprenden el compuesto I por el procedimiento de extrusión/esferización descrito anteriormente, o granulación p. ej. en lecho fluido. A continuación se proporcionan más detalles sobre la preparación de comprimidos (o núcleos). Las partículas conseguidas se recubren posteriormente con una membrana adecuada que retarda la liberación del compuesto I.

20 Una composición de liberación prolongada de la presente invención puede conseguirse también utilizando sistemas de administración osmótica. Dichos sistemas comprenden un núcleo que contiene una composición eficaz desde el punto de vista de la ósmosis y el compuesto I rodeado (totalmente o en parte) por una membrana semipermeable. El agua, pero no los solutos disueltos en el agua pueden atravesar una membrana semipermeable. Cuando se coloca en un medio acuoso (p. ej. en el tubo digestivo), el núcleo absorbe agua lo que genera un aumento de presión dentro del sistema de administración. Este aumento de presión conducirá al compuesto I fuera del sistema de administración, p. ej. a través de de una abertura preparada previamente. Alternativamente, el sistema de administración puede explotar una vez la presión ha alcanzado un determinado nivel. Los compuestos adecuados eficaces desde el punto de vista de la ósmosis incluyen sales, azúcar y polímeros hinchables en agua. Los materiales útiles para las membranas semipermeables incluyen las poliamidas, poliésteres y derivados de celulosa, tales como acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa y etilcelulosa.

25 Como se mencionó anteriormente, una composición farmacéutica de la presente invención también puede conseguirse mediante una composición de liberación retardada. A continuación se proporcionan ejemplos de cómo pueden prepararse las composiciones de liberación retardada. En el apartado Ejemplos se proporcionan ejemplos específicos.

30 En una realización, el retardo puede conseguirse mediante un recubrimiento sensible al pH. En particular dicho recubrimiento permanece sustancialmente intacto, p. ej. no se disuelve ni se disgrega, al pH hallado en el estómago, por lo que se evita sustancialmente la liberación del compuesto I. Por otra parte, dicho recubrimiento se disgrega o se disuelve (o similar) al pH más elevado hallado en el intestino, tal como en el intestino delgado, permitiendo la liberación del compuesto I.

35 En una realización, la composición de la presente invención está recubierta con un recubrimiento sensible al pH que sustancialmente solo permite al compuesto I liberarse en el intestino delgado. Dicha composición se denomina con frecuencia composición entérica, y de manera similar el recubrimiento se denomina recubrimiento entérico.

40 Los recubrimientos sensibles al pH incluyen polímeros sensibles al pH, tales como las poliacrilamidas, los derivados de ftalato tales como los ftalatos ácidos de hidratos de carbono, ftalato acetato de amilosa, ftalato acetato de celulosa, otros ftalatos ésteres de celulosa, ftalatos éteres de celulosa, ftalato de hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropiletilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de metilcelulosa, ftalato acetato de polivinilo, ftalato ácido acetato de polivinilo, ftalato acetato sódico de celulosa, ftalato ácido de almidón, copolímero de estireno, ácido maleico y ftalato de dibutilo, copolímero de estireno, ácido maleico y ftalato acetato de polivinilo, copolímeros de estireno y ácido maleico, derivados de ácido poliacrílico tales como copolímeros de ácido acrílico y de éster acrílico, ácido polimetacrílico y sus ésteres, copolímeros de ácido poliacrílico y ácido metacrílico, goma laca y copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotónico.

45 Los copolímeros acrílicos aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo son materiales de recubrimiento en función del pH especialmente útiles. Los recubrimientos entéricos de este tipo están disponibles en Degussa con la denominación comercial Eudragit. Son especialmente útiles los productos Eudragit L, que comprenden el copolímero ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1), y Eudragit S que comprende el copolímero ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:2). Eudragit L se disuelve a pH alrededor de 5,5 y Eudragit L se disuelve a pH alrededor de 7. por lo tanto, al aplicar uno de los dos polímeros Eudragit en forma pura o como una de las mezclas de los mismos, es posible controlar dónde tiene lugar la liberación en el intestino.

50 En una realización, la invención proporciona una composición multiparticulada, en la que cada partícula está

recubierta con un recubrimiento sensible al pH, tal como un recubrimiento entérico. Estas partículas pueden prepararse aplicando el compuesto I sobre un núcleo inerte por técnicas de estratificación de fármacos, tal como recubrimiento en polvo, o atomizando una solución de compuesto I y un aglutinante adecuado en un núcleo, p. ej. en una máquina aplicadora de lecho fluidizado o una licuadora. Alternativamente, pueden prepararse partículas con compuesto I dispersado en las mismas como se describió anteriormente. Las partículas conseguidas se recubren posteriormente con un recubrimiento sensible al pH adecuado, p. ej. un recubrimiento entérico. Estas partículas pueden comprimirse en el interior de un comprimido, como se describió anteriormente, o presentarse en una cápsula, en forma de polvo o en una bolsita.

En una realización, la invención proporciona un comprimido recubierto con un recubrimiento sensible al pH, p. ej. un recubrimiento entérico. El comprimido puede prepararse de numerosas maneras disponibles por los expertos. Los comprimidos pueden prepararse mezclando el compuesto I con adyuvantes y/o diluyentes corrientes y comprimiendo posteriormente la mezcla en una máquina convencional de elaboración de comprimidos. Ejemplos de adyuvantes o diluyentes incluyen PVP, copolímeros PVP-VA, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, almidón de maíz, manitol, almidón de patata, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas y similares. Algunos otros adyuvantes o aditivos normalmente utilizados con fines tales como colorantes, aromatizantes, conservantes, etc. pueden utilizarse con tal que sean compatibles con los principios activos.

Alternativamente, los comprimidos que comprenden el compuesto I pueden prepararse convenientemente por granulación en húmedo. Utilizando este procedimiento, los sólidos anhidros (principios activos, cargas, aglutinantes, etc.) se mezclan y humedecen con agua u otro agente humectante (p. ej. un alcohol) y se construyen aglomerados o gránulos con los sólidos humedecidos. Se continúa el amasado en húmedo hasta conseguir un tamaño de partícula homogéneo deseado en donde se seca el producto deseado. El compuesto I se mezcla normalmente con lactosa monohidratada, almidón de maíz y copovidona en un mezclador de alto cizallamiento con agua. Tras la formación de los granulados, éstos pueden tamizarse en un tamiz con un tamaño de rejilla adecuado, y se secan. Los granulados resultantes secos se mezclan a continuación p. ej. con celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio, tras lo cual se prensan los comprimidos. Alternativamente, los comprimidos pueden prepararse mezclando y granulando el compuesto I en un lecho fluido junto con excipientes adecuados, tales como manitol, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, hidroxipropilcelulosa y estearato de magnesio. Los granulados obtenidos se prensan a continuación en comprimidos.

Los comprimidos obtenidos se recubren posteriormente con un recubrimiento adecuado sensible al pH, p. ej. un recubrimiento entérico, p. ej. atomizando una solución que comprende el material de recubrimiento en los comprimidos.

En una realización, la invención proporciona una composición de liberación retardada que comprende el compuesto I, manitol, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, hidroxipropilcelulosa y estearato de magnesio en un comprimido, que está recubierto con el polímero ácido metacrílico- acrilato de etilo (1:1), p. ej. con un  $P_m$  de alrededor de 250.000.

Puede ser deseable aplicar una subcapa entre el núcleo que comprende el compuesto I y el recubrimiento sensible al pH, p. ej. el recubrimiento entérico. Dicha subcapa puede ser deseable por ejemplo si el compuesto I y los compuestos en el recubrimiento sensible al pH reaccionan poniendo en peligro de este modo la estabilidad de la composición farmacéutica. Ejemplos de materiales de subrecubrimiento incluyen polietilenglicol, polividona, alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa e hidroximetilcelulosa.

Como alternativa a un recubrimiento sensible al pH, puede utilizarse un sistema de administración osmótica como el descrito anteriormente. Mediante selección de membranas, la geometría del sistema y compuestos osmóticamente activos es posible retrasar la explosión osmótica hasta que el sistema haya pasado a través del estómago.

Alternativamente, puede conseguirse una composición de liberación retardada utilizando un núcleo que comprende el compuesto I y un material hinchable, tal como un hidrogel, cuyo núcleo se recubre de una membrana semipermeable. Las membranas y los hidrogeles adecuados se expusieron anteriormente. Tras la administración en un medio acuoso (p. ej. el tubo digestivo), el agua atraviesa la membrana, haciendo que el gel se hinche. Mediante la selección apropiada del material de la membrana, del hidrogel y de la geometría, es posible retardar la explosión hasta que el núcleo haya pasado a través del estómago.

La curva de concentración en el plasma-tiempo obtenida con administración del compuesto I en una composición IR se caracteriza por un  $t_{m\acute{a}x}$  tardío relativo y una estabilidad de la concentración plasmática en torno a la  $t_{m\acute{a}x}$ . Dicha curva se cree que es útil porque da lugar a menos fluctuación en la concentración plasmática en estado estacionario, situación de dosis múltiple, es decir la situación experimentada por los pacientes. Muchos efectos secundarios son dirigidos por la  $C_{m\acute{a}x}$ , y el nivel bajo del sueño en particular y los efectos secundarios relacionados con el sexo observados en las pruebas clínicas con el compuesto I (véase a continuación) se cree que están asociados a esta curva. El efecto terapéutico de un compuesto depende también de la curva de concentración en el plasma-tiempo. Por lo tanto, dos formas de administración que dan lugar a la misma curva de concentración en el plasma-tiempo es de esperar que tengan el mismo efecto terapéutico. No es de esperar que cuando se libera el compuesto I en el intestino delgado y, de hecho, se administra por vía intervalo, conserve la curva de concentración en el plasma-

tiempo útil característica de la composición IR. Se cree que debido a la curva de concentración en el plasma-tiempo conservada, la administración de la composición farmacéutica de la presente invención dará lugar a un nivel bajo de efectos secundarios gastrointestinales manteniendo un nivel bajo de sueño y de efectos secundarios relacionados con el sexo y manteniendo el efecto terapéutico útil. Por lo tanto, si se mantiene la dosis del compuesto I (en comparación con la administración en el comprimido IR) es de esperar que una composición de la presente invención proporcione las mismas ventajas terapéuticas, sin embargo a un nivel de efectos secundarios notablemente inferior. Por otra parte, la dosis puede aumentarse lo que sería de esperar que proporcione una utilidad terapéutica mejorada manteniendo un nivel aceptable de efectos secundarios. Con otras palabras, una composición farmacéutica de la presente invención aumenta el intervalo terapéutico (es decir, la dosis de un fármaco entre la cantidad que proporciona un efecto terapéutico y la cantidad que proporciona un nivel inaceptable de efectos secundarios) para el compuesto I.

La mayoría de los desarrollos farmacéuticos se aplican a composiciones IR en las pruebas y experimentos iniciales por conveniencia y simplicidad. Desde una perspectiva reguladora es una ventaja añadida de las composiciones de la presente invención que mantienen la curva concentración en el plasma-tiempo de las composiciones IR. Debido a esta bioequivalencia, es posible utilizar datos obtenidos en los estudios iniciales utilizando una composición IR en apoyo de una solicitud de aprobación comercial para una composición de la presente invención.

Como se expuso anteriormente, se ha demostrado que el compuesto I presenta un único perfil farmacológico que es un potenciador de 5HT, un inhibidor del receptor 3 de serotonina (antagonista de 5-HT<sub>3</sub>), un agonista del receptor 1<sub>A</sub> de serotonina (agonista de 5-HT<sub>1A</sub>) y un inhibidor de reabsorción de serotonina. Además, el compuesto I da lugar a un aumento en las concentraciones extracelulares de serotonina, noradrenalina, dopamina y acetilcolina en cerebros de ratas. La solicitud internacional WO 2008/113359 describe también los resultados de pruebas clínicas en pacientes depresivos con el compuesto I que presentan un nivel de sueño sorprendentemente bajo y efectos secundarios relacionados con el sexo.

Con estos antecedentes, el compuesto I es de esperar que sea útil en el tratamiento de trastornos del estado de ánimo, tales como el trastorno depresivo grave, el trastorno de ansiedad generalizado, el trastorno de pánico, el trastorno de estrés posttraumático y la depresión asociada a la ansiedad. El impacto de las concentraciones extracelulares de acetilcolina es de esperar que se traduzca en un efecto sobre cognición, véase, la utilización de inhibidores de acetilcolina esterasa en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, el compuesto I puede utilizarse también en el tratamiento de depresión asociada al trastorno cognitivo y la enfermedad de Alzheimer.

Una parte de los pacientes con trastorno depresivo grave responderá al tratamiento con p. ej. un inhibidor selectivo del transporte de serotonina en el sentido que mejorarán las escalas clínicamente relevantes, tales como HAMD o MADRS, pero donde otros síntomas permanecen, tales como los síntomas cognitivo y/o del sueño. En el presente contexto, se hace referencia a estos pacientes como que padecen una forma de depresión con síntomas residuales. El compuesto I es de esperar que sea útil en el tratamiento de dichos pacientes.

Los datos preclínicos presentados p. ej. en el documento WO 2008/113359 apoyan la idea de que el compuesto I puede utilizarse en el tratamiento del dolor. En una realización, el dolor es el dolor crónico incluyendo el dolor del miembro fantasma, la neuropatía diabética, la neuralgia posherpética (NPH), el síndrome del tunel carpiano (STC), la neuropatía del VIH, el síndrome complejo del dolor regional (SCDR), la neuralgia del trigémino, el tic doloroso, las intervenciones quirúrgicas (p. ej. los analgésicos posoperatorios), la vasculopatía diabética, la resistencia capilar, los síntomas diabéticos asociados a la insulinitis, los dolores asociados a la menstruación, los dolores asociados al cáncer, los dolores dentales, la cefalea, la jaqueca, la cefalea tensional, la neuralgia del trigémino, el síndrome de la articulación temporomandibular, el dolor miofascial, las lesiones musculares, el síndrome de fibromialgia, los dolores de huesos y articulaciones (osteoartritis), la artritis reumatoide y el edema resultante de traumatismo asociado a quemaduras, la distensión muscular o el dolor por fractura ósea debido a la osteoartritis, la osteoporosis, las metástasis óseas o razones desconocidas, la gota, la fibrositis, el dolor miofascial, los síndromes de la salida torácica, el dolor de espalda superior o el dolor de espalda superior (en donde el dolor de espalda procede de una enfermedad general, regional o de la columna vertebral (radiculopatía), los dolores pélvicos, el dolor torácico cardíaco, el dolor torácico no cardíaco, los dolores asociados a lesiones de la médula espinal (SCI), el dolor central posictus, la neuropatía del cáncer, el dolor del SIDA, el dolor en la enfermedad de los degranocitos o dolor geriátrico. En una realización, el dolor es el síndrome del intestino irritable (IBS) o fibromialgia.

Sobre la base del perfil farmacológico, es de esperar también que el compuesto I pueda ser útil en el tratamiento de los trastornos alimentarios, tales como la obesidad, el trastorno de los atracones compulsivos, la anorexia y la bulimia nerviosa y las toxicomanías, tales como el alcoholismo, el tabaquismo y la drogadicción.

Por consiguiente, en una realización, la invención se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad seleccionada de trastornos del estado de ánimo; trastorno depresivo grave; trastorno de ansiedad general; trastorno de pánico; trastorno de estrés posttraumático; depresión asociada a deterioros cognitivos; enfermedad de Alzheimer o ansiedad; depresión con síntomas residuales; dolor crónico; trastorno alimentario o bulimia comprendiendo dicho método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención a un paciente que la necesita. En una realización, dicha composición es un comprimido o una composición

multiparticulada recubierta con un recubrimiento sensible al pH, tal como un recubrimiento entérico. En una realización, dicha composición, y en particular dicho comprimido o composición multiparticulada está adaptada para que la liberación del compuesto I tenga lugar en el intestino delgado.

5 Debido al muy bajo nivel de sueño, los efectos secundarios relacionados con el sexo y GI observados en el tratamiento con el compuesto I, la composición de la presente invención puede ser útil también como segunda línea de tratamiento para pacientes que no pueden utilizar otros fármacos, como por ejemplo otros antidepresivos, tales como los inhibidores selectivos de reabsorción de serotonina (ISRS), los inhibidores selectivos de reabsorción de noradrenalina (ISRN) o tricíclicos (TCA) debido a efectos secundarios relacionados con el sueño, el sexo o GI. En esta realización, el paciente que ha de tratarse ha recibido otra medicación (o está todavía recibéndola), cuya  
10 medicación se interrumpió o se redujo (o tiene que interrumpirse o reducirse) debido a efectos secundarios relacionados con el sueño, el sexo o GI.

En una realización, el paciente que ha de tratarse ha sido diagnosticado de la enfermedad que dicho paciente esta siendo tratado.

15 Una dosis oral típica está comprendida en el intervalo desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal al día, preferiblemente desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal al día, administrada en una o más dosis como por ejemplo 1 a 3 dosis. La dosis exacta dependerá de la frecuencia y modo de administración, del sexo, edad, peso y estado general del paciente tratado, de la naturaleza y gravedad de la enfermedad tratada y de algunas enfermedades enfermedades simultáneas que deben tratarse y de otros factores evidentes para los expertos en la técnica.

20 Debido al bajo nivel nivel de efectos secundarios GI cuando se utiliza una composición de la presente invención, un paciente puede recibir una cantidad elevada de compuesto I, aumentando de este modo el efecto terapéutico mientras los efectos secundarios se mantienen en un nivel aceptable. Una dosis oral típica para adultos está comprendida en el intervalo de 5 a 50 mg/día de compuesto I, como por ejemplo de 5 a 40 mg/día. Ésta puede conseguirse normalmente por administración de 5 a 50 mg, como por ejemplo, como por ejemplo 10 a 30 mg, como  
25 por ejemplo 5, 10, 15, 20, 25, 30 o 40 mg de compuesto I una o dos veces al día. En caso de tratamiento pediátrico, la dosis puede reducirse según la edad y/o el peso corporal.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto como la utilizada en la presente memoria significa una cantidad suficiente para curar, aliviar o interrumpir parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprende la administración de dicho compuesto.  
30 Una cantidad adecuada para conseguir esto se define como "cantidad terapéuticamente eficaz". La expresión incluye también cantidades suficientes para curar, aliviar o interrumpir parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones en un tratamiento que comprende la administración de dicho compuesto. Las cantidades eficaces para cada propósito dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión así como del peso y estado general del paciente. Debe entenderse que la determinación de una dosis apropiada puede  
35 conseguirse utilizando experimentación de rutina, construyendo una matriz de valores y ensayando diferentes puntos en la matriz, todo lo cual está comprendido en las capacidades ordinarias de un médico capacitado.

Los términos "tratamiento" y "tratar" utilizados en la presente memoria significan el tratamiento y cuidado de un paciente con el fin de combatir una enfermedad, como por ejemplo una enfermedad o un trastorno. El término pretende incluir todo el espectro de tratamientos para una enfermedad dada que está padeciendo el paciente, como  
40 por ejemplo la administración de un compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, para retrasar el avance de la enfermedad, trastorno o dolencia, para aliviar o atenuar los síntomas y complicaciones, y/o curar o eliminar la enfermedad, trastorno o dolencia así como para prevenir la dolencia, en donde la prevención debe entenderse como el tratamiento y cuidado de un paciente con objeto de combatir la enfermedad, dolencia o trastorno e incluye la administración de los compuestos activos para evitar el comienzo de los síntomas o  
45 complicaciones. No obstante, el tratamiento profiláctico (preventivo) y terapéutico (curativo) son dos aspectos independientes de la invención. El paciente que debe tratarse es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

En una realización, la invención se refiere a la utilización de un compuesto I para la preparación de una composición para administración oral destinada al tratamiento de una enfermedad seleccionada entre trastornos del estado de ánimo; trastorno depresivo grave; trastorno de ansiedad general; trastorno de pánico; trastorno de estrés  
50 postraumático; depresión asociada a deterioros cognitivos; enfermedad de Alzheimer o ansiedad; depresión con síntomas residuales; dolor crónico; trastorno o abuso de la alimentación, en donde dicha composición está adaptada para que el compuesto I no se libere en el estómago. En una realización, dicha composición es un comprimido o una composición multiparticulada recubierta con un recubrimiento sensible al pH, tal como un recubrimiento entérico.  
55 En una realización, dicha composición, y en particular dicho comprimido o composición multiparticulada está adaptada para que la liberación del compuesto I tenga lugar en el intestino delgado.

En una realización, la invención se refiere al compuesto I para su utilización en el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre trastornos del estado de ánimo; trastorno depresivo grave; trastorno de ansiedad general; trastorno de pánico; trastorno de estrés postraumático; depresión asociada a deterioros cognitivos; enfermedad de

Alzheimer o ansiedad; depresión con síntomas residuales; dolor crónico; trastorno o abuso de la alimentación, en donde el compuesto I está en una composición farmacéutica para administración oral adaptada para que el compuesto I no se libere en el estómago. En una realización, dicha composición, y en particular dicho comprimido o composición multiparticulada es un comprimido de una composición multiparticulada recubierto con un recubrimiento sensible al pH, tal como un recubrimiento entérico. En una realización, dicha composición, y en particular dicho comprimido o composición multiparticulada está adaptada para que la liberación del compuesto I tenga lugar en el intestino delgado.

Todas las referencias, incluyendo las publicaciones, solicitudes de patente y patentes, citadas en la presente memoria, citadas en la presente memoria están incorporadas en la presente memoria por referencia en su totalidad y en la misma medida como si cada referencia estuviera individual y específicamente indicada para incorporarse por referencia y se expusieron en su totalidad en la presente memoria (en la máxima extensión permitida por la ley), independientemente de cualquier incorporación de documento específicos proporcionada por separado hechos en otra parte en la presente memoria.

La descripción en la presente memoria de cualquier aspecto de la invención expresiones tales como “que comprende”, “que tiene”, “que incluye” o “que contiene” con referencia a un elemento o elementos se pretende que proporcione para un aspecto similar o el aspecto de la invención que “consiste en”, “consiste esencialmente en” o “comprende sustancialmente” este elemento o elementos específicos, a menos que se indique de otra manera o se contradiga claramente por el contexto (p. ej., una composición descrita en la presente memoria que comprende un elemento específico debe entenderse que también describe una composición que consiste en este elemento, a menos que se indique de otra manera o se contradiga claramente por el contexto.

**Ejemplo 1. Formas de administración, curva de concentración en el plasma-tiempo y efectos secundarios**

Se administró hidrobromuro de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina (HBr del compuesto I) a voluntarios sanos en un estudio cruzado de 5 vías investigando el perfil de absorción y el tipo de gravedad de los efectos secundarios. En la prueba participaron 23 voluntarios (12 hombres y 11 mujeres); sin embargo debido a los abandonos, no todos los 23 voluntarios recibieron los 5 tratamientos – para detalles véase a continuación.

Régimen	
A	Agua marcada con <sup>99m</sup> Tc-DTPA a t=0 horas y agua marcada con <sup>111</sup> In-DTPA a t=6 horas
B	20 mg de HBr de compuesto I administrados en una sola dosis oral de dos comprimidos IR de 10 mg con agua marcada con <sup>99m</sup> Tc-DTPA (t=0 horas) y seguido 6 horas tras la dosis (t=6 horas) de agua marcada con <sup>111</sup> In-DTPA
C	9 mg de HBr de compuesto I en una infusión intervalo durante 6 horas
D	20 mg de solución de HBr de compuesto I administrados con la cápsula Enterion <sup>TM</sup> al intestino delgado proximal con una bebida marcada con <sup>99m</sup> Tc-DTPA
E	20 mg de solución de HBr de compuesto I administrados con la cápsula Enterion <sup>TM</sup> al intestino delgado distal con una bebida marcada con <sup>99m</sup> Tc-DTPA

El intestino delgado proximal es aproximadamente el primer metro del yeyuno, y el intestino delgado distal es aproximadamente el último metro del íleon, incluyendo el íleon terminal hasta la unión ileocecal.

La cápsula de Enterion<sup>TM</sup> permite la administración dirigida de una sustancia activa en cualquier región del tubo digestivo. La cápsula contiene un depósito de fármaco y un compartimento independiente para un trazador radioactivo. El fondo del depósito actúa como un pistón que está retenido contra un muelle por un filamento de polímero. Por gammagrafía (técnica de diagnóstico por la imagen) se puede determinar en tiempo real la posición exacta de la cápsula en el tubo digestivo. Cuando la cápsula ha alcanzado su posición deseada en el tubo digestivo, se aplica un campo magnético que provoca que se caliente una antena en toda la cápsula. La antena caliente está en contacto con el filamento de polímero que se ablanda y finalmente se rompe lo que deja libre al pistón (fondo del depósito) y libera rápidamente el fármaco. La cápsula de Enterion<sup>TM</sup> está disponible en Partner Tech., UK.

Se extrajeron muestras de sangre a intervalos regulares 240 horas después de la administración de una dosis del comprimido IR, después del inicio de la infusión ydp de la activación de la cápsula Enterion<sup>TM</sup>. Estas muestras se analizaron más tarde para obtener la curva concentración en el plasma-tiempo para el HBr del compuesto I. Además, se registraron los efectos secundarios. Se proporcionó alimento (sopa) 4 horas después de la dosis y cena 10 horas después de la dosis.

Los 23 voluntarios recibieron tratamientos A y B; 22 voluntarios recibieron el tratamiento C; 20 voluntarios recibieron el tratamiento D; y 19 recibieron el tratamiento E.

La tabla siguiente resume los efectos secundarios registrados durante el transcurso de la prueba.

Efectos secundarios	Régimen B (nº de voluntarios)	Régimen C (nº de voluntarios)	Régimen D (nº de voluntarios)	Régimen E (nº de voluntarios)
Náuseas	9	1	3	2
Vómitos	2		1	
Arcadas	1			
Heces blandas/diarrea	6	1	2	3
Dolor abdominal	2		1	1
Mareo/mareos ortostáticos (sin caída de T.A.)	5		1	
Hipotensión ortostática		2	1	3
Cefalea	3	2	1	
Fatiga	2			
Sarpullido				1
Prurito			1	
Pruebas funcionales en hígado anormal		1		

- 5 Los datos anteriores indican claramente que el número de efectos secundarios, y en particular los efectos secundarios relacionados con el tubo digestivo, dependen de la forma de administración, y más específicamente de donde se libera el compuesto I. La mayoría de los efectos secundarios se producen en el régimen B, es decir la administración del compuesto I en un comprimido IR. Un número notablemente inferior de efectos secundarios se producen en el régimen C, D y E, es decir cuando el compuesto I se administra por infusión i.v., y se libera en el intestino delgado proximal o distal, respectivamente. De estos datos se puede sacar la conclusión claramente de que la administración del compuesto I que evita la liberación en el estómago, tal como por administración i.v. o con liberación del compuesto I en el intestino delgado (p. ej. comprimido entérico recubierto o composición multiparticulada recubierta) está asociada a menos efectos secundarios.

- 15 Las curvas de concentración en el plasma-tiempo están representadas en la figura 1. a partir de estos datos es evidente que la curva plasmática del compuesto I es prácticamente independiente de si el compuesto I se administra en un comprimido IR o se libera en el intestino delgado. La infusión intravenosa del compuesto I también da lugar a una curva plasmática similar.

**Ejemplo 2. Comprimido con matriz hinchable de liberación modificada a base de una matriz hidrocoloide de HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa)**

20	Sustancia	mg	%
	Compuesto I	30	12,0
	Avicel PH200 (celulosa microcristalina)	118,7	47,5

Metolosa 90SH100SR

(hidroxipropilmetilcelulosa)	70	28,0
------------------------------	----	------

Manitol	30	12,0
---------	----	------

Estearato de magnesio	1,3	0,5
-----------------------	-----	-----

5	250	100
---	-----	-----

Se mezclan 240 g de compuesto I con 950 g de Avicel PH200 (celulosa microcristalina), 560 g de Metolosa 90SH100SR y 240 g de manitol durante 3 minutos en un mezclador Turbula. Posteriormente se mezclan 10,4 g de estearato de magnesio durante 0,5 minutos en un mezclador Turbula. Comprimidos de 8 mm de diámetro con la forma del compuesto se comprimen en una máquina compresora de un solo punzón Korsch EK0. Dureza del comprimido: 85 N.

10

**Ejemplo 3. Comprimido con matriz hinchable de liberación modificada a base de una matriz hidrocoloide de HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) que comprende recubrimiento entérico (polímero acrílico)**

Los comprimidos del ejemplo 2 son entéricos recubiertos con una película que recubre la formulación según la composición siguiente.

15	Sustancia	%
----	-----------	---

Eudragit L30D-55

(copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1) en suspensión acuosa de látex)

		40
--	--	----

20	Agua purificada	52
----	-----------------	----

	Citrato de trietilo	1,8
--	---------------------	-----

	Emulsión de antiespumante Simeticona	0,2
--	--------------------------------------	-----

	Talco (fino)	6
--	--------------	---

25 La suspensión de recubrimiento se prepara mezclando citrato de trietilo, emulsión de antiespumante y agua purificada en un aparato Ultra Turrax a 9.500 rpm durante 10 minutos. Después de 1 minuto se añade el talco. La suspensión de Eudragit se añade posteriormente con agitación suave y la suspensión se pasa finalmente a través de un tamiz de 0,3 mm. Se recubren 1,2 kg de comprimidos en un recipiente rotativo perforado (CombuLab). Temperatura del aire de entrada: 40°C, 500 m<sup>3</sup>/h. Temperatura del aire de salida: 33°C. Caudal de atomización 8-10 g/min. Presión de atomización: 2 bar. El recubrimiento se continúa hasta que se consigue un aumento de peso del 8% después de aproximadamente 1 hora.

30

**Ejemplo 4. Composición multiparticulada a base de gránulos esféricos recubiertos**

El compuesto I se estratifica en glóbulos de placebo (esferas de MCC-Celphere CP-203) en forma de una suspensión del fármaco. La composición de los glóbulos de fármaco estratificados es según la siguiente.

	Sustancia	mg	%
--	-----------	----	---

35	Compuesto I	30	8,8
----	-------------	----	-----

Celpher-203 (glóbulos compuestos de celulosa microcristalina, diámetro

	250 µm)	300	88,2
--	---------	-----	------

40	PVP 30 (polividona)	10	2,9
----	---------------------	----	-----

		340	100
--	--	-----	-----

Una suspensión acuosa del compuesto I con PVP 30 como aglutinante en la proporción agua/fármaco/PVP de 85/11,25/3,75 se atomiza en 1,76 kg de glóbulos en un lecho fluido Aeromatic MP-1 utilizando una inserción Wurster.

Temperatura del aire de entrada: 60-70°C. 80 m<sup>3</sup>/h. Temperatura del aire de salida: 35-45°C. Caudal de atomización 10-15 g/min durante 2 horas. Presión de atomización: 1 bar.

- 5 Los glóbulos estratificados del fármaco se recubren posteriormente con el recubrimiento entérico del ejemplo 3. Se cargan 2 kg de glóbulos en el lecho fluido Aeromatic MP-1 utilizando una inserción Wurster. Temperatura del aire de entrada: 60°C. 90 m<sup>3</sup>/h. Temperatura del aire de salida: 30°C. Caudal de atomización 10-15 g/min. Presión de atomización: 1 bar. El recubrimiento se continúa hasta que se consigue un aumento de peso del 20% después de aproximadamente 2 horas. Los glóbulos entéricos recubiertos se rellenan en cápsulas de gelatina dura.

**Ejemplo 5. composición de liberación retardada de 30 mg a base de núcleos de comprimidos entéricos recubiertos**

- 10 Se prepararon en primer lugar los gránulos mediante mezclado, granulado y secado en un lecho fluido Aeromatic MP-1. Se atomizó una suspensión acuosa de KruceL EXF al 6% p/p en 26.500 g de mezcla (HBr de compuesto I, manitol 50c, Avicel pH 101 y almidón glicolato sódico (tipo A)).

Sustancia	mg	%
HBr de compuesto I	38,13	12,71

- 15 Avicel pH 101(celulosa microcristalina, tamaño de partícula ~ 70 µm)
- |                                     |       |    |
|-------------------------------------|-------|----|
|                                     | 45,00 | 15 |
| Primojel (almidón glicolato sódico) | 9     | 3  |
| KruceL EXF (hidroxipropilcelulosa)  | 9     | 3  |
| 20 Estearato de magnesio            | 3     | 1  |

Temperatura del aire de entrada: 60°C, 500 m<sup>3</sup>/h. Temperatura del aire de salida: 26°C. Caudal de atomización 500-700 g/min. Presión de atomización: 3 bar. A continuación se secaron los gránulos hasta una humedad relativa del granulado de 25-55% H.R.: Temperatura del aire de entrada: 60°C, 500 m<sup>3</sup>/h. Los gránulos resultante se pasaron a continuación a través de un tamiz de 1,5748 mm y se mezclaron con 1.500 g de Avicel pH 101 y 900 g de KruceL EXF en una licuadora Bohler (8 min, 7 rotaciones/min). A continuación se añadieron 300 g de estearato de magnesio y la mezcla se combinó durante 3 min, 7 rotaciones/min. Utilizando una prensa Korsch equipada con punzones de 9 mm se comprimió la mezcla en núcleos de comprimidos. A continuación los comprimidos se recubrieron con un recubrimiento entérico con una película que recubre la formulación según la composición siguiente.

- | Sustancia   | %   |
|---|-----|
| 30 Acryl-EZE<br>(copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1) en suspensión acuosa de látex) | 40  |
| Agua purificada   | 52  |
| 35 Citrato de trietilo  | 1,8 |
| Emulsión de antiespumante Simeticona  | 0,2 |

- 40 La suspensión de recubrimiento se preparó mezclando citrato de trietilo, emulsión de antiespumante y agua purificada en un recipiente de mezcla. La suspensión de Acryl-EZE se añadió posteriormente con agitación suave y la suspensión se pasó finalmente a través de un tamiz de 0,3 mm. Se recubrieron 1,2 kg de comprimidos en un recipiente rotativo perforado (CombuLab). Temperatura del aire de entrada: 40°C, 500 m<sup>3</sup>/h. Temperatura del aire de salida: 33°C. Caudal de atomización 8-12 g/min. Presión de atomización: 2 bar. El recubrimiento se continuó hasta que se consiguió un aumento de peso del 12% después de aprox. 90 minutos.

Cuando se expusieron a la prueba de disolución descrita anteriormente, los comprimidos recubiertos tenían las características de disolución siguientes.

## ES 2 427 628 T3

	Fase 1	Fase 2				
Tiempo	2 horas	+10 min	+20 min	+30 min	+45 min	+60 min
% de liberación	0	0	47	77	88	91

El compuesto I se analizó en un sistema HPLC equipado con una columna Symmetry Shield RP18, D.I. 2,1x20 mm, 3,5 µm. La fase móvil fue tampón acetato 20 mM pH 4,8/acetonitrilo (75/25). Caudal 2,0 ml/min y detección en un detector a 226 nm.

5

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica para administración oral que comprende el compuesto 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina y una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables como principio activo en donde dicha composición se adapta para que dicho compuesto no se libere en el estómago.
- 5 2. La composición según la reivindicación 1, en la que dicha composición es una composición de liberación prolongada.
3. La composición según la reivindicación 1, en la que dicha composición es una composición de liberación retardada.
4. La composición de la reivindicación 3, en la que dicha composición comprende un recubrimiento sensible al pH.
- 10 5. La composición de la reivindicación 4, que es un comprimido gastrorresistente.
6. La composición según la reivindicación 4, que es una composición multiparticulada en la que sustancialmente cada partícula es gastrorresistente.
- 15 7. La composición según la reivindicación 1, que es un comprimido que comprende el compuesto 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina y una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, manitol, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, hidroxipropilcelulosa y estearato de magnesio, comprimido que esta recubierto con copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo(1:1)
8. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicho compuesto es HBr de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina en una cantidad de 1 a 50 mg.
- 20 9. El compuesto 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina y una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables para su utilización en el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre trastornos del estado de ánimo; trastorno depresivo grave; trastorno de ansiedad general; trastorno de pánico; trastorno de estrés postraumático; depresión asociada a deterioros cognitivos; enfermedad de Alzheimer o ansiedad; depresión con síntomas residuales; dolor crónico; trastorno o abuso de la alimentación, en donde dicho compuesto está en una composición farmacéutica para administración oral adaptada para que dicho compuesto no se libere en el estómago.
- 25 10. El compuesto según la reivindicación 9, en donde dicha composición es un comprimido o una composición multiparticulada recubierta con recubrimiento sensible al pH.
11. El compuesto según la reivindicación 10, en donde dicho recubrimiento sensible al pH es un recubrimiento entérico.
- 30 12. El compuesto según la reivindicación 9, en donde dicha composición está adaptada para que la liberación del compuesto I tenga lugar en el intestino delgado.
13. El compuesto según cualquier de las reivindicaciones 9 a 12, que es HBr de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina I en una cantidad de 1 a 50 mg.

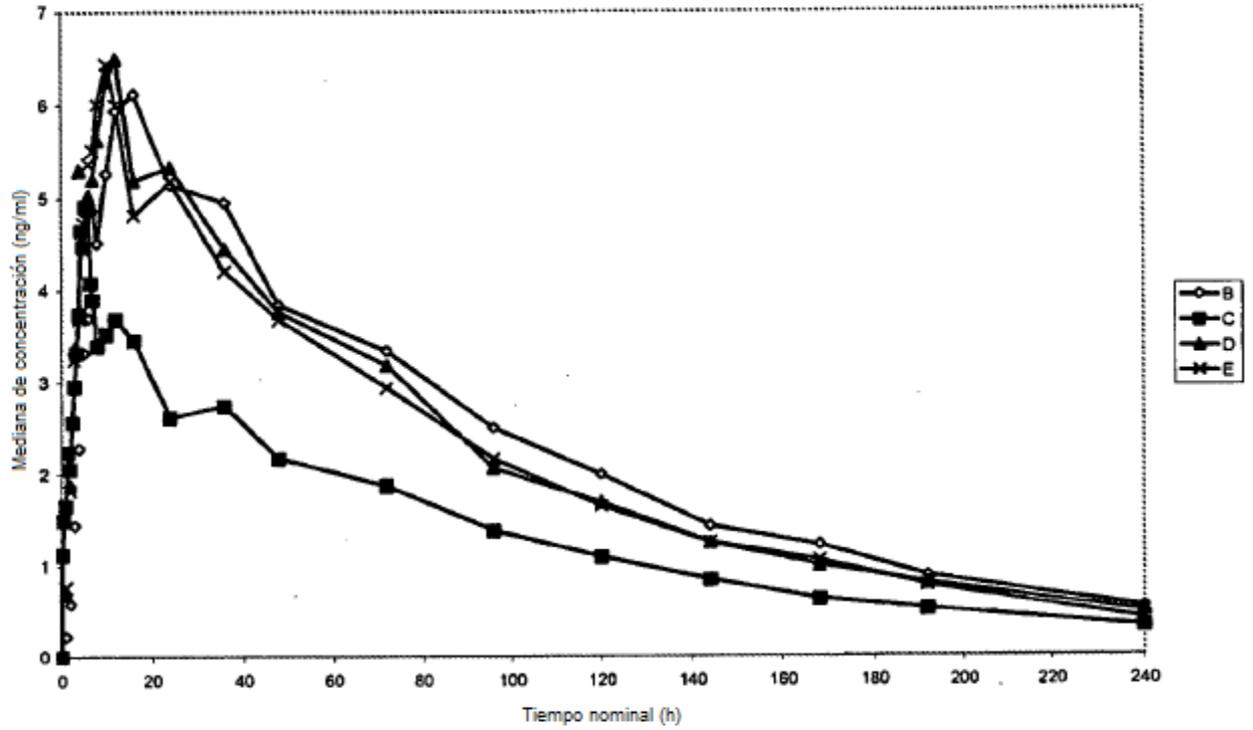


Fig. 1