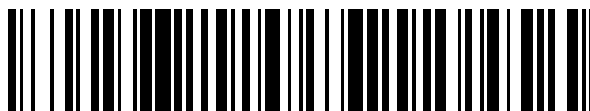


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 483 366**

51 Int. Cl.:

A61K 31/445 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2008 E 08859016 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.06.2014 EP 2222300**

54 Título: **Método y composición para el tratamiento de una afección mediada por el receptor de serotonina**

30 Prioridad:

13.12.2007 US 13377

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

06.08.2014

73 Titular/es:

**VANDA PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
2200 Pennsylvania Avenue, Suite 300-E
Washington, DC 20037 , US**

72 Inventor/es:

**POLYMEROPOULOS, MIHAEL, H.;
BAROLDI, PAOLO y
WOLFGANG, CURT, D.**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 483 366 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

Método y composición para el tratamiento de una afección mediada por el receptor de serotonina

Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud de patente provisional de copendiente de Estados Unidos con núm. de serie 61/013,377, presentada el 13 de diciembre de 2007.

Antecedentes de la invención

Campo técnico

Esta invención se refiere generalmente al tratamiento de afecciones mediadas por el receptor de serotonina (5-hidroxitriptamida, 5-HT), y más específicamente, a composiciones farmacéuticas y métodos para el tratamiento de tales afecciones. Dichos métodos incluyen administrar a un animal una dosis terapéuticamente eficaz de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico, un metabolito de iloperidona.

Subramanian & Kalkman (2002) Progress in Neuro-Phychopharmacology & Biological Psychiatry 26, 553-560 describe el perfil del receptor de p88-8991 y P95-12113, metabolitos de iloperidona. La solicitud de patente internacional, con número de publicación WO 2006/039663 describe el descubrimiento del tratamiento de un paciente, que tiene una actividad CYP2D6 inferior que un paciente normal, con un fármaco que se predetermina para causar la prolongación QT y se metaboliza por CYP2D6, puede llevarse a cabo de forma más segura mediante la administración de una dosis inferior del fármaco que podría administrarse en un paciente que tenía una actividad normal de la enzima CYP2D6. La solicitud de patente internacional, con número de publicación WO 2006/055734 describe cierto derivado de 3-fenil-pirazol que modulan la actividad del receptor de serotonina 5-HT_{2A}.

Resumen de la invención

Las presentes invenciones se definen en las reivindicaciones anexas.

Se describe un método y composición para tratar afecciones mediadas por el receptor de serotonina seleccionadas de agregación plaquetaria, enfermedad de la arteria coronaria, infarto del miocardio, ataques isquémicos transitorios, angina estable, angina inestable, accidente cerebrovascular trombótico, un evento isquémico secundario (por ejemplo, déficit neurológico isquémico reversible y claudicación intermitente), fibrilación auricular, trombosis (por ejemplo, formación de coágulos asociada con la angioplastia, y/o fibrilación auricular), restenosis (que incluye, por ejemplo, el tratamiento con un dispositivo medicinal, tal como una endoprótesis medicinal), asma, y patologías asociadas con la diabetes (por ejemplo, nefropatía diabética y retinopatía diabética).

Se describe además un método para antagonizar un receptor de (5-hidroxitriptamina 2A, 5-HT_{2A}) serotonina en un animal que padece de afecciones mediadas por un receptor 5-HT_{2A}, el método comprende: administrar internamente al animal una cantidad eficaz de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico, o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Se describe además un método para tratar en un animal una afección asociada con agregación plaquetaria, el método comprende: administrar internamente al animal una cantidad eficaz de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Adicionalmente se describe un método para tratar en un animal un evento isquémico recurrente, el método comprende: administrar internamente al animal una cantidad eficaz de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Se describe además el uso de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable de este para usar en, o para la fabricación de un medicamento útil en, el tratamiento de una afección mediada por un receptor de (5-hidroxitriptamina, 5-HT) serotonina.

Descripción detallada de la invención

Como se indicó anteriormente, la invención proporciona composiciones y métodos para tratar afecciones mediadas por el receptor de serotonina. Los métodos de acuerdo con la invención incluyen administrar a un animal una cantidad eficaz de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, solo o en combinación con uno o más agentes activos adicionales, tales como un agente antitrombótico.

Como se usa en la presente, "cantidad eficaz" significa una cantidad que previene o retarda la aparición de signos y síntomas de las afecciones que se tratan por, o que elimina o alivia, es decir, disminuye la gravedad o reduce la frecuencia de ocurrencia, de signos y síntomas de las afecciones. Adicionalmente, "tratamiento," "que trata," y "tratar" significan tratamiento o prevención, es decir, el tratamiento o prevención de una afección mediada por el receptor de serotonina.

Como se usa en la presente, "agonista" significa una porción que activa la respuesta intracelular cuando se une a un receptor, o mejora la unión de GTP a las membranas.

Como se usa en la presente, "agonista parcial" significa una porción que activa la respuesta intracelular cuando se une a un receptor en un grado/extensión menor de lo que lo hace un agonista, o mejora la unión de GTP a las membranas en un grado/extensión menor de lo que lo hace un agonista.

Como se usa en la presente, "antagonista" significa una porción que se une competitivamente a un receptor en el mismo sitio que un agonista pero que no activa la respuesta intracelular iniciada por la forma activa del receptor, y de ese modo puede inhibir las respuestas intracelulares por los agonistas o agonistas parciales. Los antagonistas no disminuyen la respuesta intracelular de línea base en ausencia de un agonista o agonista parcial.

Como se usa en la presente, "agonista inverso" significa una porción que se une a la forma endógena de un receptor o la forma constitutivamente activada del receptor, y que inhibe la respuesta intracelular de línea base iniciada por la forma activa del receptor por debajo del nivel base normal de actividad que se observa en ausencia de agonistas o agonistas parciales, o disminuye la unión de GTP a las membranas. Preferentemente, la respuesta intracelular de línea base se inhibe en presencia de agonista inverso en al menos 30%, con mayor preferencia en al menos 50%, y con la máxima preferencia en al menos 75%, comparado con la respuesta de línea base en ausencia del agonista inverso.

La presente invención contempla el uso de un compuesto de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable de este, así como también ésteres, estereoisómeros, solvatos, hidratos, formas cristalinas y amorfas, y polimorfos de este.

El ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico es un metabolito de iloperidona. La iloperidona se describe en las patentes de los Estados Unidos núms. 5,364,866, 5,658,911, y 6,140,345.

En algunos casos, puede ser ventajoso usar iloperidona o un metabolito de iloperidona preferentemente en pacientes con ciertos genotipos, como se describe, por ejemplo, en las publicaciones de las solicitudes internacionales de patente núms. WO2006039663 y WO2003054226.

El ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico es muy selectivo para y potente con respecto a los adrenoceptores alfa 1 y 5HT_{2A}; en su conjunto, tiene ligeramente mayor afinidad/potencia por los adrenoceptores alfa 1 que por los adrenoceptores alfa 2 tiene una actividad muy débil, si hubiera, con respecto a los receptores de la dopamina, histamina y serotonina (distintos de 5HT_{2A}).

En un estudio de unión a radioligando, el ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico tuvo la siguiente actividad contra el receptor 5HT_{2A} humano:

Conc (uM)	% Inhibición	IC ₅₀ (uM)	Ki (nM)	n _H
.03	66	.0137 +/- .001	3.91 +/- .267	1.05 +/- .091

El IC₅₀ contra otros receptores de serotonina están en el intervalo de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 10.4 uM. El IC₅₀ contra los receptores H1 de dopamina e histamina están en el intervalo de aproximadamente 1.3 a aproximadamente 8.0 uM. El IC₅₀ contra los receptores adrenérgicos alfa 1 y 2 están en el intervalo de aproximadamente .01 a aproximadamente 4.9 uM. Después del adrenoceptor alfa 1B (rata), la mayor potencia observada fue contra el receptor de serotonina 5HT_{2A} humano.

Además, el ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico demostró una actividad antagonista dependiente de la dosis en un ensayo de agregación plaquetaria. En este ensayo, el plasma rico en plaquetas

se obtuvo de conejos albinos. La agregación plaquetaria se indujo en presencia de 3 μM difosfato de adenosina (ADP) y se potenció por la adición de 10 μM de serotonina. El ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico inhibió la agregación plaquetaria en presencia de serotonina dentro de 5 minutos, en 30, 50, 60, y 79% a las concentraciones de 6 μM , 60 μM , 0.6 mM, y 1 mM, respectivamente. La cetanserina (100 μM), conocida además como antagonista del receptor 5-HT_{2A} se usó como un control positivo en este ensayo, y demostró un efecto inhibitor de 55% en las mismas afecciones.

El ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico parece no cruzar la barrera hematoencefálica. Específicamente, en estudios DMPK que usan ratas tratadas con ácido [14C] 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico, ninguno de animales tuvo concentraciones de radiactividad medibles en el cerebro. Por lo tanto, el ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico es particularmente útil en afecciones que no son mediadas, en un grado sustancial, por los receptores en el cerebro.

Un método de acuerdo con la invención incluye administrar a un animal que padece de una afección mediada por el receptor 5-HT_{2A} una cantidad eficaz de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico. En varias modalidades, las afecciones pueden ser, pero sin limitarse a, agregación plaquetaria, enfermedad de la arteria coronaria, infarto del miocardio, ataques isquémicos transitorios, angina estable, angina inestable, accidente cerebrovascular trombótico, un evento isquémico secundario, fibrilación auricular, trombosis, restenosis, asma, y una patología asociada con diabetes.

El ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico puede administrarse por separado o junto con un agente antitrombótico. Los agentes antitrombóticos adecuados incluyen, por ejemplo, clopidogrel bisulfato, estreptoquinasa, alteplasa, aprotinina, aspirina, y warfarina. Una modalidad que incluye un agente antitrombótico puede, por ejemplo, comprender una píldora o cápsula que tiene ingredientes farmacéuticos activos y mezclados juntos o que tiene cada ingrediente farmacéutico activo en una porción discreta de la píldora o cápsula. Los metabolitos, profármacos, estereoisómeros, polimorfos, hidratos, solvatos y sales de los compuestos anteriores que son directa o indirectamente activos pueden, por supuesto, usarse además en la práctica de esta invención.

Los compuestos administrados de acuerdo con la invención pueden tomar cualquier número de formas, que incluyen, por ejemplo, tabletas, cápsulas, soluciones orales, soluciones intravenosas, inyectables intramusculares, inyectables intradérmicas, supositorios, parches, inhaladores, y aerosoles nasales. Igualmente, tales compuestos pueden proporcionarse en formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación prolongada, o formulaciones inyectables de larga duración (por ejemplo, formulaciones de depósito 28 días). Adicionalmente, los métodos de acuerdo con la invención pueden incluir administraciones una vez, dos veces o tres veces al día.

Una cantidad eficaz de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico puede administrarse a un sujeto animal (típicamente un humano pero también pueden ser tratados otros animales, por ejemplo, animales de granja, mascotas y animales de carreras) por un número de rutas. Una cantidad eficaz es una cantidad que previene o retarda la aparición de signos y síntomas de las afecciones que se tratan por, o que elimina o alivia, es decir, disminuye la gravedad o reduce la frecuencia de ocurrencia, de signos y síntomas de la afección mediada por el receptor 5HT_{2A}.

Una cantidad eficaz puede variar cuantitativamente dependiendo de, por ejemplo, el paciente, la gravedad del trastorno o síntoma que se está tratando, y la vía de administración. Tal dosis puede determinarse por estudios de rutina. Generalmente, para la administración sistémica por ejemplo, administración oral, se espera que una dosis eficaz esté en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg/día, por ejemplo, 5 - 100 mg/día, o aproximadamente 0.01 a aproximadamente 10 mg/kg/día, por ejemplo, 0.5 - 1.5 mg/kg/día.

Se debe entender que el protocolo de dosificación, que incluye la cantidad de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico realmente administrado, se determinará por un médico a la luz de las circunstancias relevantes.

Estas incluyen, por ejemplo, las afecciones a tratar, la selección de la ruta de administración, la edad, el peso, y la respuesta del paciente individual, y la gravedad de los síntomas del paciente. Los pacientes por supuesto, deben ser controlados para posibles eventos adversos. Para uso terapéutico o profiláctico, el ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico se administrará normalmente como una composición farmacéutica que comprende ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico como el (o un) ingrediente activo esencial en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable sólido o líquido y, opcionalmente, con adyuvantes y excipientes farmacéuticamente aceptables que emplean técnicas estándar y convencionales.

Las composiciones farmacéuticas útiles en la práctica de esta invención incluyen formas de dosificación adecuadas para la administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intradérmica e intravenosa), transdérmica, bronquial o nasal. Así, si se usa un portador sólido, la preparación puede formularse en tabletas, colocarse en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o comprimidos, o en forma de un trocisco o pastilla. El portador sólido puede contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes para la formación de tabletas, desintegrantes, agentes humectantes y similares. La tableta puede, si se desea, ser recubierta con una película mediante técnicas convencionales. Si se usa un portador líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, vehículo estéril para inyección, una suspensión líquida acuosa o no acuosa, o puede ser un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Las preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes humectantes, vehículo no acuoso (que incluyen aceites comestibles), conservantes, así como también agentes aromatizantes y/o colorantes. Para la administración parenteral, un vehículo normalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque las soluciones salinas, soluciones de glucosa y similares pueden utilizarse. Las suspensiones inyectables también pueden usarse, en cuyo caso los agentes de suspensión convencionales pueden emplearse. Los conservantes convencionales, agentes tampones y similares pueden añadirse además a las formas de dosificación parenteral. Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse por técnicas convencionales adecuadas para la preparación deseada que contiene cantidades adecuadas de iloperidona o un metabolito activo de estas. Ver, por ejemplo, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 17ta edición, 1985.

En la preparación de composiciones farmacéuticas para usar en la invención, el(los) ingrediente(s) activo(s) usualmente se mezclarán con un portador, o se diluyen con un portador, o se encierran dentro de un portador, que puede estar en forma de una cápsula, bolsita, papel, u otro envase. Cuando el portador sirve como un diluyente, puede ser un material sólido, semi-sólido, o líquido que actúa como un vehículo, excipiente, o medio para el ingrediente activo. Así, la composición puede ser en forma de tabletas, píldoras, polvos, comprimidos, bolsitas, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos estériles envasados.

Algunos ejemplos de excipientes y diluyentes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, metil celulosa, metil- y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato magnésico, y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir además agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes de emulsificación y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes, y/o agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención se pueden formular con el fin de proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente.

La administración de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, para el tratamiento de BPH o para otras indicaciones, puede llevarse a cabo con el uso de una forma de dosificación farmacéutica de liberación controlada, por ejemplo, liberación retardada, sostenida, o pulsátil. Por "liberación controlada" se entiende que la absorción del ingrediente farmacéutico activo (API) es retardada, sostenida o retardada y sostenida con relación a una forma oral de liberación inmediata para la administración por la ingestión. Tal forma de dosificación se describe por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos núm. 4,772,475.

Por ejemplo, una formulación de liberación controlada de la invención incluye una en la que: el ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxibenzoico o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se disuelve a una velocidad de entre aproximadamente 3% y aproximadamente 15% por hora, con mayor preferencia entre aproximadamente 4% y aproximadamente 13% por hora, y con la máxima preferencia entre aproximadamente 5% y aproximadamente 7% por hora en un ensayo de disolución estándar (por ejemplo, un solvente acuoso a (1) pH 4.5, (2) pH 6.8 o (3) 0.1 N HCl, a 37 C), proporcionando de ese modo una dosificación sustancialmente constante, lenta de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable de este durante un período de entre aproximadamente 16 y aproximadamente 24 horas. En otra modalidad, ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable de este se libera con un perfil pulsátil, por ejemplo, para liberar aproximadamente 25% del fármaco poco después de la administración y aproximadamente 25% del fármaco a más o menos 2 horas, 4 horas, y 6 horas post-administración, o para liberar aproximadamente 50% del fármaco poco después de la administración y aproximadamente 25% del fármaco a más o menos 2 horas y 4 horas post-administración o para liberar aproximadamente 50% del fármaco poco después de la administración y aproximadamente 25% del fármaco a más o menos 4 horas y 6 horas post-administración.

5 Las formas de dosificación de liberación controlada de la presente invención pueden emplear un número de tecnologías de liberación controlada para suministro por vía oral. Por ejemplo, Lalla y Bhat describen un método para revestir gránulos de DCP con el vasodilatador dinitrato de isosórbido para ralentizar su liberación. Tal método para preparar una composición farmacéutica de la presente invención en forma de liberación controlada comprende primero atomizar los gránulos de DCP con un jarabe de azúcar y clasificar los gránulos revestidos para seleccionar los que tienen diámetros entre aproximadamente 500 y aproximadamente 600 μm . Después, un revestimiento de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo ("ingrediente farmacéutico activo" o "API") se atomiza sobre las superficies de los gránulos y los gránulos se dejan secar. Una capa de un agente tampón ácido puede aplicarse por debajo y/o por encima de la capa del fármaco para mantener un microambiente ácido dentro de la matriz del comprimido. Finalmente, se aplica un revestimiento polimérico a los gránulos del API revestidos secos. Alternativamente, los gránulos secos pueden comprimirse en una tableta. Ver, J.K. Lalla & Shruti U. Bhat, liberación controlada Isosorbide Dinitrate Pellets. Part I: Design and Evaluation of Controlled-Release Capsule Dosage Form, J. Pharm. Sci., 82(12):1288-1291 (1993); J.K. Lalla & Shruti U. Bhat, liberación controlada Isosorbide Dinitrate Pellets. Part II: In Vivo Studies, J. Pharm. Sci., 82(12):1292-1295 (1993).

20 La patente de Estados Unidos núm. 5,968,554 de Beiman, y otros enseña una dosificación de liberación controlada multiestratificada capaz de entregar un producto farmacéutico tanto al estómago como al duodeno. Igualmente, patente de Estados Unidos núm. 6,312,728, también de Beiman, y otros, enseña una dosificación de liberación controlada multiestratificada capaz de entregar un producto farmacéutico duodeno y al intestino grueso o colon o al estómago, duodeno e intestino grueso o colon.

25 Un número de dosificaciones de liberación controlada y métodos relacionados se describen por Percel y otros. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos núm. 6,627,223 describe una dosificación farmacéutica que comprende perlas de liberación sostenida (TSR), cronometrada con al menos dos barreras de membrana recubiertas, la composición y espesor de las barreras determinan el lapso de tiempo y la duración de la liberación del fármaco. En una modalidad, una primera barrera de membrana es un polímero entérico y una segunda membrana es una mezcla de un polímero insoluble en agua y un polímero entérico. Tal configuración permite uno o más pulsos de un agente terapéutico en un perfil concentración de plasma-tiempo.

30 La patente de Estados Unidos núm. 6,500,454, también de Percel y otros, describe una unidad de dosificación para proporcionar una liberación tipo circadiana de propranolol para imitar la necesidad fisiológica dependiente del tiempo para el fármaco. La patente de Estados Unidos núm. 6,663,888, también de Percel y otros, describe una dosificación similar para la liberación tipo circadiana de un antagonista de histamina H2.

35 Otros métodos de liberación controlada conocidos en la técnica están dentro del alcance de la presente invención, e incluye, por ejemplo, revestimiento convencional en bandeja, revestimiento en bandeja perforada, revestimiento en lecho fluidizado, revestimiento por pulverización superior, revestimiento por pulverización inferior, y revestimiento por pulverización tangencial. Ver, por ejemplo, Atul M. Mehta & David M. Jones, Coated Pellets Under the Microscope, Pharm. Tech., junio 1985.

40 Varios excipientes pueden incorporarse en la forma de dosificación de liberación controlada de la invención. Tales excipientes incluyen, por ejemplo, polímeros Eudragit® (Rohm & Haas), polímeros de etilcelulosa, Ethocel® (Dow Chemical Company), citrato de trietilo, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP), azúcares, y agentes tampones ácidos. Generalmente, tales excipientes pueden comprender el volumen de una dosificación liberación controlada.

45 En una modalidad ilustrativa alternativa, una forma de dosificación de liberación controlada de la invención está diseñada para proporcionar la liberación intermitente, o pulsátil, del fármaco. En dicha modalidad, la forma de liberación puede liberar 2, 3, 4, 5, o aún 6 alícuotas de fármaco durante un período de varias horas, por ejemplo, 2 - 24 horas, 8 - 24 horas, o 16 - 24 horas. Una forma de dosificación de suministro pulsátil ilustrativa de la invención libera el fármaco en 3 alícuotas, cada libera el fármaco principalmente en el yeyuno, y un tercero que libera el fármaco principalmente en el íleon. La cantidad de fármaco liberado en cada alícuota puede ser una fracción igual de la cantidad total o las cantidades pueden ser diferentes. En modalidades de liberación pulsátil de esta invención, la selección del agente tampón y contraión puede diferir para las alícuotas diferentes, dependiendo, por ejemplo, de donde se espera que una alícuota particular se libera en el tracto GI.

50 Varias formulaciones y métodos para administrar iloperidona se han descrito. Por ejemplo, la publicación de la solicitud PCT núm. WO2004/006886A2 describe una formulación de depósito inyectable que comprende cristales de iloperidona; formulaciones de depósito microencapsuladas de iloperidona y un polímero estrella de glucosa polilactida poliglicolida se describen en la publicación de la solicitud patente de los Estados Unidos núm. 20030091645; y métodos para la administración de iloperidona dirigidos hacia, entre otros, eliminar o minimizar la prolongación de un intervalo

electrocardiográfico corregido QT (QTc) asociado con concentraciones aumentadas de iloperidona o derivados de iloperidona se describen en U.S. 8,586,610.

5 En otra modalidad ilustrativa, la invención comprende un kit que además comprende una o más unidades de dosificación farmacéutica de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico y, opcionalmente, una o más unidades de dosificación farmacéutica de un agente antitrombótico. En otra modalidad, la invención comprende administrar unidades de dosificación de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico y unidades de dosificación del agente antitrombótico en diferentes periodos de tiempo, de manera que una cantidad eficaz de cada uno se mantenga en el torrente sanguíneo del paciente en cantidades adecuadas en los momentos apropiados.

10 En una modalidad relacionada, un kit comprende unidades de dosificación farmacéutica de un solo agente y otras unidades de dosificación farmacéutica que comprenden ambos agentes. Dicho kit pudiera facilitar la administración de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico en diferentes intervalos de tiempo que el agente(s) antitrombótico(s).

15 Cuando se usa en tales combinaciones, la dosis de cada agente se espera que sea aproximadamente la misma que, o menor que, una cantidad eficaz de cualquiera sola. Por ejemplo, cada ingrediente activo farmacéuticamente puede administrarse en dosis que son aproximadamente 20% a aproximadamente 80% de la dosis en la cual cada ingrediente se administraría solo.

20 Los dos (o más) agentes pueden administrarse más o menos simultáneamente, es decir, concomitante (por ejemplo, dentro de aproximadamente 0 a aproximadamente 5 minutos uno de otro, preferentemente dentro de aproximadamente un minuto de diferencia), o se pueden administrar en diferentes momentos. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, cada dosificación contiene ingredientes activos. El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros animales, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto profiláctico o terapéutico deseado durante el curso de un período de tratamiento, en asociación con el portador farmacéutico requerido.

25 Las formas de dosificación unitarias de la invención, si estas comprenden ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico como el único ingrediente farmacéutico activo o en combinación con otro agente, pueden formularse además en una forma de liberación controlada, por ejemplo, liberación retardada, sostenida o pulsátil. Con tal forma, en el caso de combinaciones, el ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico puede liberarse a velocidades y tiempos iguales o diferentes que el o los otros agentes.

30 En otras modalidades, la invención comprende un dispositivo medicinal, por ejemplo, un dispositivo médico implantable, que comprende ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Dicho dispositivo medicinal puede ser cualquier dispositivo médico que se coloque dentro de un sujeto tal como por implantación o inserción. El dispositivo puede estar dentro del sujeto por cualquier longitud de tiempo, dependiendo, por ejemplo, del dispositivo particular que se está utilizando y la afección que se trata. En modalidades ilustrativas específicas, el dispositivo es un catéter, endoprótesis, alambre guía, sensor, dispositivo de asistencia ventricular, injertar, válvula tal como una válvula aórtica, marcapasos, articulaciones artificiales, o sistema de infusión/bomba. Tales dispositivos que tienen un API que se libera a partir del dispositivo son comúnmente referidos como un dispositivo eluyente de fármacos. Varias metodologías están disponibles para fabricar un dispositivo médico eluyente de fármacos, que incluye revestir la API sobre la superficie del dispositivo, formular la API en una matriz polimérica y mantener la matriz en un receptáculo en el dispositivo, impregnar un dispositivo médico poroso con una formulación que comprende API, etc.

35 En una modalidad ilustrativa particular, la invención comprende una endoprótesis eluyente de fármaco que se recubre en sus superficies interior y exterior, o ambas, con una matriz polimérica que comprende ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Tal dispositivo es útil para abrir los vasos sanguíneos "obstruidos" y prevenir o retrasar, o reducir el riesgo de, restenosis. En un aspecto relacionado, esta invención comprende un método para promover, comercializar, o vender una composición farmacéutica que comprende ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable de este que comprende diseminar información a los posibles pacientes, gestores de formulario, o los médicos u otros prescriptores sobre el compuesto, tal información incluye que el ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable de este tiene un perfil del antagonista del receptor como se describió anteriormente y, específicamente, es un potente antagonista del receptor 5HT_{2A}. En un aspecto relacionado, la invención comprende un sistema para diseminar dicha información, dicho sistema comprende, por ejemplo, un medio de almacenamiento de datos en donde dicha información se almacena, un medio para recuperar dicha información del medio de almacenamiento de datos, tal como una computadora, y un medio para diseminar la

información recuperada a las personas relevantes, tales como enviando la información electrónicamente o mediante la impresión y distribución física de copias de la información impresa.

5 La descripción anterior de varios aspectos de la invención se presenta para fines ilustrativos y descriptivos. No pretende ser exhaustiva o limitar la invención a la forma precisa descrita, y obviamente, son posibles muchas modificaciones y variaciones. Tales modificaciones y variaciones que pueden resultar evidentes para una persona experimentada en la técnica pretenden estar incluidas dentro del alcance de la invención como se define por las reivindicaciones que se acompañan.

Reivindicaciones

- 5 1. Ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico o sal farmacéuticamente aceptable de este para usar para antagonizar un receptor de 5-HT_{2A} en un animal que padece una afección que es mediada por un receptor de 5-HT_{2A}, en donde la afección se selecciona de un grupo que consiste en: agregación plaquetaria, enfermedad de la arteria coronaria, infarto del miocardio, ataques isquémicos transitorios, angina estable, angina inestable, un evento isquémico secundario, fibrilación auricular, trombosis, restenosis, asma, y una patología asociada con diabetes, y en donde el compuesto está en una forma de dosificación farmacéutica de liberación controlada.
- 10 2. El compuesto de la reivindicación 1 para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el receptor de 5-HT_{2A} no se localiza en el cerebro.
- 15 3. El compuesto de la reivindicación 1 para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el evento isquémico secundario incluye al menos uno de los siguientes: déficit neurológico isquémico reversible y claudicación intermitente.
- 20 4. El compuesto de la reivindicación 1 para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la trombosis incluye formación de coágulo asociada con al menos uno de lo siguiente: angioplastia, cirugía cardíaca, y fibrilación auricular.
- 25 5. El compuesto de la reivindicación 1 para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la restenosis es un resultado del tratamiento con un dispositivo medicinal.
- 30 6. El compuesto de la reivindicación 5 para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el dispositivo medicinal incluye una endoprótesis medicinal.
- 35 7. El compuesto de la reivindicación 1 para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la patología asociada con diabetes incluye al menos una de las siguientes: nefropatía diabética y retinopatía diabética.
- 40 8. El compuesto de la reivindicación 1 para usar de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende: administrar al animal al menos un agente antitrombótico.
- 45 9. El compuesto de la reivindicación 8 para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente antitrombótico se selecciona de un grupo que consiste en: clopidogrel bisulfato, estreptoquinasa, alteplasa, aprotinina, aspirina, y warfarina.
- 50 10. El compuesto de la reivindicación 1 para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico o sal farmacéuticamente aceptable de este administrado al animal está entre aproximadamente 1 mg/día y aproximadamente 500 mg/día.
- 55 11. El compuesto de la reivindicación 1 para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cantidad de ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico o sal farmacéuticamente aceptable de este administrado al animal está entre aproximadamente 0.01 mg/kg/día y aproximadamente 10 mg/kg/día.
12. El ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico o sal farmacéuticamente aceptable de este, en una forma de dosificación farmacéutica de liberación controlada, para usar para tratar en un animal una afección asociada con la agregación plaquetaria.
13. El compuesto de la reivindicación 12 para usar de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico o sal farmacéuticamente aceptable de este actúa como un antagonista de un receptor de 5-HT_{2A}.
14. El ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico o sal farmacéuticamente aceptable de este en una forma de dosificación farmacéutica de liberación controlada para usar para tratar en un animal un evento isquémico recurrente.

- 5
15. El compuesto de la reivindicación 14 para usar de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el evento isquémico recurrente se selecciona de un grupo que consiste en: infarto del miocardio y accidente cerebrovascular trombótico.
 16. El compuesto de la reivindicación 14 para usar de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el ácido 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-benzoico o sal farmacéuticamente aceptable de este actúa como un antagonista de un receptor de 5-HT_{2A}.