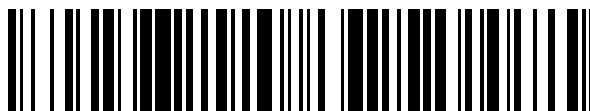


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 487 634**

51 Int. Cl.:

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 25/32 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2010 E 10836472 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 2467136**

54 Título: **Formulaciones de 4-metilpirazol**

30 Prioridad:

07.12.2009 US 267389 P

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

22.08.2014

73 Titular/es:

**RAPTOR THERAPEUTICS INC. (100.0%)
5 Hamilton Landing, Suite 160
Novato, CA 94949, US**

72 Inventor/es:

**DALEY, THOMAS E.;
POWELL, KATHY y
JARZEBINSKI, OLGA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 487 634 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).

DESCRIPCION

Formulaciones de 4-metilpirazol

1. Campo técnico.

5 La presente invención proporciona formulaciones de 4-metilpirazol (4-MP), estables en condiciones de almacenamiento de hasta aproximadamente 55 °C.

2. Antecedentes de la invención.

10 El 4-metilpirazol (también conocido como fomepizol o 4-MP) inhibe la alcohol deshidrogenasa (ADH), una enzima que oxida los alcoholes como parte de una ruta de eliminación metabólica en dos etapas en la que el etanol es oxidado por la ADH para dar acetaldehído, que a su vez es oxidado por la aldehído deshidrogenasa (ALDH) para dar ácido acético. La publicación de patente de los EE.UU. n° 2008/0021083 A1 describe de un modo general comprimidos y cápsulas que comprenden 4-metilpirazol. El 4-MP ha sido aprobado por la U. S. Food and Drug Administration para el tratamiento del envenenamiento por etilenglicol o metanol. Véase, p. ej., Scalley et al., *American Family Physician* 2002, 66, 807-812. Este uso aprobado del 4-MP requiere márgenes de dosis elevados, p. ej. una dosis inicial de 20 mg/kg de peso corporal, seguida por dosis adicionales de 15 mg/kg cada 12 horas, que se administran por vía intravenosa bajo la atención de un médico.

15 Se ha demostrado que la administración de dosis de 4-MP inferiores a 10 mg/kg es eficaz en el tratamiento de la intolerancia al etanol o de los síntomas de la acumulación de aldehído en sujetos con una actividad de ALDH reducida o ausente que han consumido alcohol.

20 El cumplimiento del paciente, p. ej. con respecto a la administración de dosis de 4-MP usado para tratar la intolerancia al etanol, podría mejorarse mediante el desarrollo de formulaciones de 4-MP adecuadas para la auto-administración, en particular por administración oral. Además, sería ventajoso tener disponibles formulaciones sólidas de 4-MP adecuadas para la administración a los sujetos. Las formulaciones sólidas son menos propensas a derrames y/o fugas que las formulaciones líquidas, son más fáciles de envasar, y son más fáciles de autoadministrar.

25 La preparación de formulaciones sólidas de 4-MP para la administración a sujetos, que se mantienen estables en condiciones de almacenamiento, ha demostrado ser difícil.

Así pues, se buscan formulaciones sólidas que comprenden 4-MP, opcionalmente en una forma de dosificación unitaria, que sean estables bajo las condiciones de almacenamiento.

3. Sumario de la invención.

30 Se proporcionan en este documento formulaciones que comprenden 4-metilpirazol (4-MP), o una forma salina del mismo, aceptable fisiológicamente, y un excipiente. En ciertas realizaciones, las formulaciones proporcionadas en la presente invención son estables al almacenamiento. Típicamente, las formulaciones proporcionadas en el presente documento son adecuadas para la administración oral.

35 De acuerdo con la invención, las formulaciones están en forma sólida a temperaturas de al menos 25 °C hasta aproximadamente 40 °C. En ciertas realizaciones, las formulaciones están en forma sólida a temperaturas de hasta aproximadamente 35 °C. En ciertas realizaciones, las formulaciones están en forma sólida a temperaturas de hasta aproximadamente 30 °C.

40 De acuerdo con la invención, el excipiente es un polietilenglicol que tiene un peso molecular medio ponderado total de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 10.000. En ciertas realizaciones, el excipiente es PEG 8000. En ciertas realizaciones, las formulaciones comprenden además uno o más excipientes adicionales. En ciertas realizaciones, el excipiente adicional es un agente tensioactivo. En ciertas realizaciones, el excipiente adicional se selecciona entre el grupo que consiste de Capryol 90® y Transcutol®.

De acuerdo con la invención, las formulaciones se proporcionan como una dosificación unitaria, en forma de cápsula que comprende gelatina dura.

45 En ciertas realizaciones, la dosis unitaria comprende aproximadamente 10 mg de 4-MP.

En ciertas realizaciones, la dosis unitaria comprende aproximadamente 100 mg de 4-MP.

50 En ciertas realizaciones, las formulaciones son física y/o químicamente estables durante 8 meses o más a temperatura ambiente y a humedades relativas de hasta aproximadamente 60% ± 5%. Por ejemplo, en ciertas realizaciones la formulación está en una forma de dosificación unitaria de una cápsula y no presenta deformación, rotura o fuga del contenido, y retención de al menos aproximadamente el 90% del contenido de la unidad farmacéutica activa (es decir, 4-MP) cuando se almacena a temperatura ambiente y a humedades relativas de hasta 60% ± 5% durante 8 meses o más.

En ciertas realizaciones, las formulaciones son adecuadas para administración oral a una persona.

En ciertas realizaciones, las cápsulas de gelatina dura mantienen su integridad física cuando se almacenan durante 8 meses o más a temperatura ambiente y humedades relativas de hasta aproximadamente 60% ± 5% durante 8 meses o más. En ciertas realizaciones, el excipiente en las cápsulas de gelatina dura es PEG 8000. En ciertas realizaciones el contenido de las cápsulas de gelatina dura está en forma sólida.

En otro aspecto, se proporciona el uso de 4-MP que comprende formulaciones de la invención para prevenir o mejorar un síntoma de intolerancia al etanol.

4. Terminología.

De un modo general, la nomenclatura utilizada en el presente texto y los procedimientos de laboratorio en química médica, bioquímica y farmacología que se describen en el presente documento es la nomenclatura bien conocida y empleada comúnmente en la técnica. A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente texto tienen generalmente el mismo significado que el que entiende comúnmente un profesional con una experiencia normal en la técnica a la que pertenece esta memoria descriptiva. En el caso de que haya una diversidad de definiciones para un término usado en el presente texto, prevalecen los de esta sección a menos que se indique otra cosa.

Como se usa en el presente texto, "aproximadamente" indica un margen de +/-10%. Por ejemplo, "aproximadamente 10 mg de 4-MP" significa un intervalo de 9,0 mg a 11,0 mg de 4-MP.

Como se usa en el presente texto, "intolerancia al etanol" se refiere a una condición en la que un sujeto experimenta un síntoma de acumulación de acetaldehído que acompaña el consumo de etanol. Los síntomas de la intolerancia al etanol, o la acumulación de acetaldehído, pueden incluir, pero sin limitarse a ellos, rubor, frecuencia cardiaca elevada, palpitaciones, hipotensión, náuseas, mareos, cefalea, vómitos, diarrea, molestia estomacal, ataxia, o confusión mental. Véase, p. ej., Ward et al, *Alcohol and Alcoholism* 1994, 29, 433-438.

Como se usa en el presente texto, "acumulación de acetaldehído" se refiere a la producción de acetaldehído en un sujeto que ha consumido etanol.

La expresión "cantidad eficaz" como se usa en el presente texto se refiere a la cantidad de 4-MP, o una sal del mismo fisiológicamente aceptable, que es suficiente para producir un efecto deseable o beneficioso cuando entra en contacto, p. ej., con una enzima alcohol deshidrogenasa, o, como otro ejemplo, cuando se administra a un sujeto. En ciertas realizaciones, la "cantidad eficaz" es, p. ej., la cantidad para prevenir, reducir o mejorar un síntoma asociado con la acumulación de acetaldehído en un sujeto que acompaña el consumo de etanol, o para reducir en un sujeto la probabilidad o el riesgo de una enfermedad o trastorno causado por el consumo de etanol.

Como se usa en el presente texto, el término "dosis" o "dosificación" se refiere a la cantidad de 4-MP que un sujeto toma o se administra de una vez. Como se usa en el presente texto, la expresión "dosis unitaria" o "unidad de dosificación" se refiere a una unidad físicamente discreta, tal como un comprimido o una cápsula, adecuada como dosificación unitaria para un sujeto. La unidad de dosificación comprende 4-MP asociado con al menos un excipiente. A título de ejemplo, una dosis de 100 mg de 4-MP se refiere a la cantidad de 4-MP que puede tomar un sujeto de una sola vez, en donde la dosis puede dividirse en dos unidades de dosificación de 50 mg, p. ej. dos cápsulas de 50 mg de 4-MP.

Como se define en el presente texto, cuando se especifica la masa de 4-MP, p. ej. "10 mg de 4-MP", esa cantidad se refiere a la masa equivalente de 4-MP en su forma de base libre. Así, p. ej. si se han de administrar 10 mg de 4-MP en una determinada forma de sal en una formulación descrita en el presente texto, un experto en la técnica puede hacer la conversión necesaria utilizando los pesos moleculares de la forma salina del 4-MP y de la forma de base libre del 4-MP para determinar la masa real de esa forma salina del 4-MP necesaria para obtener el peso equivalente de 10 mg de 4-MP en su forma de base libre. Como otro ejemplo, si se han de administrar 10 mg de 4-MP en una forma de base libre en una formulación descrita en el presente texto, entonces no es necesaria ninguna conversión.

La expresión "sal fisiológicamente aceptable" o "forma salina aceptable", como se usa en el presente texto, se refiere a las sales de adición de ácido, inorgánico y orgánico, relativamente no tóxicas de compuestos de la invención.

La expresión "temperatura ambiente", como se usa en el presente texto, se refiere a 25 °C ± 2 °C.

Típicamente, los experimentos que se describen en el presente texto se llevan a cabo a temperatura ambiente y a 60% ± 5% de humedad relativa, a menos que se indique otra cosa.

Como se usa en el presente texto, una "formulación estable" se refiere a una formulación que muestra estabilidad física y/o estabilidad química bajo las condiciones de almacenamiento. A menos que se indique otra cosa, las condiciones de almacenamiento se destinan a cubrir las condiciones en las que las formulaciones farmacéuticas se almacenan normalmente, y pueden incluir, p. ej., temperaturas de hasta aproximadamente 25°C; hasta

aproximadamente 26 °C; hasta aproximadamente 27 °C; hasta aproximadamente 28 °C; hasta aproximadamente 29 °C; hasta aproximadamente 30 °C; hasta aproximadamente 31 °C; hasta aproximadamente 32 °C; hasta aproximadamente 33 °C; hasta aproximadamente 34 °C; hasta aproximadamente 35 °C; hasta aproximadamente 36 °C; hasta aproximadamente 37 °C; hasta aproximadamente 39 °C, o hasta aproximadamente 40 °C; humedades relativas de hasta aproximadamente 10%; hasta aproximadamente 15%; hasta aproximadamente 20%; hasta aproximadamente 25%; hasta aproximadamente 30%; hasta aproximadamente el 35%; hasta aproximadamente 40%; hasta aproximadamente 45%; hasta aproximadamente 50%; hasta aproximadamente 55%; hasta aproximadamente 60%; hasta aproximadamente 65%; hasta aproximadamente 70%; hasta aproximadamente 75 %; hasta aproximadamente 80%; hasta aproximadamente 85%; hasta aproximadamente 90%; hasta aproximadamente 95%, o hasta aproximadamente 100%; y otras condiciones que se especifican.

Como se usa en la presente memoria, "estabilidad química" de una formulación se refiere a la estabilidad química de la unidad farmacéutica activa (es decir, 4-MP), en una forma de dosificación unitaria de la formulación, p. ej. un comprimido o una cápsula de la formulación. Típicamente, la estabilidad química se evalúa sometiendo a ensayo el contenido de la unidad farmacéutica activa en la formulación. Típicamente, una formulación químicamente estable es una que muestra la degradación o la pérdida de potencia limitadas del ingrediente farmacéutico activo, o que muestra la pérdida limitada de contenido de ingrediente farmacéutico activo, al almacenarlo. Las formulaciones típicas proporcionadas en el presente texto mantendrán al menos aproximadamente el 99%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 94%, al menos aproximadamente 93%, al menos aproximadamente 92%, al menos aproximadamente 91%, o al menos aproximadamente 90% de contenido de su ingrediente farmacéutico activo tras el almacenamiento durante 8 meses o más, a temperatura ambiente y a humedades relativas de hasta aproximadamente 60% ± 5%.

Como se usa en el presente texto, "estabilidad física" de una formulación se refiere a la integridad física de una forma de dosificación unitaria de la formulación, p. ej. un comprimido o una cápsula de la formulación. Típicamente, la estabilidad física se evalúa a través de una inspección visual del aspecto físico de la forma de dosificación unitaria. El aspecto físico de la forma de dosificación unitaria puede incluir características físicas tales como la forma, el color, la configuración, el olor, la textura de la superficie y la presencia o ausencia de defectos físicos, incluyendo la presencia o ausencia de roturas o desgarros en la forma de dosificación unitaria. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, una formulación físicamente estable es típicamente una en la cual la cápsula no muestra ninguna deformación, rotura o fuga de contenido de la cápsula. Las formulaciones típicas proporcionadas en la presente invención serán físicamente estables en el almacenamiento durante 8 meses o más a temperatura ambiente y a humedades relativas de hasta aproximadamente 60% ± 5%.

El término "sujeto" se refiere a animales tales como los mamíferos, incluyendo, pero sin limitarse a ellos, los primates (por ejemplo, seres humanos), monos, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, cerdos, ciervos, osos, ratas, ratones y similares. En realizaciones preferibles, el sujeto es un ser humano.

El término "síntoma" como se usa en el presente texto, se refiere a una condición física que indica una enfermedad o trastorno en particular (por ejemplo, *Longman Dictionary of Contemporary English*, 1995, tercera edición) detectable por el sujeto que sufre de una enfermedad o trastorno particular o detectable por una persona distinta del sujeto y sin la información verbal de dicho sujeto.

El término "tratar", "tratando" o "tratamiento", como se usa en el presente texto, se refiere a un método para aliviar o abolir una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes.

5. Descripción detallada de la invención.

Se proporcionan en la presente invención formulaciones estables al almacenamiento de 4-metilpirazol (4-MP) como se definen en las reivindicaciones. Las formulaciones están en una forma de dosificación unitaria adecuada para la administración oral a un ser humano. En ciertas realizaciones, las formulaciones están en forma sólida.

5.1 Formulaciones.

Las formulaciones de la invención comprenden 4-MP, o una forma salina fisiológicamente aceptable del mismo.

El 4-metilpirazol (4-MP, también conocido como fomepizol) está disponible comercialmente de proveedores de productos químicos, incluyendo, p. ej., Sigma Aldrich (St. Louis, MO), y también se puede sintetizar fácilmente en cantidades comercialmente viables de grado farmacéutico.

En ciertas realizaciones, la formulación comprende la base libre de 4-MP. En ciertas realizaciones, la formulación comprende una sal de 4-MP fisiológicamente aceptable, p. ej. una sal hidrocloreto de 4-MP.

Las formulaciones de la invención comprenden además un excipiente que es polietilenglicol que tiene un peso molecular medio ponderado total de 5.000 a 10.000.

En ciertas realizaciones, el excipiente es un líquido.

En ciertas realizaciones, el excipiente es un sólido.

5 En ciertas realizaciones, el excipiente es un sólido a temperaturas de hasta aproximadamente 25 °C; hasta aproximadamente 26 °C; hasta aproximadamente 27 °C; hasta aproximadamente 28 °C; hasta aproximadamente 29 °C; hasta aproximadamente 30 °C; hasta aproximadamente 31 °C; hasta aproximadamente 32 °C; hasta aproximadamente 33 °C; hasta aproximadamente 34 °C; hasta aproximadamente 35 °C; hasta aproximadamente 36 °C; hasta aproximadamente 37 °C; hasta aproximadamente 39 °C; o hasta aproximadamente 40 °C.

10 En ciertas realizaciones, el excipiente es un sólido a temperaturas de al menos 25 °C hasta aproximadamente 40 °C; de al menos 26 °C hasta aproximadamente 40 °C; de al menos 27 °C hasta aproximadamente 40 °C; de al menos 28 °C hasta aproximadamente 40 °C; de al menos 29 °C hasta aproximadamente 40 °C; de al menos 25 °C hasta aproximadamente 30 °C; de al menos 25 °C hasta aproximadamente 35 °C; de al menos 30 °C hasta aproximadamente 35 °C; de al menos 30 °C hasta aproximadamente 40 °C; o de al menos 35 °C hasta aproximadamente 40 °C.

Los polietilenglicoles se usan típicamente como excipientes en formulaciones farmacéuticas. Véase, p. ej. Remington's *The Science and Practice of Pharmacy*, 2005, 21ª ed.

15 El polietilenglicol puede comprender una cadena ramificada o una lineal.

20 El polietilenglicol puede tener un peso molecular medio ponderado total de aproximadamente 400 a aproximadamente 40.000; de aproximadamente 600 a aproximadamente 40.000; de aproximadamente 600 a aproximadamente 30.000; de aproximadamente 800 a aproximadamente 30.000; de aproximadamente 600 a aproximadamente 20.000; de aproximadamente 800 a aproximadamente 20.000; de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 20.000; de aproximadamente 1.500 a aproximadamente 20.000; de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 20.000; de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 10.000; de aproximadamente 4.000 a aproximadamente 20.000; de aproximadamente 4.000 a aproximadamente 10.000; de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 10.000; de aproximadamente 4000 a aproximadamente 9000; de aproximadamente 5000 a aproximadamente 9000; de aproximadamente 6000 a aproximadamente 9000; aproximadamente 6000; o aproximadamente 8.000.

30 Se conocen el polietilenglicol 400 (PEG 400), polietilenglicol 600 (PEG 600), polietilenglicol 800 (PEG 800), polietilenglicol 1000 (PEG 1000), polietilenglicol 1500 (PEG 1500), polietilenglicol 2000 (PEG 2000), polietilenglicol 3000 (PEG 3000), polietilenglicol 4000 (PEG 4000), polietilenglicol 6000 (PEG 6000), polietilenglicol 8000 (PEG 8000), polietilenglicol 9000 (PEG 9000), polietilenglicol 10.000 (PEG 10.000), polietilenglicol 20000 (PEG 20000), polietilenglicol 30.000 (PEG 30.000) y polietilenglicol 40.000 (PEG 40.000).

En ciertas realizaciones, el excipiente es un polietilenglicol de alto peso molecular, p. ej. polietilenglicol 8000 (PEG 8000).

Al contrario que otros excipientes, se encuentra que los polietilenglicoles de alto peso molecular son particularmente adecuados para las formulaciones descritas en el presente texto.

35 En ciertas realizaciones, el excipiente es PEG 6000 o PEG 8000.

En ciertas realizaciones, el excipiente es PEG 6000.

En ciertas realizaciones, el excipiente es PEG 8000.

40 Ciertos excipientes, como se demuestra en el presente texto, contribuyen a la estabilidad química y física de las formulaciones proporcionadas en el presente texto, incluyendo la mejora de la estabilidad química y física bajo las condiciones de almacenamiento. Sin pretender vincularse a ninguna teoría en particular, se cree que estos excipientes inducen una transición de fase en estado sólido en la formulación, en donde la fase sólida muestra una mejor estabilidad química y física en comparación con la fase líquida de la formulación.

En ciertas realizaciones, las formulaciones están en forma sólida.

45 En ciertas realizaciones, las formulaciones cuando están en forma sólida comprenden de aproximadamente 2% a aproximadamente 60% en peso/peso de 4-MP, o una forma salina del mismo aceptable fisiológicamente. En ciertas realizaciones, las formulaciones cuando están en forma sólida comprenden de aproximadamente 3% a aproximadamente 50% en peso/peso de 4-MP, o una forma salina del mismo aceptable fisiológicamente. En ciertas realizaciones, las formulaciones cuando están en forma sólida comprenden de aproximadamente 3% a aproximadamente 40% en peso/peso de 4-MP, o una forma salina del mismo aceptable fisiológicamente. En ciertas realizaciones, las formulaciones cuando están en forma sólida comprenden de aproximadamente 3% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 20%, de aproximadamente 15% a aproximadamente 30%, o de aproximadamente 25% a aproximadamente 50% en peso/peso de 4-MP, o una forma salina del mismo aceptable fisiológicamente.

- En ciertas realizaciones, las formulaciones están en forma sólida cuando se almacenan a temperaturas de hasta aproximadamente 40 °C y a humedades relativas de hasta aproximadamente 95% durante al menos 8 meses o más.
- 5 En ciertas realizaciones, las formulaciones están en forma sólida a temperaturas de hasta aproximadamente 25 °C; hasta aproximadamente 26 °C; hasta aproximadamente 27 °C; hasta aproximadamente 28 °C; hasta aproximadamente 29 °C; hasta aproximadamente 30 °C; hasta aproximadamente 31 °C; hasta aproximadamente 32 °C; hasta aproximadamente 33 °C; hasta aproximadamente 34 °C; hasta aproximadamente 35 °C; hasta aproximadamente 36 °C; hasta aproximadamente 37 °C; hasta aproximadamente 39 °C; o hasta aproximadamente 40 °C.
- 10 En ciertas realizaciones, las formulaciones están en forma sólida a temperaturas de al menos 25 °C hasta aproximadamente 40 °C; de al menos 26 °C hasta aproximadamente 40 °C; de al menos 27 °C hasta aproximadamente 40 °C; de al menos 28 °C hasta aproximadamente 40 °C; de al menos 29 °C hasta aproximadamente 40 °C; de al menos 25 °C hasta aproximadamente 30 °C; de al menos 25 °C hasta aproximadamente 35 °C; de al menos 30 °C hasta aproximadamente 35 °C; de al menos 30 °C hasta aproximadamente 40 °C; o de al menos 35 °C hasta aproximadamente 40 °C.
- 15 En ciertas realizaciones, las formulaciones están en forma sólida a temperaturas de hasta aproximadamente 40 °C; y a humedades relativas de hasta aproximadamente 10%; hasta aproximadamente 15%; hasta aproximadamente 20%; hasta aproximadamente 25%; hasta aproximadamente 30%; hasta aproximadamente 35%; hasta aproximadamente 40%; hasta aproximadamente 45%; hasta aproximadamente 50%; hasta aproximadamente 55%; hasta aproximadamente 60%; hasta aproximadamente 65%; hasta aproximadamente 70%; hasta aproximadamente 75%; hasta aproximadamente 80%; hasta aproximadamente 85%; hasta aproximadamente 90%; hasta aproximadamente 95%; o hasta aproximadamente 100%.
- 20 En ciertas realizaciones, las formulaciones están en forma sólida a temperaturas de al menos 25 °C hasta aproximadamente 40 °C; y a humedades relativas de aproximadamente 0% a aproximadamente 10%; de aproximadamente 10% a aproximadamente 20%; de aproximadamente 20% a aproximadamente 30%; de aproximadamente 30% a aproximadamente 40%; de aproximadamente 40% a aproximadamente 50%; de aproximadamente 50% a aproximadamente 60%; de aproximadamente 60% a aproximadamente 70%; de aproximadamente 70% a aproximadamente 80%; de aproximadamente 80% a aproximadamente 90%; o de aproximadamente 90% a aproximadamente 100%.
- 25 En ciertas realizaciones, las formulaciones están en forma sólida cuando se almacenan a temperatura ambiente durante 6 meses o más; 8 meses o más; 12 meses o más; 18 meses o más; 24 meses o más; o 36 meses o más. En ciertas realizaciones, las formulaciones están en forma sólida cuando se almacena a temperatura ambiente durante 8 meses o más.
- 30 En ciertas realizaciones, las formulaciones están en forma sólida cuando se almacenan a temperatura ambiente y a humedades relativas de hasta aproximadamente 60% ± 5% durante 6 meses o más; 8 meses o más; 12 meses o más; 18 meses o más; 24 meses o más; o 36 meses o más. En ciertas realizaciones, las formulaciones están en forma sólida cuando se almacenan a temperatura ambiente y a humedades relativas de hasta aproximadamente 60% ± 5% durante 8 meses o más.
- 35 En ciertas realizaciones, las formulaciones están en forma sólida cuando se almacenan a temperaturas de hasta aproximadamente 40 °C durante 6 meses o más; 8 meses o más; 12 meses o más; 18 meses o más; 24 meses o más; o 36 meses o más. En ciertas realizaciones, las formulaciones están en forma sólida cuando se almacenan a temperaturas de hasta aproximadamente 40 °C durante 8 meses o más.
- 40 En ciertas realizaciones, las formulaciones están en forma sólida cuando se almacenan a temperaturas de hasta aproximadamente 40 °C y a humedades relativas de hasta aproximadamente 60% ± 5% durante 6 meses o más; 8 meses o más; 12 meses o más; 18 meses o más; 24 meses o más; o 36 meses o más. En ciertas realizaciones, las formulaciones están en forma sólida cuando se almacenan a temperaturas de hasta aproximadamente 40 °C y a humedades relativas de hasta aproximadamente 60% ± 5% durante 8 meses o más.
- 45 En ciertas realizaciones, las formulaciones son físicamente y/o químicamente estables cuando se almacenan a temperaturas de hasta aproximadamente 40 °C y a humedades relativas de hasta aproximadamente 95% durante al menos 8 meses o más.
- 50 En ciertas realizaciones, las formulaciones son físicamente y/o químicamente estables cuando se almacenan a temperatura ambiente durante 6 meses o más; 8 meses o más; 12 meses o más; 18 meses o más; 24 meses o más; o 36 meses o más. En ciertas realizaciones, las formulaciones son físicamente y/o químicamente estables cuando se almacenan a temperatura ambiente durante 8 meses o más.
- 55 En ciertas realizaciones, las formulaciones son físicamente y/o químicamente estables cuando se almacenan a temperatura ambiente y a humedades relativas de hasta aproximadamente 60% ± 5% durante 6 meses o más; 8 meses o más; 12 meses o más; 18 meses o más; 24 meses o más; o 36 meses o más. En ciertas realizaciones, las

formulaciones son físicamente y/o químicamente estables cuando se almacenan a temperatura ambiente y a humedades relativas de hasta aproximadamente $60\% \pm 5\%$ durante 8 meses o más.

5 En ciertas realizaciones, las formulaciones son físicamente y/o químicamente estables cuando se almacenan a temperaturas de hasta aproximadamente $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 6 meses o más; 8 meses o más; 12 meses o más; 18 meses o más; 24 meses o más; o 36 meses o más. En ciertas realizaciones, las formulaciones son físicamente y/o químicamente estables cuando se almacenan a temperaturas de hasta aproximadamente $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 8 meses o más.

10 En ciertas realizaciones, las formulaciones son físicamente y/o químicamente estables cuando se almacenan a temperaturas de hasta aproximadamente $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y a humedades relativas de hasta aproximadamente $60\% \pm 5\%$ durante 6 meses o más; 8 meses o más; 12 meses o más; 18 meses o más; 24 meses o más; o 36 meses o más. En ciertas realizaciones, las formulaciones son físicamente y/o químicamente estables cuando se almacenan a temperaturas de hasta aproximadamente $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y a humedades relativas de hasta aproximadamente $60\% \pm 5\%$ durante 8 meses o más.

15 De acuerdo con la invención, las formulaciones se proporcionan en la forma de dosificación unitaria de una cápsula y son físicamente estables. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la cápsula no presenta ninguna deformación, rotura o fuga del contenido cuando se almacena a temperatura ambiente durante 6 meses o más; 8 meses o más; 12 meses o más; 18 meses o más; 24 meses o más; o 36 meses o más. En ciertas realizaciones, la cápsula no presenta ninguna deformación, rotura o fuga del contenido cuando se almacena a temperatura ambiente durante 8 meses o más.

20 En ciertas realizaciones, la cápsula no presenta ninguna deformación, rotura o fuga del contenido cuando se almacena a temperatura ambiente y a humedades relativas de hasta aproximadamente $60\% \pm 5\%$ durante 6 meses o más; 8 meses o más; 12 meses o más; 8 meses o más; 24 meses o más; o 36 meses o más. En ciertas realizaciones, la cápsula no presenta ninguna deformación, rotura, o fuga del contenido cuando se almacena a temperatura ambiente y a humedades relativas de hasta aproximadamente $60\% \pm 5\%$ durante 8 meses o más.

25 En ciertas realizaciones, la cápsula no presenta deformación, rotura o fuga del contenido cuando se almacena a temperaturas de hasta aproximadamente $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 6 meses o más; 8 meses o más; 12 meses o más; 18 meses o más; 24 meses o más; o 36 meses o más. En ciertas realizaciones, la cápsula muestra ninguna deformación, rotura o fuga del contenido cuando se almacena a hasta aproximadamente $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 8 meses o más.

30 En ciertas realizaciones, la cápsula no presenta ninguna deformación, rotura, o fuga del contenido cuando se almacena a temperaturas de hasta aproximadamente $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y a humedades relativas de hasta aproximadamente $60\% \pm 5\%$ durante 6 meses o más; 8 meses o más; 12 meses o más; 18 meses o más; 24 meses o más; o 36 meses o más. En ciertas realizaciones, la cápsula no presenta ninguna deformación, rotura, o fuga del contenido cuando se almacena a temperaturas de hasta aproximadamente $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y humedades relativas de hasta aproximadamente $60\% \pm 5\%$ durante 8 meses o más.

35 En ciertas realizaciones, las formulaciones se proporcionan en la forma de dosificación unitaria de una cápsula y son químicamente estables. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la cápsula mantiene el contenido de al menos aproximadamente 90% de 4-MP cuando se almacena a temperatura ambiente durante 6 meses o más; 8 meses o más; 12 meses o más; 18 meses o más; 24 meses o más; o 36 meses o más. En ciertas realizaciones, la cápsula retiene al menos aproximadamente 99%, al menos aproximadamente 8%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 94%, al menos aproximadamente 93%, al menos aproximadamente 92%, al menos aproximadamente 91%, o al menos aproximadamente 90% de contenido de 4-MP cuando se almacena a temperatura ambiente durante 8 meses o más.

40 En ciertas realizaciones, la cápsula mantiene al menos aproximadamente el 90% del contenido de 4-MP cuando se almacena a temperatura ambiente y a humedades relativas de hasta aproximadamente $60\% \pm 5\%$ durante 6 meses o más; 8 meses o más; 12 meses o más; 18 meses o más; 24 meses o más; o 36 meses o más. En ciertas realizaciones, la cápsula retiene al menos aproximadamente el 99%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 94%, al menos aproximadamente 93%, al menos aproximadamente 92%, al menos aproximadamente 91%, o al menos aproximadamente 90% del contenido de 4-MP cuando se almacena a temperatura ambiente y a humedades relativas de hasta aproximadamente $60\% \pm 5\%$ durante 8 meses o más.

45 En ciertas realizaciones, la cápsula mantiene al menos aproximadamente el 90% del contenido de 4-MP cuando se almacena a temperaturas de hasta aproximadamente $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 6 meses o más; 8 meses o más; 12 meses o más; 18 meses o más; 24 meses o más; o 36 meses o más. En ciertas realizaciones, la cápsula mantiene al menos aproximadamente el 99%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 94%, al menos aproximadamente 93%, al menos aproximadamente 92%, al menos aproximadamente 91%, o al menos aproximadamente 90% del contenido 4-MP cuando se almacena a temperaturas de hasta aproximadamente $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 8 meses o más.

- En ciertas realizaciones, la cápsula mantiene al menos aproximadamente 90% del contenido de 4-MP cuando se almacena a temperaturas de hasta aproximadamente 40 °C y a humedades relativas de hasta aproximadamente 60% ± 5% durante 6 meses o más; 8 meses o más; 12 meses o más; 18 meses o más; 24 meses o más; o 36 meses o más. En ciertas realizaciones, la cápsula mantiene al menos aproximadamente 99%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 94%, al menos aproximadamente 93%, al menos aproximadamente 92%, al menos aproximadamente 91%, o al menos aproximadamente 90% del contenido de 4-MP cuando se almacena a temperaturas de hasta aproximadamente 40 °C y a humedades relativas de hasta aproximadamente 60% ± 5% durante 8 meses o más.
- 15 Las formulaciones proporcionadas por la presente invención pueden comprender además uno o más excipientes adicionales. En ciertas realizaciones, el uno o más excipientes adicionales se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en aglutinantes, cargas, diluyentes, agentes de deslizamiento, lubricantes, agentes tensioactivos, agentes emulsionantes, desintegrantes, agentes de recubrimiento, sabores, colores, agentes edulcorantes, conservantes, absorbentes, y cualquier otro aditivo conocido por los expertos en la técnica.
- 15 Los aglutinantes adecuados pueden incluir, pero sin limitarse a ellos, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, polivinilpolipirrolidona, polietilenglicol, goma de tragacanto, gelatina, y similares.
- Las cargas y/o diluyentes adecuados pueden incluir, pero sin limitarse a ellos, lactosa, glucosa, sacarosa, manitol, sorbitol, carbonato de calcio, sulfato de calcio, fosfato de calcio, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol, almidón, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio, aluminato metasilicato de magnesio, y similares.
- 20 Los agentes de deslizamiento adecuados pueden incluir, pero sin limitarse a ellos, dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal, talco, carbonato de magnesio, y similares.
- Los lubricantes adecuados pueden incluir, pero sin limitarse a ellos, ácido esteárico; sales metálicas de ácido esteárico tales como estearato de calcio o estearato de magnesio; talco; sílice coloidal; ceras tales como cera de abejas; sulfatos tales como sulfato sódico; glicol; lauril sulfatos tales como lauril sulfato de sodio o lauril sulfato de magnesio; silicatos tales como anhídrido silícico o hidrato de silicato; y similares.
- 25 Los agentes tensioactivos adecuados pueden incluir, pero sin limitarse a ellos, agentes tensioactivos aniónicos tales como dodecilsulfato sódico; agentes tensioactivos catiónicos tales como bromuro de hexadecil trimetil amonio; agentes tensioactivos anfóteros tales como cocamidopropil betaína; agentes tensioactivos no iónicos tales como monocaprilato de propilenglicol (Capryol 90 ®) o dietilenglicol monoetil éter (Transcutol ®); y similares.
- Los agentes disgregantes adecuados pueden incluir, pero sin limitarse a ellos, derivados de celulosa tales como hidroxipropil celulosa de baja sustitución, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa cálcica o carboximetil celulosa sódica reticulada internamente; polivinilpirrolidona reticulada; y almidones/celulosas modificados químicamente tales como carboximetil almidón, carboximetil almidón sódico, almidón glicolato sódico, almidón pregelatinizado o croscarmelosa sódica; y similares.
- 35 Los recubrimientos adecuados pueden incluir, pero sin limitarse a ellos, hidroxi propilmetilcelulosa (HPMC), gelatina, y similares.
- Los agentes conservantes adecuados pueden incluir, pero sin limitarse a ellos, cisteína, metionina, ácido cítrico, citrato sódico, metilparabeno, propilparabeno, y similares.
- 40

5.2 Dosis unitarias.

De acuerdo con la invención, las formulaciones proporcionadas en el presente texto se proporcionan como una dosis unitaria.

- La dosis unitaria se puede producir usando cualquier método usado comúnmente bien conocido por un experto en la técnica. Los ejemplos de métodos adecuados incluyen los descritos, p. ej., en Ansel et al. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 6^a ed., 1995, Williams & Wilkins, Baltimore MD. Por ejemplo, las formas de dosificación unitarias proporcionadas en la presente invención se pueden preparar mezclando partículas de 4-MP, o una forma salina fisiológicamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes para formar una mezcla a granel. Cuando la mezcla a granel se agita suficientemente para hacerse homogénea, la composición se puede subdividir fácilmente en dosis unitarias, p. ej. comprimidos, píldoras, cápsulas, comprimidos de forma oblonga, y similares. En la unidad de dosificación, el 4-MP, o una forma salina fisiológicamente aceptable del mismo, se incluye en una cantidad eficaz suficiente para producir el efecto deseado, por ejemplo el efecto deseado de tratamiento de la intolerancia al etanol en el sujeto.
- 50

5.2.1. Formas de dosificación unitaria.

Como se describe en el presente texto, la dosis unitaria puede estar en forma de comprimido.

5 Los comprimidos pueden prepararse usando cualquier técnica de formación de comprimidos conocida por un experto en este campo. Por ejemplo, los comprimidos se pueden preparar por un método de compresión directa, en el que la mezcla a granel es transferida directamente a una máquina de compresión para hacer el prensado en forma de comprimido. También se pueden utilizar otros métodos convencionales tales como granulación por vía húmeda o la granulación en seco. Véase, p. ej. Ansel et al, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 1995, 6^a ed, Williams & Wilkins, Baltimore MD, pp.182-222.

De acuerdo con la invención, la dosis unitaria es en forma de una cápsula.

10 Las cápsulas pueden prepararse usando cualquier técnica para rellenar cápsulas conocida por un experto en este campo. Por ejemplo, se pueden preparar las cápsulas mediante transferencia de la mezcla a granel directamente a un rellenedor de cápsulas y una máquina de sellado, como se describe, p. ej., en las patentes de EE. UU. números 6.834.475 y 7.082.738. Véase también, p. ej., Ansel et al, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 1995, 6^a ed., Williams & Wilkins, Baltimore MD, pp.164-182.

15 Generalmente las cápsulas pueden estar compuestas de gelatina, gelatina plastificada, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), almidón o agar, o cualquier otro material conocido por un experto en la técnica.

De acuerdo con la invención, la cápsula comprende gelatina dura.

20 Se pueden añadir plastificantes al material de la cápsula para aumentar la flexibilidad y la resistencia y se pueden seleccionar entre glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, citrato de trietilo, citrato de acetil trietilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo, o mezclas de los mismos, o cualquier otro material o mezcla conocida por un experto en la técnica. El plastificante puede estar presente en una cantidad que se encuentra en el intervalo de 0,1% a 30% en peso de la cápsula.

25 Las cápsulas pueden hacerse de un tamaño capaz de contener la cantidad deseada de la formulación, típicamente hasta aproximadamente 0,50 ml de formulación. Preferiblemente, el tamaño de cualquier cápsula particular descrito en el presente texto corresponderá a un tamaño de cápsula convencional, p. ej. tamaño n^o 00, 0, 1, 2, 3, 4, 5, y similares. Véase, por ejemplo, Remington's *The Science and Practice of Pharmacy*, 2005, 21^a ed.

Los comprimidos y cápsulas pueden también estar recubiertos con un recubrimiento entérico, solo o además de otro recubrimiento. Véase, por ejemplo, Remington's *The Science and Practice of Pharmacy*, 2005, 21^a ed.

30 Los materiales adecuados para ser usados en el recubrimiento entérico incluyen hidroxipropil metilcelulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, copolímero de éster de ácido metacrílico y de ácido acrílico, o una mezcla de los mismos.

Los materiales adicionales adecuados para su uso en el recubrimiento entérico incluyen ftalatos entre los que se incluyen ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de hidroxietil celulosa, ftalato de hidroxipropil celulosa, ftalato de metilcelulosa, ftalato de etilcelulosa, y ftalato acetato de celulosa.

35 Los comprimidos y cápsulas se pueden recubrir adicionalmente con un recubrimiento de liberación controlada, que es compatible con los otros componentes del recubrimiento entérico. El recubrimiento de liberación controlada puede comprender un material hidrófobo de liberación controlada seleccionado entre una alquilcelulosa, un polímero acrílico, o mezclas de los mismos.

Los recubrimientos de liberación controlada también pueden incluir un plastificante tal como los que se describen en el presente texto.

40 5.2.2. Cantidades de 4-MP.

En ciertas realizaciones, las dosis unitarias proporcionadas en la presente invención comprenden diferentes cantidades de 4-MP.

45 En ciertas realizaciones, las dosis unitarias comprenden aproximadamente 0,05 mg; aproximadamente 0,1 mg; aproximadamente 0,5 mg; aproximadamente 1,0 mg; aproximadamente 1,5 mg; aproximadamente 2,0 mg; aproximadamente 2,5 mg; aproximadamente 3,0 mg; aproximadamente 3,5 mg; aproximadamente 4,0 mg; aproximadamente 4,5 mg; o aproximadamente 5,0 mg de 4-MP.

En ciertas realizaciones, las dosis unitarias comprenden aproximadamente 5,0 mg; aproximadamente 6,0 mg; aproximadamente 7,0 mg; aproximadamente 8,0 mg; aproximadamente 9,0 mg; aproximadamente 10,0 mg; aproximadamente 15,0 mg; aproximadamente 20,0 mg; o aproximadamente 50,0 mg de 4 MP.

50 En ciertas realizaciones, las dosis unitarias comprenden aproximadamente 50,0 mg; aproximadamente 60,0 mg; aproximadamente 70,0 mg; aproximadamente 80,0 mg; aproximadamente 90,0 mg; aproximadamente 100,0 mg; aproximadamente 150,0 mg; aproximadamente 200,0 mg; o aproximadamente 500,0 mg de 4 MP.

5 En ciertas realizaciones, las dosis unitarias comprenden de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5,0 mg; de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0 mg; aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5,0 mg; de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 mg; de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4,0 mg; de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 mg; de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 mg; de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 mg; de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 mg; de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 3,0 mg; de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 4,0 mg; o de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,0 mg de 4-MP.

10 En ciertas realizaciones, las dosis unitarias comprenden de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 50,0 mg; de aproximadamente 10,0 a aproximadamente 50,0 mg; de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,0 mg; de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 7,0 mg; de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 8,0 mg; de aproximadamente 8,0 a aproximadamente 9,0 mg; de aproximadamente 9,0 a aproximadamente 10,0 mg; de aproximadamente 10,0 a aproximadamente 15,0 mg; de aproximadamente 15,0 a aproximadamente 20,0 mg; o de aproximadamente 20,0 a aproximadamente 50,0 mg de 4-MP.

15 En ciertas realizaciones, las dosis unitarias comprenden de aproximadamente 50,0 a aproximadamente 500,0 mg; de aproximadamente 100,0 a aproximadamente 500,0 mg; de aproximadamente 50,0 a aproximadamente 60,0 mg; de aproximadamente 60,0 a aproximadamente 70,0 mg; de aproximadamente 70,0 a aproximadamente 80,0 mg; de aproximadamente 80,0 a aproximadamente 90,0 mg; de aproximadamente 90,0 a aproximadamente 100,0 mg; de aproximadamente 100,0 a aproximadamente 150,0 mg; de aproximadamente 150,0 a aproximadamente 200,0 mg; o de aproximadamente 200,0 a aproximadamente 500,0 mg de 4-MP.

20 5.3 Cápsulas de gelatina dura.

Se proporcionan en la presente invención cápsulas de gelatina dura que encapsulan 4-MP, o una forma salina fisiológicamente aceptable de las mismas, y un excipiente.

El excipiente en la cápsula es un polietilenglicol que tiene un peso molecular medio ponderado de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 10.000. En ciertas realizaciones, el excipiente en la cápsula es PEG 6000 o PEG 8000.

25 En ciertas realizaciones, la cápsula mantiene la integridad física cuando se almacena a temperaturas de hasta aproximadamente 55 °C durante al menos 8 meses o más. En ciertas realizaciones, la cápsula mantiene la integridad física cuando se almacena a temperaturas de hasta aproximadamente 40 °C y a humedades relativas de hasta aproximadamente 95% durante al menos 8 meses o más. En ciertas realizaciones, la cápsula mantiene la integridad física cuando se almacena a temperatura ambiente y a humedades relativas de hasta aproximadamente 60% ± 5% durante 8 meses o más.

30 En ciertas realizaciones, el contenido de la cápsula está en forma sólida. En ciertas realizaciones, el contenido de la cápsula están en forma sólida a temperaturas de hasta aproximadamente 40 °C y a humedades relativas de hasta aproximadamente 95% durante al menos 8 meses o más. En ciertas realizaciones, el contenido de la cápsula está en forma sólida a temperatura ambiente y a humedades relativas de hasta aproximadamente 60% ± 5% durante 8 meses o más.

35 5.4 Métodos de administración.

En otro aspecto se proporciona en la presente invención el uso de las formulaciones proporcionadas en el presente texto para prevenir o mejorar un síntoma de intolerancia al etanol.

40 Las formulaciones proporcionadas en el presente texto se pueden administrar de acuerdo con cualquier técnica conocida por un experto en la técnica. En realizaciones preferidas, el sujeto puede autoadministrarse la formulación para sí mismo. En realizaciones preferibles, la formulación se puede administrar por vía oral. Cuando se administra por vía oral, la formulación puede estar en una forma sólida. Cuando se administra por vía oral, las formulaciones también pueden estar en una forma de dosificación unitaria, como p. ej. en un comprimido, una cápsula y similares, según lo que proporciona el presente texto.

45 La formulación proporcionada se puede administrar sola o en combinación con otras sustancias o agentes activos. En algunas realizaciones, se administra una formulación y otros ingredientes, como se describe más adelante.

50 En ciertas realizaciones, la cantidad de 4-MP administrada en la formulación puede estar entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 5,0 mg/kg. En ciertas realizaciones, la cantidad de 4-MP administrada en la formulación puede estar entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 5,0 mg/kg. En ciertas realizaciones, la cantidad de 4-MP administrada en la formulación puede estar entre aproximadamente 1,0 mg/kg y aproximadamente 5,0 mg/kg. En ciertas realizaciones, la cantidad de 4-MP administrada en la formulación puede estar entre aproximadamente 0,05 mg/kg y 0,1 mg/kg. En ciertas realizaciones, la cantidad de 4-MP administrada en la formulación puede estar entre aproximadamente 0,1 mg/kg y 1,0 mg/kg. En ciertas realizaciones, la cantidad de 4-MP administrada en la formulación puede estar entre aproximadamente 1,0 mg/kg y 2,0 mg/kg. Como comprenderá un experto en la técnica, las cantidades de 4-MP que han de ser administradas en la formulación, como se describe en el presente texto, se basan en la masa corporal del sujeto, expresada en kilogramos. En algunas realizaciones,

se administran al sujeto 0,05 mg/kg, aproximadamente 0,1 mg/kg, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 1,0 mg/kg, aproximadamente 1,5 mg/kg, aproximadamente 2,0 mg/kg, aproximadamente 2,5 mg/kg, aproximadamente 3,0 mg/kg, aproximadamente 3,5 mg/kg, aproximadamente 4,0 mg/kg, aproximadamente 4,5 mg/kg, o aproximadamente 5,0 mg/kg de 4-MP en la formulación. En ciertas realizaciones, la cantidad de 4-MP administrada en la formulación puede estar en el intervalo entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 0,1 mg/kg; entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 1,0 mg/kg; o entre aproximadamente 1,0 mg/kg y aproximadamente 2,0 mg/kg.

En ciertas realizaciones, las formulaciones proporcionadas en la presente invención, cuando se administran a un sujeto, pueden ser eficaces para reducir o inhibir la actividad oxidante de etanol de la alcohol deshidrogenasa (ADH) en el sujeto.

En ciertas realizaciones, las formulaciones proporcionadas en la presente invención son adecuadas para la administración a sujetos que desean reducir o mejorar un síntoma de intolerancia al etanol o la acumulación de acetaldehído. En ciertas realizaciones, el sujeto tiene una actividad reducida o nula de aldehído deshidrogenasa subtipo 2 (ALDH2), como se describe en Goedde et al., *Hum. Genet.* 1992, 88, 344-346, y Xiao et al., *J. Clin. Invest.* 1995, 96, 2180-2186. Los síntomas de la intolerancia al etanol, o la acumulación de acetaldehído, pueden incluir, pero sin limitarse a ellos, rubor, frecuencia cardíaca elevada, palpitaciones, hipotensión, náuseas, mareos, dolor de cabeza, vómitos, diarrea, malestar de estómago, ataxia, o confusión mental. Véase, por ejemplo, Ward et al., *Alcohol and Alcoholism* 1994, 29, 433-438. En ciertas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

En ciertas realizaciones, la formulación se puede administrar antes de que el sujeto haya consumido etanol. En ciertas realizaciones, la formulación se puede administrar aproximadamente un minuto, aproximadamente quince minutos, o aproximadamente una hora, antes de que el sujeto consuma etanol. En ciertas realizaciones, la formulación puede administrarse por vía oral de aproximadamente dos horas a aproximadamente quince minutos antes de que el sujeto consuma etanol.

En ciertas realizaciones, la formulación se puede administrar coincidiendo con el consumo de etanol. En ciertas realizaciones, la formulación se puede administrar inmediatamente antes o después del consumo de etanol. En ciertas realizaciones, la formulación se puede administrar a un sujeto después de que el sujeto ha consumido etanol.

En ciertas realizaciones, la cantidad de 4-MP, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, administrada en la formulación puede ser eficaz para reducir la acumulación de acetaldehído en aproximadamente el 50% a aproximadamente 60% en un sujeto en comparación con el caso en que no se administra la formulación al sujeto. En ciertas realizaciones, la acumulación de acetaldehído máxima puede ser efectivamente eliminada o reducida en aproximadamente un 95%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 55%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 10%, o aproximadamente el 5%.

En ciertos aspectos, la presente invención proporciona métodos para la prevención de una enfermedad asociada con el uso prolongado de etanol en un sujeto. En general, las enfermedades asociadas con el uso prolongado de etanol incluyen, por ejemplo y sin limitación, la cirrosis hepática y el cáncer, p. ej. carcinoma hepatocelular, cáncer de boca, cáncer de estómago, y cáncer de esófago.

En ciertas realizaciones preferibles de los métodos proporcionados para la prevención de una enfermedad asociada con el uso prolongado de etanol en un sujeto, el 4-MP se administra antes del consumo de etanol por el sujeto. En algunas realizaciones, el 4-MP puede ser administrado dentro de aproximadamente dos horas antes de que el sujeto consuma etanol.

6. EJEMPLOS.

6.1 METODOS EXPERIMENTALES.

Esta sección describe los métodos experimentales usados para ensayar la estabilidad física y/o química de las formulaciones proporcionadas en la presente invención.

Todas las formulaciones estudiadas estaban en la forma de dosis unitaria de una cápsula.

El aspecto físico de las cápsulas se evaluó por inspección visual. Las cápsulas han de ser de color blanco opaco, intactas, sin fugas ni deformación.

El contenido de 4-MP en cada cápsula fue determinado mediante RP-HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución en fase inversa). El contenido de la cápsula fue solubilizado en la fase móvil (950 mL de agua/50 mL de acetonitrilo/2 mL de trietilamina) y se inyectó en una columna C₈ (150 x 4,6 mm) de 5 µm. La elución se monitorizó a 210 nm. El contenido de 4-MP en la cápsula se determinó comparando el área del pico de un patrón conocido. La pureza y la concentración de la solución estándar se consideraron en el cálculo.

La disolución de las cápsulas de 4-MP se evaluó utilizando agua filtrada como medio a 50 rpm. Se pone una cápsula en el medio de disolución y se tomaron muestras a los 10 minutos, 20 minutos y 30 minutos. Cada muestra se analizó utilizando las condiciones cromatográficas especificadas en la descripción del método de la prueba de ensayo.

- 5 Se analizaron las sustancias relacionadas utilizando un método de RP-HPLC usando una columna C₁₈ (150 x 4,6 mm) de 5 µm y una fase móvil compuesta de 4 g de sal sódica del ácido octanosulfónico/4,14 g de dihidrógeno ortofosfato sódico monohidrato/800 mL de agua/150 mL de metanol /50 mL de acetonitrilo, pH 3,0. La elución se monitorizó a 210 nm. El contenido de la cápsula se solubilizó en fase móvil y se inyectó en la columna además de los patrones de impurezas relacionados conocidos. Cualquier impureza ≥ 0,05% en el cromatograma de la muestra fue informada por en el tiempo de retención y el % de área del pico del área total de los picos.

10 El contenido de agua del producto farmacológico 4-MP se determinó utilizando un reactivo de Karl Fischer por la USP.

6.2 EFECTO DEL MATERIAL DE LA CÁPSULA SOBRE LA ESTABILIDAD DE LAS FORMULACIONES.

- 15 Este ejemplo demuestra el efecto del material de la cápsula sobre la estabilidad física y química de las formulaciones de 4-MP.

6.2.1. Cápsulas de HMPC: Estabilidad física.

- 20 Se ensayaron cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en relación con la compatibilidad con el ingrediente farmacéutico activo, 4-MP, y con ciertos excipientes. Se estudiaron dos excipientes en las cápsulas de HPMC; glicerina y Miglyol 812. La cápsula ensayada era una cápsula de HPMC Blanco Opaco de tamaño 3 suministrada por Qualicaps®. Las formulaciones n° 1 – n° 3 preparadas para este estudio se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Formulaciones para estudiar el efecto del material de la cápsula sobre la estabilidad física – Cápsulas de HPMC.

Ingredientes	Formulación n° 1 (mg/cáp.) [†]	Formulación n° 2 (mg/cáp.)	Formulación n° 3 (mg/cáp.)
Glicerina	140	--	--
Miglyol 812	--	140	--
4-MP	100	100	240
Peso del relleno	240	240	240

[†]mg/cap. = miligramos por cápsula

-- = No se añadió

- 25 Se pusieron las cápsulas rellenas en viales de vidrio claro sellados en una posición vertical a 40 °C y a temperatura ambiente para ensayar la estabilidad química y física. Las cápsulas no estaban unidas. Los viales fueron muestreados semanalmente para las pruebas de ensayo y se examinaron semanalmente en relación con el aspecto físico.

- 30 Las cápsulas de HMPC de las formulaciones n° 1 – n° 3 se deformaron y presentaron fugas después de una semana a temperatura ambiente. Sin embargo, las cápsulas rellenas con el placebo (solamente glicerina o Miglyol 812) estaban físicamente intactas después de una semana a 40 °C.

Este ejemplo demuestra que ciertas formulaciones encapsuladas en cápsulas de HPMC no son físicamente estables, y por tanto que la HPMC no es un material para cápsulas adecuado para 4-MP o para ciertas formulaciones de 4-MP.

- 35 6.2.2. Cápsulas de gelatina dura: estabilidad física.

Se ensayaron cápsulas de gelatina dura en relación con su compatibilidad con 4-MP y diversos excipientes. Se estudiaron dos excipientes en las cápsulas de gelatina dura: PEG 400 y Miglyol 812. La cápsula ensayada fue Cápsula de gelatina Blanco Opaco Tamaño 3, suministrada por Qualicaps ®. Las formulaciones n° 4 – n° 11 preparadas para este estudio se resumen en las Tablas 2 y 3.

- 40 Tabla 2: Formulaciones para el estudio del efecto del material de la cápsula sobre la estabilidad física - Cápsulas de gelatina dura (10 mg de 4-MP).

Ingredientes	Formulación nº 4 (mg/cáp.) [†]	Formulación nº 5 (mg/cáp.)	Formulación nº 6 (mg/cáp.)	Formulación nº 7 (mg/cáp.)
PEG 400	230	--	229,98	--
Miglyol 812	--	230	--	229,98
BHA*	--	--	0,024	0,024
4-MP	10	10	10	10
Peso del relleno	240	240	240	240

[†] mg/cáp. = miligramos por cápsula

-- = No añadido

* Se añadió como antioxidante Hidroxianisol butilado (BHA).

5 Tabla 3: Formulaciones para el estudio del efecto del material de la cápsula sobre la estabilidad física - Cápsulas de gelatina dura (100 mg de 4-MP).

Ingredientes	Formulación nº 8 (mg/cáp.) [†]	Formulación nº 9 (mg/cáp.)	Formulación nº 10 (mg/cáp.)	Formulación nº 11 (mg/cáp.)
PEG 400	140	--	139,98	--
Miglyol 812	--	140	--	139,98
BHA*	--	--	0,024	0,024
4-MP	100	100	100	100
Peso del relleno	240	240	240	240

[†] mg/cáp. = miligramos por cápsula

-- = No añadido

* Se añadió como antioxidante Hidroxianisol butilado (BHA).

10 Se pusieron cápsulas rellenas en viales de vidrio claro sellados en una posición vertical a 40 °C y 55 °C durante 1, 2 y 3 meses y a temperatura ambiente durante 3 y 6 meses para ensayar la estabilidad química y física. Las cápsulas se unieron con una solución de gelatina clara. Los viales fueron muestreados mensualmente para las pruebas del ensayo y fueron examinados mensualmente en relación con el aspecto físico.

Las cápsulas de gelatina dura de las formulaciones nº 4 – nº 11 no presentan ninguna deformación o fugas después de cinco días a 40 °C.

15 Este ejemplo demuestra que las formulaciones encapsuladas en cápsulas de gelatina dura son físicamente estables frente a las que están en cápsulas de HPMC. Estos resultados demuestran que las cápsulas de gelatina dura son adecuadas para una diversidad de formulaciones de 4 - MP, incluso cuando esas formulaciones se almacenan a temperaturas relativamente altas (por ejemplo, 55 °C).

6.2.3. Formulaciones en cápsulas de gelatina dura: Integridad de la cápsula.

20 La estabilidad química del contenido de la cápsula de la Formulación nº 9 (véase la Tabla 3) fue ensayada en diferentes condiciones de almacenamiento. La Tabla 4 muestra los resultados del ensayo para la Formulación nº 9 después de 1-2 semanas a temperatura ambiente, 40 °C y 55 °C. Los resultados del ensayo se proporcionan como la cantidad de 4-MP por cápsula (mg/cáp) y el porcentaje de 4-MP restante (% del contenido de la etiqueta), bajo las condiciones de ensayo especificadas, basándose en una formulación de relleno original de 100 mg de 4 MP.

25 De acuerdo con la Tabla 4, el contenido de la cápsula de la Formulación nº 9 mantiene al menos el 97,1% de la cantidad de 4-MP después de dos semanas a temperatura ambiente, y 95,7% de la cantidad de 4-MP después de dos semanas a 40 °C. Incluso a la temperatura relativamente elevada de 55 °C, la Formulación nº 9 mantiene el 91,6% de la cantidad de 4-MP después de dos semanas.

Tabla 4: Estabilidad química de la Formulación - Resultados del ensayo para Cápsulas de gelatina dura.

n° de Formulación	Resultados del ensayo		Condiciones del ensayo
	mg/cáp [†]	% contenido de la etiqueta	
Formulación n° 9	96,12	96,1	1 semana a t. amb.
Formulación n° 9	97,04	97,0	1 semana a 40 °C
Formulación n° 9	93,97	94,0	1 semana a 55 °C
Formulación n° 9	97,13	97,1	2 semanas a t. amb.
Formulación n° 9	95,70	95,7	2 semanas a 40 °C
Formulación n° 9	91,64	91,6	2 semanas a 55 °C

† mg/cáp = miligramo por cápsula

Este ejemplo demuestra que las cápsulas de gelatina dura son particularmente adecuadas para las formulaciones proporcionadas en la presente invención, preservando la integridad de la cápsula y protegiendo el contenido de la cápsula de la degradación y de la fuga incluso a la temperatura relativamente elevada de 55 °C.

5 6.3 EFECTO DEL EXCIPIENTE SOBRE LA ESTABILIDAD DE LAS FORMULACIONES.

Este ejemplo ilustra el efecto del excipiente sobre las estabilidades físicas y químicas de las formulaciones proporcionadas en el presente texto.

6.3.1. Excipientes ensayados.

10 Se ensayó el efecto del excipiente sobre la estabilidad física y química de la formulación en la cápsula de gelatina dura. La cápsula ensayada fue una cápsula de gelatina Blanco Opaco Tamaño 3, suministrada por Qualicaps ®. Las Formulaciones n° 12 – n° 17 preparadas para este estudio se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5: Formulaciones para el estudio del efecto del excipiente sobre la estabilidad física y química.

Ingredientes	Formulación n° 12 (mg/cáp) [†]	Formulación n° 13 (mg/cáp)	Formulación n° 14 (mg/cáp)	Formulación n° 15 (mg/cáp)	Formulación n° 16 (mg/cáp)	Formulación n° 17 (mg/cáp)
PEG 400	238,4	148,4	--	--	--	--
Miglyol 812	--	--	260	170	--	--
PEG 8000	--	--	--	--	260	170
4-MP	10	100	10	100	10	100
Povide K-30 (3%)	8,1	8,1	--	--	--	--
Agua	13,5	13,5	--	--	--	--
Peso de relleno	270	270	270	270	270	270

[†]mg/cáp. = miligramos por cápsula

-- = No añadido

15 Se pusieron las cápsulas rellenas en viales de vidrio claro selladas en posición vertical a 40 °C durante 1, 2 y 3 meses y a temperatura ambiente durante 3 y 8 meses para ensayar la estabilidad química y física. Las cápsulas se unieron con una solución de gelatina clara. Los viales fueron muestreados mensualmente para las pruebas de ensayo y fueron examinados mensualmente en relación con su aspecto físico.

6.3.2. Efecto del excipiente: Estabilidad física.

20 El efecto del excipiente sobre la estabilidad física de las formulaciones n° 12 – n° 17 (véase la Tabla 5) se muestra en la Tabla 6. El uso de PEG 400 como excipiente (Formulaciones n° 12 y n° 13) tuvo como resultado cápsulas frágiles propensas a fugas y roturas después de tres meses a temperatura ambiente, y que se fusionaban después de 8 meses a temperatura ambiente. De modo similar, el uso de Miglyol 812 como excipiente (formulaciones n° 14 y

n° 15) produjo cápsulas que presentaban fugas después de tres meses a temperatura ambiente, y que se fusionaban después de 8 meses a temperatura ambiente. El PEG 8000 como excipiente (formulaciones n° 16 y n° 17) tuvo como resultado cápsulas intactas que eran conformes con el aspecto deseado después de 8 meses a temperatura ambiente.

5 Tabla 6: Efecto del excipiente sobre la estabilidad física.

Formulación	Condiciones	Observaciones
Formulación n° 12	3 meses a t. amb. y 40 °C; 8 meses a t. amb.	cápsulas con fugas y rotura (3 meses); se fusionan las cápsulas (8 meses)
Formulación n° 13	3 meses a t. amb. y 40 °C; 8 meses a t. amb.	cápsulas con fugas y rotura (3 meses); se fusionan las cápsulas (8 meses)
Formulación n° 14	3 meses a t. amb. y 40 °C; 8 meses a t. amb.	cápsulas con fugas y rotura (3 meses); se fusionan las cápsulas (8 meses)
Formulación n° 15	3 meses a t. amb. y 40 °C; 8 meses a t. amb.	cápsulas con fugas y rotura (3 meses); se fusionan las cápsulas (8 meses)
Formulación n° 16	8 meses a t. amb.	cápsulas intactas y conformes con el aspecto deseado
Formulación n° 17	8 meses a t. amb.	cápsulas intactas y conformes con el aspecto deseado

Este ejemplo demuestra que las formulaciones que comprenden el excipiente PEG 8000 en una cápsula de gelatina dura son físicamente estables cuando se almacenan a temperatura ambiente durante 8 meses o más.

6.3.3. Formulaciones que comprenden PEG 8000: Estabilidad química.

10 El contenido de las cápsulas de las formulaciones n° 16 y n° 17, que incluían el excipiente PEG 8000 (véase la Tabla 5), fue ensayado en relación con su estabilidad química.

15 Las Tablas 7 y 8 muestran los resultados del ensayo en el tiempo cero (t = 0) y después de 8 meses a temperatura ambiente para las formulaciones n° 16 (10 mg de 4-MP) y n° 17 (100 mg de 4-MP), respectivamente. Los resultados del ensayo se proporcionan como la cantidad de 4-MP por cápsula (mg/cáp) y el porcentaje de 4-MP que queda (% del contenido de la etiqueta) bajo las condiciones de ensayo especificadas, sobre la base de una formulación de relleno original del 10 o 100 mg de 4-MP.

Tabla 7: Estabilidad química - Resultados del ensayo para la Formulación n° 16.

	Tiempo 0	8 meses a temp. amb.
% contenido de la etiqueta del ensayo	100,7%	93,3%
Disolución		
10 min	35%	35%
20 min	81%	75%
30 min	94%	94%
Sustancias relacionadas	Sin picos mencionables	Sin picos mencionables
Informe ≥ 0,05%		
Contenido de agua	No realizado	0,89%

Tabla 8: Estabilidad química - Resultados del ensayo para la Formulación n° 17.

	Tiempo 0	8 meses temp. amb.
% contenido de la etiqueta del ensayo	102,4%	94,3%
Disolución		

ES 2 487 634 T3

10 min	87%	845%
20 min	100%	100%
30 min	100%	100%
Sustancias relacionadas Informe $\geq 0,05\%$	Sin picos mencionables	Sin picos mencionables
Contenido de agua	No realizado	4,4%

De acuerdo con las Tablas 7 y 8, el contenido de la cápsula de las formulaciones n° 16 y n° 17 mantuvo al menos el 93,3% y el 94,3% de la cantidad de 4-MP, respectivamente, sin picos de sustancias relacionadas mencionables, después del almacenamiento durante 8 meses a temperatura ambiente, lo que indica una degradación del 4-MP limitada o nula.

- 5 Además, de acuerdo a las Tablas 7 y 8, no hay cambio apreciable en los perfiles de disolución de las formulaciones n° 16 y n° 17 después del almacenamiento durante 8 meses a temperatura ambiente.

- 10 Este ejemplo demuestra que las formulaciones de 4-MP que comprenden el excipiente PEG 8000 en una cápsula de gelatina dura son químicamente estables, mostrando poca o ninguna degradación del 4-MP, una pérdida limitada de contenido de 4-MP, y ningún cambio apreciable en el perfil de disolución, cuando se almacena a temperatura ambiente durante 8 meses o más.

REIVINDICACIONES

- 1 Una formulación proporcionada como una dosis unitaria en forma de una cápsula que comprende gelatina dura, en donde la formulación comprende:
- (a) 4-metilpirazol, o una forma salina fisiológicamente aceptable del mismo; y
- 5 (b) un excipiente,
- en donde el excipiente es un polietilenglicol que tiene un peso molecular medio ponderado total de 5.000 a 10.000.
2. La formulación según la reivindicación 1ª, en donde la formulación está en forma sólida a temperaturas de al menos 25 °C hasta aproximadamente 40 °C.
- 10 3. La formulación según la reivindicación 1ª, en donde la formulación está en forma sólida a temperaturas de hasta aproximadamente 35 °C; o en donde la formulación está en forma sólida a temperaturas de hasta aproximadamente 30 °C.
4. La formulación según la reivindicación 1ª, en donde el excipiente es PEG 8000.
5. La formulación según la reivindicación 1ª, en donde la formulación comprende además uno o más excipientes adicionales.
- 15 6. La formulación según la reivindicación 5ª, en donde el excipiente adicional es un agente tensioactivo; o en donde el excipiente adicional se elige entre el grupo que consiste en monocaprilato de propilenglicol (Capryol 90®) y dietilenglicol monoetil éter (Transcutol ®).
7. La formulación según la reivindicación 1ª, en donde la dosis unitaria comprende aproximadamente 10 mg de 4-metilpirazol; o en donde la dosis unitaria comprende aproximadamente 100 mg de 4-metilpirazol.
- 20 8. La formulación según la reivindicación 7ª, en donde la formulación es físicamente estable durante 8 meses o más a temperatura ambiente y a humedades relativas de hasta aproximadamente 60% ± 5%; o en donde la formulación es químicamente estable durante 8 meses o más a temperatura ambiente y a humedades relativas de hasta aproximadamente 60% ± 5%.
- 25 9. La formulación según la reivindicación 1ª, en donde la cápsula mantiene la integridad física cuando se almacena durante 8 meses o más a temperatura ambiente y a humedades relativas de hasta aproximadamente 60% ± 5%.
10. La formulación según la reivindicación 9ª, en donde el contenido de la cápsula está en forma sólida.
11. La formulación según la reivindicación 1ª, en donde la formulación es adecuada para administración oral a un ser humano.
- 30 12. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 11ª, para ser usada en un método para prevenir o mejorar un síntoma de intolerancia al etanol.