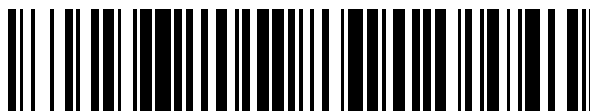


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 031**

51 Int. Cl.:

C07D 267/18 (2006.01)

A61K 31/554 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2010 E 10841599 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 2519101**

54 Título: **Conjugados de aminoácidos de la quetiapina, proceso para la elaboración y sus usos**

30 Prioridad:

31.12.2009 US 291576 P

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

13.10.2015

73 Titular/es:

**KEMPHARM, INC. (100.0%)
7 Hawkeye Dr., Suite 103
North Liberty, IA 52317, US**

72 Inventor/es:

**MICKLE, TRAVIS;
GUENTHER, SVEN y
BERA, SANJIB**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 548 031 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

Conjugados de aminoácidos de la quetiapina, proceso para la elaboración y sus usos

5 Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica prioridad otorgada a y en beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos núm. de serie 61/291.576, presentado el 31 de diciembre de 2009.

10 Antecedentes de la invención

15 La quetiapina se ha utilizado en el tratamiento de enfermedades mentales graves en aproximadamente 70 países, incluidos los Estados Unidos, Canadá, la mayoría de los países de Europa occidental y Japón. La quetiapina es un derivado de la dibenzotiazepina con un perfil de unión al receptor relativamente amplio. Tiene la principal afinidad por los receptores serotoninérgicos cerebrales (5-HT_{2A}), histaminérgicos (H1), y dopaminérgicos D₁ y D₂, afinidad moderada a receptores adrenérgicos α_1 y α_2 , y una afinidad menor a receptores muscarinérgicos M1; esto demuestra una selectividad sustancial para el sistema límbico. Este perfil de afección por el receptor con relativamente mayor afinidad por el receptor 5-HT_{2A} en comparación con el receptor D₂ se considera que es, al menos en parte responsable de las características antipsicóticas y la baja incidencia de efectos secundarios extrapiramidales de quetiapina.

20 La eficacia de la quetiapina en la reducción de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia se demostró en varios ensayos clínicos con comparadores controlados con placebo. Se demostró además la eficacia robusta de la quetiapina en el tratamiento de los síntomas cognitivos, ansioso-depresivo, y agresivos en la esquizofrenia. Se demostró además la eficacia y tolerancia de la quetiapina en el tratamiento de episodios maníacos moderados a severos, y en el tratamiento de jóvenes con trastornos de conducta o negativismo desafiante, y en el tratamiento de la población geriátrica con demencia. Los datos indican que quetiapina es eficaz además en el tratamiento de los síntomas depresivos bipolares sin aumentar el riesgo de desencadenar episodios maníacos, y en el tratamiento del trastorno de la personalidad límite. En comparación con otros antipsicóticos atípicos, la quetiapina tiene un perfil favorable de efectos secundarios.

25 En los ensayos clínicos, sólo se observaron pequeñas prolongaciones insignificantes del intervalo QT. Las complicaciones del aumento de peso y efectos secundarios metabólicos de nueva aparición ocupan un terreno medio entre los nuevos antipsicóticos. Como resultado de su eficacia y perfil de tolerancia, la quetiapina se ha establecido bien en el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos.

30 Recientemente, sin embargo, además de una gran variabilidad interindividual y aumento de peso, reportes aparecidos en el tratamiento de la diabetes emergente (TED), se asociaron con la administración crónica de quetiapina. Además, la dosis terapéutica de la quetiapina es relativamente alta, obligando a la producción de composiciones farmacéuticas con concentraciones relativamente altas del ingrediente activo (hasta el 60 %). La elaboración de tabletas de una alta concentración del ingrediente farmacéutico activo (API) se dificulta, particularmente debido a las malas propiedades de las tabletas del API.

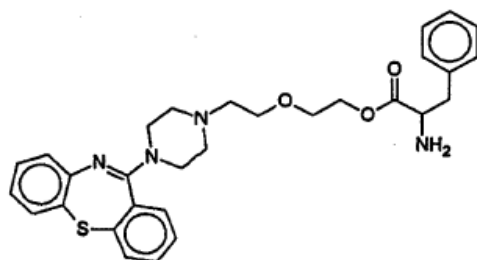
35 Por lo tanto, una alternativa ventajosa puede ser mejorar la biodisponibilidad del fármaco, que conduce a una formulación mejorada que puede reducir la dosis terapéutica necesaria total y/o reducir los efectos secundarios tales como TED y/o aumento de peso, y evitar la necesidad de la administración repetida. Esta formulación podría ayudar a mantener el régimen de adherencia de cualquier otra forma en los pacientes psiquiátricos renuentes.

40 WO 2008/050341 se refiere a compuestos activos del SNC que tienen actividad anti-dopaminérgica y la capacidad de modular la actividad del receptor NMDA del glutamato. Particularmente, se describen los compuestos en donde una porción activa L del SNC se acopla a un modulador del receptor NMDA del glutamato V a través de un enlazador M.

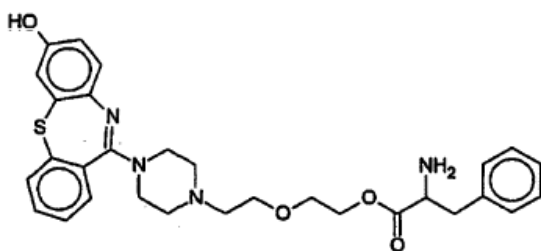
Resumen de la invención

45 La invención proporciona una composición que comprende un conjugado de 2-(2-(4-(dibenzo[b, f][1,4]tiazepin-11-il)piperazin-1-il)etoxi)etanol (quetiapina) y 7-hidroxi-quetiapina y fenilalanina, o una sal de este, en donde la fenilalanina se esterifica a través de su grupo carboxilo en un grupo hidroxilo de la quetiapina o 7-hidroxi-quetiapina. En una modalidad, el conjugado es 2-(2-(4-(dibenzo[b, f][1,4]tiazepin-11-il)piperazin-1-il)etoxi)etil L-fenilalanina, 2-(2-(4-(dibenzo[b, f][b,4]tiazepin-11-il)piperazin-1-il)etoxi)etil D-fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables. En una modalidad, el conjugado se represente por cualquier una de las estructuras de las fórmulas V y VI:

60



(V),



(VI)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

30 En una modalidad, la sal del conjugado es una sal de clorhidrato, una sal de bromhidrato, una sal de hidroyoduro, un sulfato, un fosfato, una sal de ácido orgánico, un nitrato, un benzoato o una mezcla de estos, en donde la sal de ácido orgánico es preferentemente una sal de mesilato, una sal de besilato, una sal tosilato, una sal de oxalato, una sal de fumarato, una sal de triflato, una sal de citrato, una sal de malato, o una sal de tartrato. En una modalidad, la composición se formula para la administración oral o la administración de supositorio, en donde la composición

35 formulada para la administración oral es preferentemente una tableta, cápsula, comprimido, píldora, trocisco, pastilla, solución líquida, suspensión, elixir, o una capa fina oral (OTF). En una modalidad, el conjugado o la sal del este, se presenta en una cantidad de entre aproximadamente 1 mg y 2000 mg por dosis unitaria, preferentemente en una cantidad de entre aproximadamente 150 y 800 mg por dosis unitaria, preferentemente en una cantidad de entre aproximadamente 300 y 600 mg por dosis unitaria, preferentemente en una cantidad de dosis entre aproximadamente

40 350 y 400 mg por dosis unitaria.

La invención proporciona además la composición de la invención para uso en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico. En una modalidad, el trastorno psiquiátrico se selecciona entre el grupo que consiste de esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés post-traumático, síndrome de las piernas inquietas, autismo, alcoholismo, depresión, insomnio y síndrome de Tourette.

45

La invención proporciona además un método para aumentar la biodisponibilidad relativa de quetiapina o 7-hidroxi-quetiapina que comprende la etapa de conjugar la quetiapina o la 7-hidroxi-quetiapina con la fenilalanina, en donde la fenilalanina se esterifica a través de su grupo carboxilo en un grupo hidroxilo de la quetiapina o del 7-hidroxi-quetiapina.

50

La invención proporciona además un conjugado de quetiapina o del 7-hidroxi-quetiapina y fenilalanina, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la fenilalanina se esterifica a través de su grupo carboxilo en un grupo hidroxilo de la quetiapina o 7-hidroxi-quetiapina, para uso en un método para tratar un trastorno psiquiátrico que requiere la unión de receptor(es) de dopamina, receptor(es) de la serotonina, o ambos en un sujeto.

55

La invención proporciona además un conjugado de quetiapina o de 7-hidroxi-quetiapina y fenilalanina, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la fenilalanina se esterifica a través de su grupo carboxilo en un grupo hidroxilo de la quetiapina o 7-hidroxi-quetiapina, para uso en un método para tratar la esquizofrenia o trastorno bipolar en un sujeto.

60

En una modalidad de la composición de la invención, el método de la invención, o el conjugado o sal farmacéuticamente aceptable de este de la invención, el conjugado se diseña para la ruptura in vivo de la quetiapina o 7-hidroxi-quetiapina y fenilalanina.

5 En una modalidad, la composición de la invención se formula para la administración oral o rectal en donde el conjugado de quetiapina o 7-hidroxi-quetiapina y fenilalanina, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o su combinación se presenta en la composición en una cantidad de aproximadamente 1-2000 mg/dosis basado en el peso equimolar de la quetiapina no conjugada, o 7-hidroxi-quetiapina no conjugada. La administración oral se lleva a cabo en ciertas modalidades usando una tableta, cápsula, comprimido, píldora, trocisco, pastilla, una solución líquida, una suspensión, elixir, o una capa fina oral (OTF).

10 La conjugación de quetiapina o 7-hidroxi-quetiapina (7-OH-QTP) y un aminoácido puede comprender las etapas de: en presencia de una base tal como 4-metilmorfolina (NMM), 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), que se une a un aminoácido con la amina-protegida de la quetiapina o 7-hidroxi-quetiapina, mediante el cual la porción amina se protege con *tert*-butiloxicarbonilo (Boc) en una modalidad; seguido por la desprotección de la porción aminoacídica con la amina-protegida, sola o ya sea secuencialmente o simultáneamente con la desprotección de la cadena lateral del aminoácido que se puede proteger, de ese modo también, conjugar la quetiapina o 7-hidroxi-quetiapina y un aminoácido.

15 En una modalidad, la invención proporciona un método para aumentar la biodisponibilidad relativa de la quetiapina o 7-OH-QTP, que comprende la etapa de conjugar la quetiapina o 7-OH-QTP a la fenilalanina, en donde la fenilalanina se esterifica a través de su grupo carboxilo en un grupo hidroxilo de la quetiapina o 7-OH-QTP, modulando de ese modo la hidrofobicidad, solubilidad, mejorando la absorción, alterando las rutas metabólicas o su combinación, resultando en ciertas modalidades, en una mayor C_{max} y/o AUC y/o valores de T_{max} más largos o similares producidos por la quetiapina no conjugada cuando se administra en dosis equimolares. La biodisponibilidad aumentada puede también resultar en: la variabilidad interindividual reducida en las concentraciones plasmáticas; disminución del número y/o cantidad de metabolitos activos, inactivos, tóxicos o no tóxicos; y aumentar el número y/o cantidad de metabolitos activos producidos por la quetiapina o el 7-OH-QTP no conjugados.

20 En una modalidad, el tratamiento de un trastorno psiquiátrico que requiere la unión de receptor(es) de dopamina, receptor(es) de la serotonina, o receptor(es) de histamina o una combinación de estos en un sujeto tal como un ser humano o mamífero, comprende la etapa de administrar al sujeto por vía oral o rectal una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de aproximadamente 1 a 2000 mg/dosis basada en el peso equimolar de API no conjugado del conjugado de quetiapina o 7-hidroxi-quetiapina, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

30 Un conjugado de quetiapina o 7-hidroxi-quetiapina y fenilalanina, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la fenilalanina se esterifica a través de su grupo carboxilo en un grupo hidroxilo de la quetiapina o 7-hidroxi-quetiapina, se puede usar en un método para reducir el aumento de peso resultante de la administración crónica o aguda de la quetiapina en un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto por vía oral o rectal una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de aproximadamente 1-2000 mg/dosis basado en el peso equimolar del API no conjugado del conjugado o de una sal farmacéuticamente aceptable de este tal como una sal de fosfato, modulando de ese modo los niveles de leptina y/o grelina en el sujeto y reduciendo, disminuyendo y/o inhibiendo el aumento de peso en el sujeto.

35 Un conjugado de quetiapina o 7-hidroxi-quetiapina y fenilalanina, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la fenilalanina se esterifica a través de su grupo carboxilo en un grupo hidroxilo de la quetiapina o 7-hidroxi-quetiapina, se puede usar en un método para reducir el aumento de peso resultante de la administración crónica o aguda de la quetiapina en un sujeto, que comprende la etapa de administración por vía oral o rectal al sujeto de una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de aproximadamente 1-2000 mg/dosis basado en el peso equimolar del API no conjugado del conjugado o una sal farmacéuticamente aceptable de este tal como una sal de fosfato, alterando de ese modo el metabolismo de quetiapina y/o 7-hidroxi-quetiapina lo que resulta en la unión reducida a receptores de histamina.

40 Breve descripción de las figuras

45 La invención se comprenderá mejor a partir de una lectura de la siguiente descripción detallada tomada junto con las figuras y ejemplos proporcionados en la presente. Las modalidades no incluidas en las reivindicaciones se dan solamente con fines ilustrativos designadores de referencia similares se usan para designar similares elementos o hallazgos.

50 La Figura 1 muestra la estructura general de aminoácidos estándar;
 La Figura 2 muestra la estructura general de los aminoácidos no estándar;
 La Figura 3 muestra los aminoácidos sintéticos;
 60 La Figura 4 muestra el perfil PK oral de la quetiapina liberada de la valina-quetiapina en comparación con una dosis equimolar de diclorhidrato de quetiapina en ratas;
 La Figura 5 muestra los perfiles PK orales de quetiapina liberada de la β -alanina-quetiapina, fenilalanina-quetiapina y lisina-quetiapina en comparación con una dosis equimolar de diclorhidrato de quetiapina en ratas;

La Figura 6 muestra los perfiles PK orales de quetiapina liberada de la tirosina-quetiapina, leucina-quetiapina y aspartato-quetiapina en comparación con una dosis equimolar de diclorhidrato de quetiapina en ratas;

La Figura 7 muestra un esquema del proceso de la síntesis del conjugado valina-quetiapina;

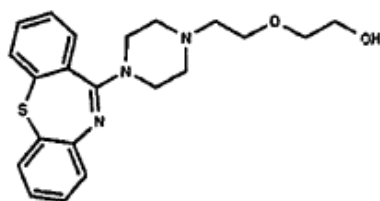
La Figura 8 muestra modalidades de conjugados de valina; y

La Figura 9 muestra modalidades de conjugados de fenilalanina.

Descripción detallada de la invención

Se describen en la presente invención composiciones de conjugado de quetiapina, su síntesis y uso. Se describen además conjugados de quetiapina con aminoácidos estándar, no estándar o sintéticos, sus síntesis y usos en composiciones terapéuticas para el tratamiento de trastornos psiquiátricos.

Quetiapina:



(QTP)

es un antipsicótico atípico en la subclase de los antipsicóticos receptor-específico multi-acción (MARTA). La quetiapina presenta actividad *antagonista* en los receptores de la dopamina D₂ y D₁, receptor de la serotonina 5-HT₂, receptores adrenérgicos α₁ y α₂ y receptor de la histamina H₁. Aunque la modulación de los receptores de dopamina y serotonina se cree sean responsables de la actividad terapéutica de la quetiapina, su afinidad por los receptores de la histamina y adrenérgicos puede ser la causa de algunos de sus efectos secundarios, particularmente sus efectos somnolientos y hipotensores.

La quetiapina está actualmente aprobada para las siguientes indicaciones:

- El tratamiento agudo y crónico de la esquizofrenia.
- Los episodios agudos depresivos asociados con el trastorno bipolar.
- Episodios maníacos o mixtos agudos asociados con el trastorno bipolar I como monoterapia y como una terapia adicional al litio o divalproex.
- El tratamiento crónico del trastorno bipolar I como una terapia adicional al litio o divalproex.

La quetiapina mostró además una eficacia aceptable en algunas indicaciones no aprobadas que incluyen el trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, síndrome de piernas inquietas, autismo, alcoholismo, depresión y síndrome de Tourette. Se ha usado como sedante para los pacientes con trastornos del sueño o ansiedad.

Las composiciones que comprenden los profármacos descritos en la presente pueden administrarse para el tratamiento de la esquizofrenia o trastorno bipolar o para cualquier afección que puede requerir el bloqueo de receptores de dopamina o serotonina.

El término "profármaco", como se utiliza en la presente, se refiere a un precursor metabólico de un compuesto de la quetiapina conjugada descrito en la presente invención, que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto pero *in vivo* se convierte en un compuesto activo. El término "metabolito activo", se refiere a un producto metabólico de quetiapina que es farmacéuticamente y/o farmacológicamente beneficioso y/o eficaz. Los profármacos y metabolitos activos se pueden determinar usando técnicas conocidas en la técnica. Los profármacos y metabolitos activos de un compuesto se pueden identificar usando técnicas de rutina conocidas en la técnica. En particular, el término "metabolito activo" se refiere a un producto metabólico de la quetiapina que es eficaz para aliviar, tratar o prevenir la esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, síndrome de piernas inquietas, autismo, alcoholismo, depresión, insomnio o síndrome de Tourette.

Los profármacos son frecuentemente útiles porque, en algunas modalidades, pueden ser más fáciles de administrar o procesar que el fármaco madre. Éstos pueden, por ejemplo, ser biodisponibles por administración oral mientras que el fármaco madre no. El profármaco puede tener también solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el fármaco madre. Un ejemplo de un profármaco puede ser un aminoácido unido en un grupo hidroxilo primario donde el

aminoácido se metaboliza para revelar la porción activa. Después de la administración *in vivo*, un profármaco se puede convertir en la forma química, farmacéutica o terapéuticamente más activa del compuesto. Un profármaco se puede metabolizar enzimáticamente con una o más etapas o procesos en la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto. Para producir un profármaco, un compuesto farmacéuticamente activo se modifica tal que el compuesto activo se regenerará después de la administración *in vivo*. En ciertas modalidades, el profármaco se diseña para alterar el metabolismo o las características de transporte de un fármaco, para enmascarar los efectos secundarios o toxicidad, para mejorar el sabor de un fármaco o para alterar otras características o propiedades de un fármaco en otras modalidades discretas. En virtud del conocimiento de los procesos farmacodinámicos y el metabolismo del fármaco *in vivo*, los expertos en la técnica, una vez que se conoce un compuesto farmacéuticamente activo, pueden diseñar profármacos del compuesto.

El término "metabolito activo" se refiere también a un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando el compuesto se metaboliza. El término "metabolizado", se refiere en una modalidad a la suma de los procesos (que incluyen, pero no se limitan a, reacciones hidrolíticas y reacciones catalizadas por enzimas, tales como, reacciones de oxidación, reacciones de-esterificación y/o reacciones proteolíticas) en los que una sustancia particular se cambia por un organismo. Así, las enzimas pueden producir alteraciones estructurales específicas a un compuesto. El citocromo P450 cataliza una variedad de reacciones oxidativas y reductoras, mientras que algunas isoformas, tales como CYP3A4 se involucran en la de-esterificación. Más información sobre el metabolismo puede obtenerse de *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9na Edición, McGraw-Hill (1996). Los metabolitos de los compuestos descritos en la presente se pueden identificar ya sea mediante la administración de compuestos a un huésped en condiciones que permitan la determinación de la actividad por el metabolito y análisis de muestras de tejido del huésped, o mediante la incubación de compuestos con células hepáticas *in vitro* y análisis de los compuestos resultantes. Ambos métodos son bien conocidos en la técnica. Un compuesto puede ser metabolizado a metabolitos farmacológicamente activos.

Los aminoácidos conjugados con quetiapina o su metabolito y/o derivado activo pueden crear profármacos de éster que pueden liberar el antipsicótico activo. Los profármacos descritos en la presente invención alteran la farmacología y/o el metabolismo de la quetiapina, su metabolito y/o derivado activo. Como resultado; mediante la elección de aminoácidos adecuados, se incrementa la biodisponibilidad de quetiapina. El perfil de efectos secundarios y la variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas del activo se pueden mejorar.

Los profármacos de quetiapina, su metabolito y/o derivado activo se pueden sintetizar mediante conjugación química de aminoácidos con quetiapina, su metabolito y/o derivado activo. El enlace químico entre las dos porciones se establece mediante la reacción del hidroxilo primario funcional de quetiapina, su metabolito y/o derivado activo o electrones no-unidos con el grupo carboxilo de los aminoácidos, creando de ese modo un conjugado de éster.

Como consecuencia, se describe en la presente una composición para tratar un trastorno psiquiátrico en un sujeto, que comprende un conjugado de 2-(2-(4-(dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)piperazin-1-il)etoxi)etanol (quetiapina), su metabolito y/o derivado activo y un aminoácido, una sal de este, un derivado de este o su combinación.

Todos los aminoácidos tienen una estructura de núcleo que contiene un grupo amino, un grupo carboxilo y una cadena lateral distintiva. El átomo de carbono unido al grupo carboxilo se llama carbono α . En los aminoácidos alfa tanto el grupo amino como carboxilo están unidos al carbono α . En los aminoácidos con una cadena lateral de carbono unido al carbono α , los carbonos están etiquetados en el orden de α , β , γ , δ , ϵ , etc. Aminoácidos con el grupo amino unido a un carbono que no sea el carbono α son, respectivamente, llamados aminoácidos beta, aminoácidos-gamma, aminoácidos-delta y así sucesivamente. Los aminoácidos pueden ser o bien isómeros D o L. Los compuestos descritos en la presente se pueden obtener por conjugación de quetiapina con isómeros de aminoácidos L y/o D que incluyen pero no se limitan a α -, β -, γ -, δ -, ϵ -aminoácidos, aminoácidos estándar, aminoácidos no-estándar, aminoácidos naturales y sintéticos (antinatural/ no-natural).

Dependiendo de la cadena lateral de los aminoácidos conjugados con quetiapina, o su metabolito activo, el profármaco formado puede ser un ácido neutral, o libre, base libre o formas farmacéuticamente aceptables de sales aniónicas o catiónicas o mezclas de sales con alguna relación entre los componentes positivos y negativos. Estas formas de sales incluyen, pero no se limitan a: acetato, L-aspartato, besilato, bicarbonato, carbonato, D-cansilato, L-cansilato, citrato, edisilato, formato, fumarato, gluconato, bromhidrato/bromuro, clorhidrato/cloruro, D-lactato, L-lactato, D,L-lactato, D,L-malato, L-malato, mesilato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, bisulfato, D-tartrato, L-tartrato, D,L tartrato, meso-tartrato, benzoato, gluceptato, D-glucuronato, hibenzato, isetionato, malonato, metilsulfato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, estearato, tosilato, tiocianato, acefilinato, aceturato, aminosalicilato, ascorbato, borato, butirato, canforato, canfocarbonato, decanoato, hexanoato, colato, cipionato, dicloroacetato, edentato, sulfato de etilo, furato, fusidato, galactarato (mucato), galacturonato, galato, gentisato, glutamato, glutamato, glutarato, glicerofosfato, heptanoato (enantato), hidroxibenzoato, hipurato, fenilpropionato, yoduro, xinafoato, lactobionato, laurato, maleato, mandelato, metanosulfonato, miristato, napadisilato, oleato, oxalato, palmitato, picrato, pivalato, propionato, pirofosfato, salicilato, salicilsulfato, sulfosalicilato, tanato, tereftalato, tiosalicilato, tribrofenato, valerato, valproato, adipato, 4-acetamidobenzoato, cansilato, octanoato, estolato, esilato, glicolato, tiocianato, y undecilenato. Una composición para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico en un sujeto, que comprende un conjugado de ácido 2-(2-(4-

(dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)piperazin-1-il)etoxi)etanol (quetiapina), su metabolito y/o derivado activo; y un aminoácido puede estar en la forma de una sal de fosfato.

5 En las composiciones y métodos descritos en la presente invención, los profármacos sintetizados se diseñan para la descomposición enzimática o *de cualquier otra forma in vivo* en quetiapina, sus metabolitos activos y/o derivados y los respectivos aminoácidos o sus metabolitos. Preferentemente, los aminoácidos de la presente tecnología son Generalmente considerados como seguros (GRAS) o no tóxicos a concentraciones liberadas en la circulación sistémica.

10 Los aminoácidos usados en las composiciones y métodos descritos en la presente, se pueden clasificar ampliamente en una de las siguientes categorías: aminoácidos estándar (proteínogénicos); aminoácidos no estándar; y aminoácidos sintéticos (anti-naturales/no naturales).

Aminoácidos estándar

15 Los aminoácidos estándar o aminoácidos proteínogénicos incluyen, pero no se limitan a los 22 aminoácidos conocidos en la actualidad que componen las unidades monoméricas de las proteínas y están codificados en el código genético estándar. Los aminoácidos estándar incluyen alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, pirrolisina, selenocisteína, serina, treonina, triptófano, tirosina y valina. Estos aminoácidos tienen la estructura general mostrada en la Figura 1, donde R

20 representa la cadena lateral en el carbono- α . Las composiciones descritas en la presente invención, que se usan en los métodos descritos en la presente pueden comprender la quetiapina o sus metabolitos antipsicótico-activos, conjugada con un aminoácido estándar, en donde el aminoácido estándar es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, pirrolisina, selenocisteína, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina, sus derivados y sales farmacéuticamente

25 aceptables. Como consecuencia, el aminoácido conjugado con quetiapina, o su metabolito activo, usado en las composiciones y métodos descritos en la presente, puede ser un aminoácido alifático o aromático en donde el aminoácido alifático es glicina, leucina, isoleucina, prolina, valina, metionina o alanina y/o, en otra modalidad el aminoácido aromático es histidina, fenilalanina, triptófano o tirosina.

30 Aminoácidos no-estándar

Los aminoácidos no estándar se pueden encontrar en proteínas creadas por modificaciones químicas de aminoácidos estándar ya incorporados en las proteínas. Este grupo también incluye aminoácidos que no se encuentran en las proteínas, pero que todavía están presentes en los organismos vivos. Los aminoácidos no estándar se producen

35 principalmente como intermedios en las rutas metabólicas de los aminoácidos estándar y no se codifican por el código genético estándar. Los ejemplos de aminoácidos no estándar incluyen, pero no se limitan a ornitina, homoarginina, citrulina, homocitrulina, homoserina, teanina, ácido γ -aminobutírico, sarcosina, cartinina, ácido 2-aminoadípico, ácido pantoténico, taurina, hipotaurina, lantionina, tiocisteína, cistationina, homocisteína, β -aminoácidos tales como β -alanina, ácido β -aminoisobutírico, β -leucina, β -lisina, β -arginina, β -tirosina, β -fenilalanina, isoserina, ácido β -glutámico, β -

40 tirosina, β -dopa (3,4-dihidroxi-L-fenilalanina), aminoácidos α , α -disustituídos tales como ácido 2-aminoisobutírico, isovalina, di-n-etilglicina, *N*-metil ácidos tales como *N*-metil-alanina, L-abrina, hidroxi-aminoácidos tales como 4-hidroxiprolina, 5-hidroxilisina, 3-hidroxileucina, 4-hidroxi-isoleucina, 5-hidroxi-L-triptófano, aminoácidos cíclicos tales como 1-aminociclopropil-1-carboxílico, ácido azetidina-2-carboxílico y ácido piperídico (Figura 2).

45 Las composiciones descritas en la presente invención, que se usan en los métodos descritos, pueden comprender la quetiapina o sus metabolitos antipsicóticos-activos, conjugada a un aminoácido no estándar, en donde el aminoácido no estándar es ornitina, homoarginina, citrulina, homocitrulina, homoserina, teanina, ácido γ -aminobutírico, sarcosina, cartinina, ácido 2-aminoadípico, ácido pantoténico, taurina, hipotaurina, lantionina, tiocisteína, cistationina, homocisteína, β -aminoácidos tales como β -alanina, ácido β aminoisobutírico, β -leucina, β -lisina, β -arginina, β -tirosina, β -

50 fenilalanina, isoserina, ácido β -glutámico, β -tirosina, β -dopa (3,4-dihidroxi-L-fenilalanina), aminoácidos α , α -disustituídos tales como ácido 2-aminoisobutírico, isovalina, di-n-etilglicina, *N*-metil ácidos tales como *N*-metil-alanina, L-abrina, hidroxi-aminoácidos tales como 4-hidroxiprolina, 5-hidroxilisina, 3-hidroxileucina, 4-hidroxi-isoleucina, 5-hidroxi-L-triptófano, aminoácidos cíclicos tales como ácido 1-aminociclopropil-1-carboxílico, ácido azetidina-2-carboxílico o ácido piperídico, sus derivados y sales farmacéuticamente aceptables.

55 Aminoácidos sintéticos

Aminoácidos sintéticos no se originan en la naturaleza y se preparan sintéticamente. Los aminoácidos sintéticos incluyen, pero no se limitan a alilglicina, ciclohexilglicina, *N*-(4-hidroxifenil)glicina, éster *N*-(cloroacetil)glicina, 2-(trifluorometil)-fenilalanina, 4-(hidroximetil)-fenilalanina, 4-amino-fenilalanina, 2-clorofenilglicina, ácido 3-guanidino propiónico, 3,4-dehidro-prolina, ácido 2,3-diaminobenzoico, ácido 2-amino-3-clorobenzoico, ácido 2-amino-5-fluorobenzoico, alo-isoleucina, *terc*-leucina, 3-fenilserina, isoserina, ácido 3-aminopentanoico, ácido 2-amino-

60 octanodioico, 4-cloro- β -fenilalanina, β -homoprolina, β -homoalanina, ácido 3-amino-3-(3-metoxifenil)propiónico, *N*-

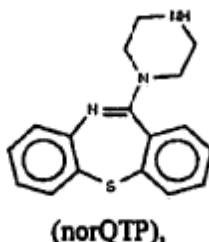
isobutilil-cisteína, 3-amino-tirosina, 5-metil-triptófano, ácido 2,3-diaminopropiónico, ácido 5-aminovalérico, y ácido 4-(dimetilamino)cinámico (Figura 3).

5 Las composiciones descritas en la presente invención, que se usan en los métodos descritos, pueden comprender la quetiapina o sus metabolitos-antipsicóticos activos, conjugada con un aminoácido sintético, en donde el aminoácido sintético es alilglicina, ciclohexilglicina, *N*-(4-hidroxifenil)glicina, éster *N*-(cloroacetil)glicina, 2-(trifluorometil)-fenilalanina, 4-(hidroximetil)fenilalanina, 4-amino-fenilalanina, 2-clorofenilglicina, ácido 3-guanidino propiónico, 3,4-dehidro-prolina, ácido 2,3-diaminobenzoico, ácido 2-amino-3-clorobenzoico, ácido 2-amino-5-fluorobenzoico, alo-isoleucina, *terc*-leucina, 10 3-fenilserina, isoserina, ácido 3-aminopentanoico, ácido 2-amino-octanodioico, 4-cloro-β-fenilalanina, β-homoprolina, β-homoalanina, ácido 3-amino-3-(3-metoxifenil)propiónico, *N*-isobutilil-cisteína, 3-amino-tirosina, 5-metil-triptófano, ácido 2,3-diaminopropiónico, ácido 5-aminovalérico, o ácido 4-(dimetilamino)cinámico, sus derivados o sales farmacéuticamente aceptables y sus combinaciones.

15 Cualquiera de los aminoácidos antes mencionados; aminoácidos estándar (proteínogénicos); aminoácidos no-estándar; y aminoácidos sintéticos (antinaturales/no naturales) se pueden usar ya sea solos o en conjunto con las composiciones y métodos descritos en la presente invención. Como consecuencia, se describe en la presente invención una composición para tratar un trastorno psiquiátrico en un sujeto, que comprende un conjugado de 2-(2-(4-(dibenzo[b, f][1,4]tiazepin-11-il)piperazin-1-il)etoxi)etanol (quetiapina), su metabolito y/o derivado activo y su combinación; y un aminoácido estándar, un aminoácido no estándar, o un aminoácido sintético; una sal de este, un derivado de este o su 20 combinación.

El aminoácido conjugado con quetiapina, su metabolito y/o derivado activo y su combinación, usado en las composiciones y métodos descritos en la presente invención, puede ser un aminoácido alifático, tal como glicina. Los aminoácidos alifáticos usados en las composiciones y métodos descritos en la presente pueden ser leucina, isoleucina, 25 valina, prolina, metionina o alanina.

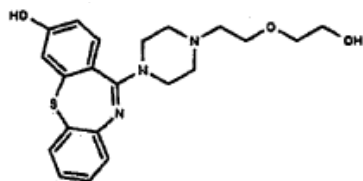
Un ejemplo de un metabolito activo de la quetiapina es *N*-desalquil-quetiapina (norQTP, 4-(dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)piperazina):



40 un importante metabolito activo de plasma humano de quetiapina, que demostró *in-vitro* actividad antagonista sobre múltiples receptores de neurotransmisores del cerebro y particularmente en el transportador serotoninérgico (5-HT_{2A}), noradrenérgico (α₁-adrenoreceptor) y el noradrenérgico, teniendo así una influencia positiva en el estado de ánimo. Del mismo modo, *N*-desalquil-quetiapina tiene una alta afinidad para el receptor de histamina H₁ y afinidades moderadas para el transportador de recaptación de la norepinefrina (NET), los receptores de la serotonina 5-HT_{1A}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT₇, el receptor α_{1B}-adrenérgico, y los receptores M₁, M₃, y M₅ muscarínicos. *N*-desalquil-quetiapina tiene aproximadamente 100-veces mayor avidez para la inhibición del NET humano que la propia quetiapina. Adicionalmente, *N*-desalquil-quetiapina es 10 veces más potente y más eficaz que la quetiapina en el receptor 5-HT_{1A}. *N*-desalquil-quetiapina es un antagonista en los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-M_{2C}, α_{1A}, α_{1D}, α_{2A}, α_{2C}, H₁, M₁, M₃, y M₅, con una 45 afinidad moderada para el transportador inhibidor de la recaptación de norepinefrina (NET) y agonismo parcial de 5-HT_{1A}, lo que indica unos efectos antidepresivos significativos. Las composiciones descritas en la presente invención, que pueden usarse en los métodos descritos en la presente pueden comprender la *N*-desalquil-quetiapina, conjugada con un aminoácido estándar, no estándar o sintético, sin la presencia de quetiapina.

55 Un ejemplo de un metabolito activo de quetiapina es el 7-hidroxi-quetiapina (2-(2-(4-(7-hidroxidibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)piperazina-1-il)etoxi)etanol):

60



(7-OH-QTP),

5

10

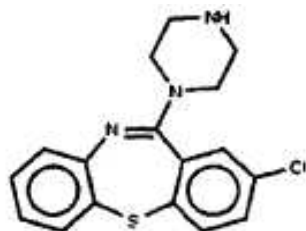
15 otro metabolito activo de plasma humano de quetiapina con actividad intrínseca de receptor. 7-hidroxi-quetiapina se mostró que ocupa los receptores de dopamina D₂ y serotonina 5-HT₂. Las composiciones descritas en la presente invención, que pueden usarse en los métodos descritos en la presente pueden comprender la 7-hidroxi-quetiapina, conjugada con un aminoácido estándar, no estándar o sintético, sin la presencia de quetiapina.

20 El término "derivado" se refiere a que tiene un sustituyente unido a la quetiapina, o su metabolito activo, tales como derivados halogenados, derivados de éter, derivados de ácidos, derivados de amida, derivados de éster y similares. Los métodos para preparar derivados tal como derivados de éter pueden comprender el acoplamiento de los alcoholes correspondientes. El término "derivado" se refiere además a un compuesto químico relacionado estructuralmente a la quetiapina o sus metabolitos activos y es terapéuticamente derivable de ella. El término "derivado activo" se refiere a un derivado como se define en la presente, que es responsable de un efecto biológico deseado. Como consecuencia, un derivado activo de la quetiapina puede tener una actividad antipsicótica, o una actividad antidepresiva.

25

Un ejemplo de un derivado activo de la quetiapina es 2-cloro-*N*-desalquil-quetiapina (2-cloro-11-(piperazin-1-il)dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina);

30



(2-Cl-norQTP),

35

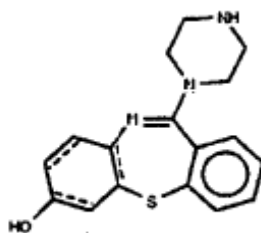
40

45 un derivado de norQTP, que, debido a su estructura similar al antidepresivo conocido amoxapina (vendido como ASENDIN, ASENDIS, DEFANYL, DEMOLOX, MOXADIL), se cree que posee actividad similar a un inhibidor de la recaptación de la norepinefrina y/o como un agonista 5-HT parcial. Las composiciones descritas en la presente invención, que se pueden usar en los métodos descritos en la presente pueden comprender 2-cloro-*N*-desalquil-quetiapina, conjugado con un aminoácido estándar, no-estándar o sintético y/o su sal farmacéuticamente aceptable, sin la presencia de quetiapina.

50

Un ejemplo de un derivado activo de quetiapina es el 4-(7-hidroxidibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-il)piperazina, 7-hidroxi-*N*-desalquil-quetiapina (7-OH-norQTP);

55



(7-OH-norQTP)

60

5 un derivado de norQTP, que, debido a su estructura similar al conocido metabolito activo de quetiapina, 7-hidroxi-quetiapina, se cree que posee actividad similar. Las composiciones descritas en la presente invención, que se pueden usar en los métodos descritos en la presente pueden comprender 7-hidroxi-*N*-desalquil-quetiapina, conjugado con un aminoácido estándar, no-estándar o sintético y/o su sal farmacéuticamente aceptable, sin la presencia de quetiapina.

10 Un conjugado en donde el aminoácido es valina es 2-(2-(4-(dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)piperazin-1-il)etoxi)etil L-valina, 2-(2-(4-(dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)piperazin-1-il)etoxi)etil D-valina, 2-(2-(4-(7-hidroxidibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)piperazin-1-il)etoxi)etil L-valina, 2-(2-(4-(7-hidroxidibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)piperazin-1-il)etoxi)etil D-valina, (*R*)-2-amino-1-(4-(dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)piperazin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, (*S*)-2-amino-1-(4-(dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)piperazin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, (*R*)-2-amino-1-(4-(7-hidroxidibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)piperazin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, (*S*)-2-amino-1-(4-(7-hidroxidibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)piperazin-1-il)-3-metilbutan-1-ona; su derivado, sal farmacéuticamente aceptable o su combinación.

15 Un conjugado en donde el aminoácido es fenilalanina es 2-(2-(4-(dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)piperazin-1-il)etoxi)etil L-fenilalanina, 2-(2-(4-(dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)piperazin-1-il)etoxi)etil D-fenilalanina, 2-(2-(4-(7-hidroxidibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)piperazin-1-il)etoxi)etil L-fenilalanina, 2-(2-(4-(7-hidroxidibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)piperazin-1-il)etoxi)etil D-fenilalanina, (*R*)-2-amino-1-(4-(dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)piperazin-1-il)-3-fenilpropan-1-ona, (*S*)-2-amino-1-(4-(dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)piperazin-1-il)-3-fenilpropan-1-ona, (*R*)-2-amino-1-(4-(7-hidroxidibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)piperazin-1-il)-3-fenilpropan-1-ona, (*S*)-2-amino-1-(4-(7-hidroxidibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)piperazin-1-il)-3-fenilpropan-1-ona; su derivado, sal farmacéuticamente aceptable o su combinación.

25 Profármacos de éster de aminoácidos de la quetiapina, su metabolito y/o derivado activo y su combinación como se describió anteriormente se pueden administrar por vía oral y el fármaco madre se libera en el cuerpo después de la hidrólisis. Típicamente, los profármacos se reconocen fácilmente por sistemas fisiológicos debido a que las porciones de aminoácidos unidos, ya sean de origen natural o compuestos de origen natural mimético. Como resultado, los profármacos descritos en la presente se hidrolizan química, enzimáticamente o mediante una combinación de procesos químicos y enzimáticos; y liberan quetiapina. Las composiciones que comprenden el profármaco descrito en la presente, pueden ser farmacológicamente inactivas, pueden tener actividad farmacológica que se limita o diferente del fármaco madre, y en consecuencia, puede seguir una ruta metabólica que difiere de la quetiapina.

30 El término "profármaco" puede referirse además a un precursor o forma derivada de una sustancia farmacéuticamente activa que imparte mayor biodisponibilidad a la quetiapina en comparación con el fármaco madre y es capaz de ser enzimáticamente o hidrolíticamente activo o convertirse en la forma madre más activa. Las composiciones que comprenden el profármaco descrito en la presente puede liberar quetiapina, su metabolito y/o derivado activo y su combinación - de una manera similar a la API libre o no conjugada. Las composiciones que comprenden el profármaco descrito en la presente pueden liberar quetiapina, su metabolito y/o derivado activo o su combinación - de una manera controlada o sostenida sin la necesidad de una formulación de liberación prolongada.

35 Las composiciones que comprenden el profármaco descrito en la presente pueden haber aumentado la absorción sobre la quetiapina no modificada. Las composiciones que comprenden el profármaco descrito en la presente pueden haber mejorado la solubilidad en agua sobre de la quetiapina libre. La absorción aumentada sobre la quetiapina no modificada o solubilidad en agua mejorada sobre la quetiapina libre, pueden proporcionar una mejor biodisponibilidad de la quetiapina lo que se refiriere a un área mayor bajo la curva (AUC) o que tiene una mayor circulación de las concentraciones plasmáticas.

40 La conjugación de quetiapina, sus metabolito(s) y/o derivado(s) terapéuticamente activo(s) con un aminoácido estándar, no estándar o sintético, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden alterar el metabolismo de API, lo que resulta en un valor de concentración plasmática máxima (C_{max}) de quetiapina liberada que es mayor que el valor de C_{max} valor producido por la quetiapina no conjugada cuando se administra en dosis equimolares, o en la generación de un valor de AUC de quetiapina liberada que es mayor que el valor AUC producido por la quetiapina no conjugada, o en la generación tanto de un valor de C_{max} como un AUC de la quetiapina liberada que es mayor que los valores de C_{max} y AUC producidos por la quetiapina no conjugada, o en la generación un tiempo después de la administración en el que ocurre el valor de C_{max} (T_{max}) de la quetiapina liberada, su metabolito y/o derivado activo y su combinación que es mayor que el valor de T_{max} producido por la quetiapina no-conjugada, o en la generación de un valor de T_{max} producido por la quetiapina liberada, o en la generación de un valor de T_{max} producido por la quetiapina no-conjugada, cuando se administra en dosis equimolar o terapéuticamente equivalente.

45 El término "terapéuticamente equivalente" se refiere a una preparación donde su efecto terapéutico es equivalente. El término "terapéuticamente equivalente" puede referirse en circunstancias donde la quetiapina *conjugada*, su(s) metabolito(s) y/o derivado(s) terapéuticamente activo(s) y sus sales farmacéuticamente aceptables como se describen en la presente, se administran en cantidades que dan lugar al mismo efecto terapéutico que la cantidad especificada de

quetiapina *no-conjugada*, su(s) metabolito(s) y/o derivado(s) terapéuticamente activos(s) y sus sales farmacéuticamente aceptables. Es rutina para los expertos en la técnica determinar las cantidades o dosificaciones terapéuticamente equivalentes (ver por ejemplo Mahatthanatrakul y otros, *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008 Sep;46(9):489-96.y/o Woods, S.W. *J Clin Psychiatry.* 2003 Jun;64(6):663-7)

5

Los términos "terapéuticamente eficaz", o "efecto terapéutico", se refiere a aquella cantidad del API conjugado o no conjugado que se administra, lo que aliviará bastante uno o más de los síntomas del trastorno o enfermedad que se trata. El término "dosis terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de las composiciones descritas en la presente que, cuando se administra a un individuo es eficaz en al menos parcialmente tratar un trastorno, enfermedad o afección de la que el individuo está sufriendo, o para al menos mejorar parcialmente un síntoma de dicho trastorno, enfermedad o afección. Como se entiende en la técnica, la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto dado dependerá al menos en parte, del modo de administración, cualquier portador o vehículo (por ejemplo, solución, emulsión, etc.) empleado, trastorno o afección específica, otros medicamentos que se toman por el individuo y las características específicas de la persona a la que el compuesto se debe administrar (edad, peso, afección, sexo, etc).

10

15

Las composiciones que comprenden el profármaco descrito en la presente pueden tener la biodisponibilidad aumentada sobre la quetiapina no conjugada. Esto puede permitir la administración de una dosis más baja con efecto terapéutico igual o mejorado, pero con efectos secundarios menores y/o menos graves en comparación con la quetiapina no modificada, mejorando de ese modo el perfil de seguridad y/o tolerancia del fármaco. Los efectos secundarios más comunes asociados con la quetiapina incluyen sedación, adormecimiento, estreñimiento, vértigo, sequedad de boca, mareo, congestión nasal, dolor de garganta, dolor o malestar estomacal, cansancio, vómito, debilidad, aumento de peso, hiperlipidemia, hipotensión, hiperglicemia y más. El uso de las composiciones descritas en la presente pueden resultar en la eliminación, progreso, reducción, retraso de la aparición o la mejoría de los efectos secundarios comunes asociados con la administración crónica o aguda de quetiapina, en donde los efectos secundarios comunes incluyen pero no se limitan a la sedación, estreñimiento, vértigo, sequedad de boca, mareo, congestión nasal, dolor de garganta, dolor de estómago o malestar, cansancio, vómitos, debilidad, aumento de peso, hiperlipidemia, hipotensión, hiperglicemia o su combinación.

20

25

30

Las composiciones que comprenden el profármaco descrito en la presente pueden reducir el aumento de peso cuando se compara con la quetiapina no conjugada. Como consecuencia, un método para reducir el aumento de peso resultante de la administración crónica o aguda de la quetiapina en un sujeto puede comprender la etapa para administrar vía oral o rectal a un sujeto una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de aproximadamente 1 a 2000 mg/dosis basado en el peso equimolar de la quetiapina no conjugada; de quetiapina o su metabolito y/o derivado activo de este, tales como 7-hidroxi-*N*-desalquil-quetiapina, o 7-hidroxi-quetiapina, conjugados con un aminoácido estándar, tales como aminoácidos aromáticos o alifáticos, aminoácidos no estándar tal como homoarginina o aminoácido sintético, una sal farmacéuticamente aceptable tal como una sal de fosfato o derivado de este, modulando de ese modo los niveles de leptina y/o grelina, o alterando el metabolismo de la quetiapina, su(s) metabolito(s) y/o derivado(s), resultando en la unión reducida al receptor(es) de histamina en el sujeto y por lo tanto eliminando, reduciendo, retrasando, reduciendo y/o inhibiendo el aumento de peso en el sujeto.

35

40

La administración oral crónica de quetiapina, un orexigénico conocido, durante un período de 6 semanas puede causar aumento de aproximadamente 37 % en la liberación de leptina. La conjugación de un metabolito y/o derivado activo de quetiapina con un aminoácido estándar, no estándar o sintético puede disminuir la liberación de leptina y/o grelina, lo que resulta en ciertas modalidades en menor aumento de peso o menor aumento del índice de masa corporal (BMI). Desde que grelina regula la liberación de leptina, y se libera en respuesta al ayuno y caquexia, la ingestión de conjugados de aminoácidos alifáticos y aromáticos de quetiapina disminuirá su liberación, lo que resulta en menor aumento de peso.

45

50

Un método para reducir el aumento de peso resultante de la administración crónica o aguda de la quetiapina en un sujeto puede comprender la etapa para administrar por vía oral o rectal al sujeto una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de aproximadamente 1-2000 mg/dosis basado en el peso equimolar de API no conjugada de una quetiapina, o su metabolito activo y/o derivado activo de este tales como *N*-desalquil-quetiapina, 7-hidroxi-*N*-desalquil-quetiapina, o 7-hidroxi-quetiapina, conjugados con un aminoácido estándar, tales como unos aminoácidos aromáticos o alifáticos, aminoácido no estándar tal como homoarginina o aminoácido sintético, una sal farmacéuticamente aceptable de este tal como una sal de fosfato, o un derivado de esta, alterando de ese modo el metabolismo de la quetiapina, su metabolito(s) y/o derivado(s) que resultan en la unión reducida a los receptores de histamina.

55

60

El antagonismo del receptor de histamina H₁ puede aumentar la alimentación en roedores. Además, la reducción de histamina neuronal aumenta la alimentación. Del mismo modo ratones-knockout H₁ son relativamente resistentes a las acciones anoréxicas de leptina, y son propensos a la obesidad cuando se colocan dietas altas en grasas. Estos resultados indican que los receptores-histamina H₁ pueden modular el comportamiento de la alimentación a través de un mecanismo dependiente de leptina. La afinidad de H₁ puede ser un predictor del aumento de peso en la administración

crónica de antipsicótico. La quetiapina conjugada, su metabolito(s) y/o derivado(s) terapéuticamente eficaz(es) puede reducir la afinidad de la quetiapina al receptor H_1 , elevando la K_m en una modalidad por encima de 11 nM.

5 Las composiciones que comprenden el profármaco descrito en la presente pueden generar un valor de C_{max} de quetiapina liberada que es mayor que el valor de C_{max} producido por la quetiapina no conjugada cuando se administra en dosis equimolares. Las composiciones que comprenden el profármaco descrito en la presente pueden generar un valor de AUC de la quetiapina liberada que es mayor que el valor de AUC producido por la quetiapina no conjugada cuando se administra en dosis equimolares. Las composiciones que comprenden el profármaco descrito en la presente pueden generar un valor de C_{max} y un valor de AUC de quetiapina liberada que es mayor que los valores de C_{max} y AUC
10 producidos por la quetiapina no conjugada cuando se administra en dosis equimolares.

15 Las composiciones que comprenden el profármaco descrito en la presente pueden generar un valor de T_{max} de quetiapina liberada, su metabolito y/o derivado activo y su combinación que es mayor que el valor de T_{max} producido por la quetiapina no conjugada cuando se administra en dosis equimolares. Las composiciones que comprenden el profármaco descrito en la presente pueden generar un valor de T_{max} de quetiapina liberada que es mayor que el valor de T_{max} producido por la quetiapina no conjugada cuando se administra en dosis equimolares.

20 Las composiciones que comprenden el profármaco descrito en la presente pueden tener la variabilidad interindividual reducida, ya sea debido a la biodisponibilidad aumentada, o debido a una ruta metabólica modificada, o debido a una combinación de ambos.

25 Las composiciones que comprenden el profármaco descrito en la presente pueden alterar la ruta metabólica de la quetiapina liberada cuando se compara con la quetiapina no modificada. Este nuevo metabolismo puede disminuir la variabilidad interindividual y/o reducir los efectos secundarios asociados con la quetiapina no conjugada o cualquiera de sus metabolitos, sales farmacéuticamente aceptables de estos, derivados de estos o su combinación.

30 Las composiciones que comprenden el profármaco descrito en la presente pueden disminuir el número y/o la cantidad de metabolitos activos, inactivos, tóxicos o no tóxicos producidos por la quetiapina no modificada. Esto puede disminuir la variabilidad interindividual y/o reducir los efectos secundarios asociados con la administración de quetiapina no conjugada.

35 Las composiciones que comprenden el profármaco descrito en la presente pueden aumentar la cantidad de metabolitos activos cuando se compara con la quetiapina no modificada. Esto puede mejorar la eficacia terapéutica del fármaco madre.

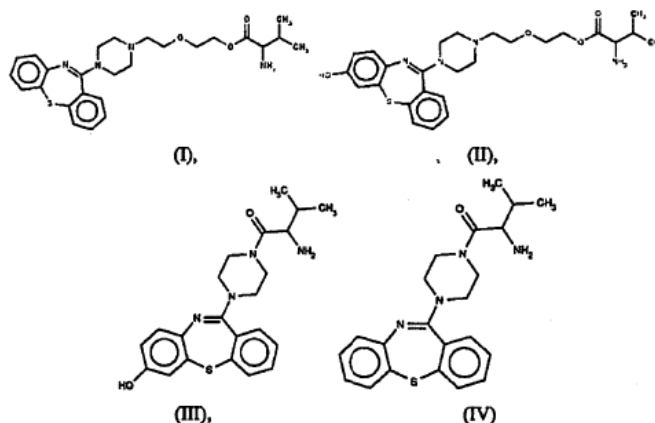
40 Aunque la quetiapina no es una sustancia controlada, aumentaron los informes de su uso indebido a través de rutas oral, intranasal, e intravenosa para explotar sus potentes propiedades de sedante y ansiolítico. Algunos de sus nombres comunes incluyen "represor", "heroína bebé" y "Susie-Q". Algunas de las composiciones que comprenden el profármaco descrito en la presente no se pueden hidrolizar eficientemente cuando se administran por rutas no orales. Como resultado, estos profármacos pueden generar concentraciones plasmáticas de quetiapina liberada que son menores en comparación con quetiapina libre cuando se administra por vía intravenosa ("inyectada") o intranasal ("esnifada").

45 Los ejemplos de una quetiapina, o su metabolito activo, conjugado con el aminoácido estándar valina están representados por cualquiera de las estructuras de las fórmulas I-IV:

50

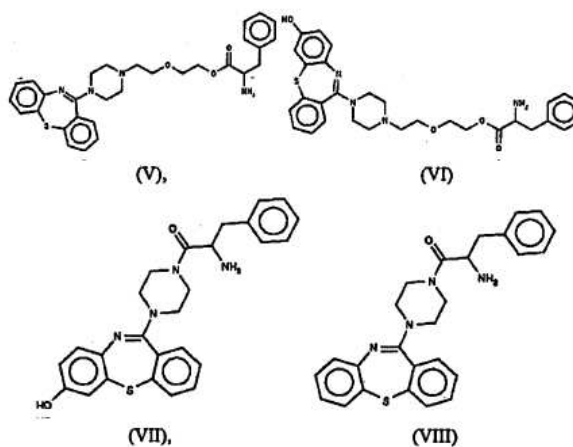
55

60



una sal farmacéuticamente aceptable de este, un derivado de este o su combinación.

Los ejemplos de un quetiapina, o su metabolito activo, conjugada con el aminoácido estándar fenilalanina, están representados por cualquiera de las estructuras de las fórmulas V-VIII:



una sal farmacéuticamente aceptable de este, un derivado de este o su combinación.

La sal del conjugado de quetiapina o un metabolito y/o derivado activo de este y un aminoácido estándar, no estándar y o sintético, tales como cualquiera de las estructuras representadas anteriormente por las fórmulas I-VI, puede ser una sal de clorhidrato, una sal de bromhidrato, una sal de hidroyoduro, un sulfato, un fosfato, una sal de ácido orgánico, un nitrato, o una mezcla de estos. El ácido orgánico puede ser una sal de mesilato, una sal de besilato, una sal de tosilato, un benzoato, un oxalato, un fumarato, un triflato, un citrato, un malato, o un tartrato.

Ejemplos de formulación

Las composiciones descritas en la presente se dirigen principalmente a formas de dosificación oral. Estas formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a la tableta, cápsula, comprimido trocisco, pastilla, polvo, suspensión, jarabe, solución o capa fina oral (OTF). Las modalidades de formas de administración oral son cápsula, tableta, soluciones y OTF. Las formas de dosificación en capa proporcionan un método barato, cómodo e inmediato para la entrega de las composiciones descritas en la presente sin los aspectos indeseables asociados con ciertos métodos de entrega oral o nasal, mientras que proporcionan versatilidad, seguridad y comodidad al paciente. Cualquier "capa fina" o "tira" efectiva

comestible se puede usar. A menos que de cualquier otra forma se especifique o requiera en el contexto, las capas comestibles se pueden fabricar en cualquier forma efectiva.

5 La capa de película puede producirse usando un polímero altamente soluble en agua que comprende un polímero soluble en agua natural o sintético. El polímero tiene preferentemente una buena moldeabilidad de película, produce una película suave flexible, y es segura para el consumo humano. En otra modalidad, uno polímero de ese tipo puede ser un derivado de celulosa soluble en agua como hidroxipropilcelulosa (HPC), metil celulosa, hidroxipropil alquilcelulosa, carboximetil celulosa o la sal de carboximetilcelulosa o el polímero puede comprender un copolímero de ácido acrílico o su sal de sodio, potasio o amonio. El copolímero de ácido acrílico o su sal se pueden combinar con ácido de tipo metacrílico, estireno o vinilo de éter como un comonomero, alcohol de polivinilo, polivinilo de pirrolidona, blicol de polialquileño, almidón de hidroxipropilo, ácido algínico o su sal, poli-sacáridos o sus derivados tales como trágacanto, gelatina falsa, colágeno, gelatina desnaturalizada, y colágeno tratados con ácido succínico o ácido ftálico anhidro. La matriz de polvo pueden comprender como adhesivos: derivados de celulosa poco solubles en agua, que incluyen etil celulosa, acetato de celulosa y butil celulosa; goma laca; ácidos grasos superiores incluyendo ácido estérico y ácido palmítico. Lo siguiente puede además, sin limitarse a, usarse para producir la capa de película: pululana, maltodextrina, pectina, alginatos, carragenina, goma guar, otras gelatinas, etc. El espesor de la capa de película puede variar según se desee, pero típicamente está en el intervalo de 0,01 mm a 3,00 mm, preferentemente 0,03 mm a 1,00 mm. El aminoácido estándar, no estándar, o sintético usado en los conjugados descritos en la presente invención se afectará por la composición de la OTF

20 Las formas de dosificación sólidas pueden incluir los siguientes tipos de excipientes: antiadherentes, aglutinantes, revestimientos, desintegrantes, rellenos, sabores, colores, agentes de deslizamiento, lubricantes, conservantes, absorbentes y edulcorantes.

25 Para la administración oral, los conjugados se pueden formular fácilmente combinando los compuestos activos con portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales portadores permiten que los conjugados proporcionados en la presente descripción se formulen como tabletas, píldoras, confites, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones, y similares, para la ingestión oral por un paciente. Las preparaciones farmacológicas para uso oral se pueden preparar mediante el uso de un excipiente sólido, opcionalmente triturando una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir los auxiliares adecuados, si se desea, para obtener el núcleo de las tabletas o confites. Excipientes adecuados pueden ser rellenos tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, mandioca, o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carbometilcelulosa de sodio y/o polímeros fisiológicamente aceptables tales como poli (vinilpirrolidona) (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes desintegrantes, tales como polivinil pirrolidona reticulado, agar, o ácido algínico o una sal de estos tal como alginato de sodio.

40 Los núcleos de confites se pueden proporcionar con recubrimientos adecuados. Con este fin, se pueden usar soluciones concentradas de azúcar, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinil pirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos o mezclas de solventes adecuados. Los tintes o pigmentos se pueden adicionar a las tabletas o a los recubrimientos de los confites para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de las dosis del compuesto activo.

45 Para la administración oral, las composiciones pueden adoptar la forma de tabletas o pastillas formuladas de manera convencional. De manera alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua esterilizada libre de pirógenos, antes de ser utilizado. Los conjugados descritos en la presente descripción también se pueden formular en composiciones rectales como supositorios o enemas de retención, usando, por ejemplo, bases convencionales de supositorios, tales como la manteca de cacao u otros glicéridos.

50 Las composiciones farmacéuticas que se pueden usar oralmente incluyen cápsulas de ajuste hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los ingredientes activos en una mezcla con relleno tal como lactosa, aglutinante tal como almidones, lubricantes tal como talco o estearato magnésico y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o glicoles de polietileno líquidos. Además, pueden adicionarse los estabilizadores. Todas las formulaciones para la administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para la vía de administración elegida.

60 La quetiapina se lanzó originalmente como un producto de liberación inmediata (Seroquel[®]) con las siguientes potencias de dosificación por tableta: 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg y 300 mg. Las dosis diarias recomendadas típicamente están en el intervalo de 150-800 mg dependiendo de la indicación y la valoración de paciente individual. La quetiapina está disponible en una formulación de liberación prolongada (Seroquel XR[®]) con potencias de dosificación de 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg y 400 mg por tableta. Las dosis diarias típicas están en el intervalo de 300-800 mg.

El conjugado de quetiapina, su metabolito activo antipsicótico y/o derivados activos; y un aminoácido estándar, no estándar, o sintético, una sal de este, un derivado de este o su combinación usada en las composiciones descritas en la presente descripción pueden estar presentes en una cantidad de entre aproximadamente 1 mg y 2000 mg por forma de dosis. Los conjugados de quetiapina o su metabolito antipsicótico-activo y/o derivados activos de estos, su sal o sal farmacéuticamente aceptable pueden estar presentes en las composiciones descritas en la presente descripción en una cantidad que es terapéuticamente eficaz. Los conjugados de quetiapina o su metabolito antipsicótico- activo y/o derivados activos de estos, su sal o sal farmacéuticamente aceptable puede estar presente en las composiciones descritas en la presente descripción en una cantidad de entre aproximadamente 150 y 800 mg por forma de dosis. Los conjugados de quetiapina o su metabolito antipsicótico-activo y/o derivados activos de estos, su sal o sal farmacéuticamente aceptable pueden estar presentes en las composiciones descritas en la presente descripción en una cantidad de entre aproximadamente 1 y 100 mg por forma de dosis, o entre aproximadamente 100 y 200 mg/dosis, o entre aproximadamente 200 y 300 mg/dosis, o entre aproximadamente 300 y 400 mg/dosis, o entre aproximadamente 400 y 500 mg/dosis, o entre aproximadamente 500 y 600 mg/dosis, o entre aproximadamente 600 y 700 mg/dosis, o entre aproximadamente 700 y 800 mg/dosis, o entre aproximadamente 800 y 900 mg/dosis, o entre aproximadamente 900 y 1000 mg/dosis, o entre aproximadamente 350 y 400 mg/dosis, o entre aproximadamente 20 y 30 mg/dosis, o entre aproximadamente 50 y 150 mg/dosis, o entre aproximadamente 1 y 375 mg/dosis. Los conjugados de quetiapina o su metabolito antipsicótico-activo y/o derivados activos de estos, su sal o sal farmacéuticamente aceptable pueden estar presentes en las composiciones descritas en la presente descripción en una cantidad de entre aproximadamente 1000 y 2000 mg por forma de dosis. Los conjugados de quetiapina o su metabolito antipsicótico-activo y/o derivados activos de estos, su sal o sal farmacéuticamente aceptable pueden estar presentes en las composiciones descritas en la presente descripción en una cantidad de entre aproximadamente 1000 y 1250 mg por forma de dosis, o entre aproximadamente 1250 y 1500 mg por forma de dosis, o entre aproximadamente 1500 y 1750 mg por forma de dosis, o entre aproximadamente 1750 y 2000 mg por forma de dosis, o entre aproximadamente 1000 y 1500 mg por forma de dosis, o entre aproximadamente 1500 y 2500 mg por forma de dosis.

Las dosis de los profármacos conjugados aminoácido-quetiapina descritos en la presente descripción pueden ser mayor o menor que las dosis de quetiapina no conjugada dependiendo de su peso molecular, el respectivo peso porcentual de quetiapina como parte de la sal conjugada o conjugado completo y su biodisponibilidad (con respecto a la quetiapina liberada). La conversión de dosis de fumarato de quetiapina a profármaco quetiapina se puede realizar mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Dosis (profármaco QTP)} = f_{BA} \times [\text{dosis (QTP hemifumarato)}] \times (\text{peso molecular (profármaco QTP)} / 441,95 \text{ g/mol})$$

en donde

QTP = quetiapina

f_{BA} = contabilidad del factor de corrección para las diferencias en la biodisponibilidad entre la quetiapina no modificada y las composiciones que comprenden el profármaco se describe en la presente descripción. Este factor de corrección es específico para cada profármaco con $f_{BA} \leq 1$. El conjugado de quetiapina, un metabolito activo o derivado de este y un aminoácido estándar, no estándar y/o sintético, una sal de este, un derivado de este o su combinación pueden estar presentes en una cantidad calculada de acuerdo con la fórmula proporcionada en la presente descripción referido como "dosis equivalente" a ciertas dosis de quetiapina no conjugada.

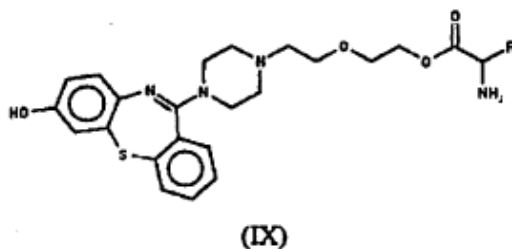
La quetiapina es un derivado de dibenzodiazepina. En los estudios farmacocinéticos la quetiapina se absorbe rápidamente después de la administración oral, con tiempo medio para alcanzar la concentración plasmática máxima observada en el intervalo de 1 a 2 horas. La biodisponibilidad absoluta se estima en 9 %, con una biodisponibilidad relativa a partir de las tabletas administradas por vía oral en comparación con una solución de casi 100 %. La administración con alimentos distintos de los alimentos grasos, tiene efectos mínimos sobre la absorción del API. El fármaco se une aproximadamente 83 % a las proteínas de suero. Las farmacocinéticas lineales se observan en el intervalo de dosis clínica (hasta 375 mg dos veces al día). El tiempo de vida media terminal de eliminación del fármaco es aproximadamente 7 horas, con la vía principal de eliminación que es a través del metabolismo hepático.

El término "biodisponibilidad relativa" se refiere a $AUC_{(0-\infty)}$ de una composición administrada por vía oral específica expresada como porcentaje de $AUC_{(0-\infty)}$ de una formulación administrada por vía oral del ingrediente activo en la misma velocidad de dosificación. El término " C_{max} " se refiere a la concentración máxima de plasma sanguíneo observada o la concentración plasmática máxima de sangre calculada o estimada a partir de una curva de concentración/tiempo, y se expresa en unidades de ng/ml. El término " T_{max} " se refiere al tiempo después de la administración a la que ocurre C_{max} , y se expresa en unidades de horas (h).

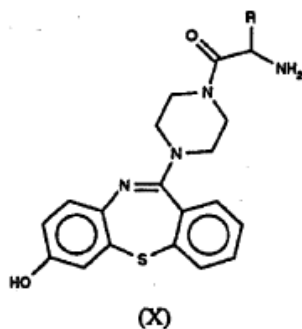
La biodisponibilidad relativa de las composiciones descritas en la presente descripción puede ser aumentada por entre aproximadamente 9 y 100 % cuando se administra por vía oral en comparación con la administración oral de quetiapina no conjugada, un metabolito activo y/o un derivado activo de este. La biodisponibilidad relativa se puede incrementar por entre aproximadamente 25 y 100 %, o entre aproximadamente 50 y 100 %, o entre aproximadamente 75 y 100 %, o entre aproximadamente 100 y 125 %, o entre aproximadamente 125 y 150 %, o entre aproximadamente 150 y 175 %, o

entre aproximadamente 175 y 200 %, o entre aproximadamente 9 y 25 %, cuando se administra por vía oral en comparación con la administración oral de quetiapina no conjugada, un metabolito activo y/o un derivado activo de este.

5 La quetiapina se metaboliza por el citocromo P450 (CYP) 3A4 y/o 2D6. Se identificaron once metabolitos como los formados a través de la oxidación hepática, con tres de esos encontrados por ser farmacológicamente activos. Los metabolitos se pueden conjugar a los aminoácidos descritos en la presente descripción y se pueden administrar solos o en combinación con las composiciones de conjugados de quetiapina descritas en la presente descripción y usados en los métodos descritos. Como consecuencia, se describe en la presente descripción una composición para tratar un trastorno psiquiátrico en un sujeto, que comprende un conjugado de 7-hidroxi-quetiapina (7-OH-QTP) representado por la estructura de la Fórmula IX:



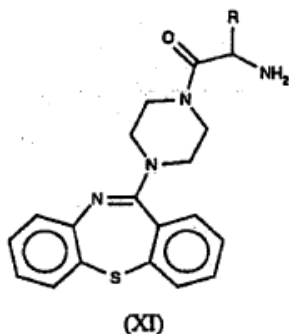
25 y un aminoácido, una sal de este, un derivado de este o su combinación. Se describe en la presente descripción también una composición para tratar un trastorno psiquiátrico en un sujeto, que comprende un conjugado de 7-hidroxi-N-desalquil-quetiapina (7-OH-norQTP) representado por la estructura de la Fórmula X:



45 y un aminoácido, una sal de esta, un derivado de este o su combinación. Se describe en la presente descripción también una composición para tratar un trastorno psiquiátrico en un sujeto, que comprende un conjugado de N-desalquil-quetiapina (norQTP) representado por la estructura de la Fórmula XI:

55

60



20 y un aminoácido, una sal de este, un derivado de este o su combinación.

25 El aclaramiento oral de quetiapina no conjugada puede disminuir con la edad. La biodisponibilidad relativa de los conjugados aminoácido-quetiapina puede ser más alta en todas las edades, conduciendo de ese modo a dosificación reducida para cada indicación y minimizando los efectos secundarios. Dado que la quetiapina se metaboliza principalmente por el CYP3A4, ajuste de la dosificación puede ser necesario cuando se coadministra con fenitoína, tioridazina ácido retinoico, rifampicina, ketoconazol, carbamazepina u otros agonistas, antagonistas o moduladores CYP3A4 potentes. La elección de aminoácido conjugado a quetiapina afectará el ajuste de la dosificación necesaria.

Ventajas

30 La conjugación de quetiapina o su metabolito activo y/o derivado activo de este a los aminoácidos como se describe en la presente descripción, tiene una serie de ventajas que pueden incluir: Variabilidad interindividual reducida en las concentraciones plasmáticas en función de quetiapina libre.

- 35
- Biodisponibilidad aumentada
 - Perfil de efecto secundario mejorado
 - Menos potencial de metabolitos tóxicos
 - Menos metabolitos inactivos
 - Solubilidad mejorada
 - Potencial reducido para el abuso del fármaco
- 40

45 Las composiciones que comprenden quetiapina conjugada a un aminoácido, puede comprender además un portador, excipiente, lubricante, auxiliar de flujo, auxiliar o diluyente del procesamiento, en donde dicho portador, excipiente, lubricante, auxiliar de flujo, auxiliar o diluyente del procesamiento es una goma, almidón, un azúcar, un material celulósico, un acrilato, carbonato de calcio, óxido de magnesio, talco, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal o mezclas de estos.

50 La composición puede comprender además un aglutinante, un desintegrante, un tampón, un inhibidor de proteasa, un surfactante, un agente solubilizante, un plastificante, un emulsionante, un agente estabilizante, un agente que aumenta la viscosidad, un edulcorante, un agente formador de película, o cualquier combinación de estos.

55 La composición puede ser una composición de liberación controlada. La composición puede ser una composición de liberación inmediata. La composición puede ser una forma de dosificación líquida. La composición puede ser una forma de dosificación sólida.

60 El término "sales farmacéuticamente aceptables" comprende las sales usadas comúnmente para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de los conjugados aminoácido-quetiapina descritas en la presente descripción y/o sus metabolitos y derivados, se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. Ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados pueden seleccionarse a partir de las clases de ácidos orgánicos alifático, cicloalifático, aromático, aralifático, heterocíclico, carboxílico y sulfónico, ejemplos de los cuales son ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico,

benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxi-etanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, algénico, β -hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales metálicas fabricadas a partir de sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc o orgánicas fabricadas a partir de *N,N'*-dibenciletildiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina) y procaina. Todas estas sales pueden prepararse por medios convencionales a partir del compuesto correspondiente reaccionando el ácido o base adecuado con el compuesto.

El término "portadores farmacéuticamente aceptables" incluyen, pero no se limita a, 0,01-0.1M y preferentemente tampón fosfato 0,05 M, o en otra forma modalidad 0,8 % de solución salina. Además, tales portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser soluciones, suspensiones, y emulsiones acuosas o no acuosas. Los ejemplos de solventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables como oleato de etilo. Los portadores acuosos incluyen agua, soluciones alcohólicas/acuosas, emulsiones o suspensiones, incluyendo solución salina y medios tamponados. El nivel de tampón de fosfato usado como portador farmacéuticamente aceptable pueden ser entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0.1 M, o entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0.09 M, o entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0.08 M, o entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0.07 M, o entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0.06 M, o entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0.05 M, o entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0.04 M, o entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0.03 M, o entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0.02 M, o entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,015.

Las preparaciones farmacéuticas descritas en la presente descripción se pueden preparar mediante procesos conocidos de disolución, mezcla, granulación, o formación de tabletas. Para la administración oral, los ingredientes activos, o sus derivados fisiológicamente tolerables tales como sales, ésteres, *N*-óxidos, y similares se mezclan con aditivos habituales para ese propósito, tales como vehículos, estabilizantes, o diluyentes inertes, y se convierten por métodos habituales en formas adecuadas para la administración, tales como tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas de gelatina duras o suaves, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Los ejemplos de vehículos inertes adecuados son bases de tableta convencionales tales como lactosa, sacarosa, o almidón de maíz en combinación con aglutinantes como acacia, almidón de maíz, o gelatina, con agentes desintegrantes tales como almidón de maíz, almidón de papa, ácido alginico, o con un lubricante tal como ácido esteárico o estearato de magnesio.

Los ejemplos de vehículos o solventes oleosos adecuados son aceites vegetales o animales tales como aceite de girasol o aceite de hígado de pescado. Las preparaciones pueden realizarse como gránulos secos y húmedos. Para la administración parenteral (subcutánea, intravenosa, intraarterial, o intramuscular), los ingredientes activos o sus derivados fisiológicamente tolerables tales como sales, ésteres, *N*-óxidos, y similares se convierten en una solución, suspensión, o emulsión, si se desea con las sustancias habituales y adecuadas para este propósito, por ejemplo, solubilizantes u otros auxiliares. Los ejemplos son los líquidos estériles tales agua para inyección y aceites, con o sin la adición de un surfactante y otros adyuvantes farmacéuticamente aceptables. Los aceites ilustrativos son los de petróleo, animal, vegetal, o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, o aceite mineral. Generalmente, agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, y glicoles tales como propilenglicoles o polietilenglicol son portadores líquidos preferidos, particularmente para soluciones inyectables. En una modalidad, usar aminoácidos alifáticos o aromáticos, aumenta la solubilidad o dispersabilidad de los conjugados de quetiapina en comparación con la quetiapina no conjugada, su metabolito activo y/o derivado de los vehículos oleosos descritos en la presente descripción.

Además, la composición descrita en la presente descripción, puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsificantes, agentes amortiguadores de pH que mejoran la efectividad del ingrediente activo.

El conjugado aminoácido-quetiapina descrito en la presente descripción se puede administrar en una cantidad terapéuticamente eficaz. La cantidad actual administrada, y el curso de velocidad y tiempo de administración, dependerá de la naturaleza y gravedad de la afección que se trata. La prescripción del tratamiento, por ejemplo, decisiones sobre la dosificación, periodicidad, etc., está dentro de la responsabilidad de los médicos generales o especialistas, y típicamente tiene en cuenta el trastorno que se trata, la afección del paciente individual, el sitio de suministro, el método de administración y otros factores conocidos por los médicos. Ejemplos de técnicas y protocolos se pueden encontrar en Pharmaceutical Sciences de Remington.

Las composiciones descritas en la presente descripción pueden formularse para la administración oral, en donde los compuestos activos se pueden incorporar con excipientes y usarse en forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares. Las tabletas, trociscos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener lo siguiente: un agente edulcorante, tal como sacarosa, lactosa o sacarina que pueden añadirse o un agente aromatizante, tal como menta piperita, aceite de menta verde, o aroma de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, ésta puede contener, además de los materiales de los tipos descritos

5 anteriormente, un portador líquido. Varios materiales diferentes pueden estar presentes como recubrimientos o para de cualquier otra forma modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, las tabletas, píldoras, o cápsulas pueden estar recubiertas con goma laca, azúcar o ambas. El jarabe o elixir puede contener un compuesto activo de sacarosa como un edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante, y saborizante, tales como

10 El término "unidad de dosificación" o "dosis" se refiere a la porción de una composición farmacéutica que contiene una dosis unitaria única del ingrediente activo. Para los propósitos de la descripción presentada en la presente descripción, una dosis unitaria puede estar en la forma de una artículo distinto tal como una tableta, cápsula o un supositorio, o puede ser un volumen medible de una solución, suspensión o similar que contiene una dosis unitaria del ingrediente activo. El término "dosis unitaria" se refiere a una cantidad de ingrediente activo pretendido para una única administración oral a un sujeto para el tratamiento de una afección o trastorno psiquiátrico. El tratamiento de una afección o trastorno psiquiátrico, que comprende mediar o unir un receptor dopamina y/o serotonina y/o histamina, pueden requerir la administración periódica de dosis unitarias de las composiciones descritas en la presente descripción, por ejemplo una dosis unitaria de dos o más veces al día, una dosis unitaria con cada comida, una dosis unitaria cada cuatro horas u otro intervalo, o sólo una dosis unitaria por día.

20 Las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen formulaciones en depósitos lipofílicos (por ejemplo, ácidos grasos, ceras, aceites). Se comprende también las composiciones particuladas recubiertas con polímeros (por ejemplo, poloxámeros o poloxaminas).

25 Un sistema de liberación controlada puede colocarse próximo al blanco terapéutico, por ejemplo, el cerebro, requiriendo así solo una fracción de la dosis sistémica (ver, por ejemplo, Goodson, en Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138 [1984]). Otros sistemas de liberación controlados se discuten en la revisión de Langer (Science 249: 1527-1533 [1990]).

30 Los portadores para uso dentro de tales composiciones pueden ser biocompatible y/o biodegradable. La formulación puede proporcionar un nivel relativamente constante de liberación de un componente activo. Sin embargo, puede ser deseada una velocidad más rápida de liberación inmediatamente después de la administración. La liberación de los compuestos activos pueden ser activado por eventos. Los eventos de activación de la liberación de los compuestos activos pueden ser los mismos o diferentes. Los eventos de activación de la liberación de los componentes activos pueden ser la exposición a la humedad, pH bajo o umbral de la temperatura. La formulación de tales composiciones está bien dentro del nivel de una persona experta en la técnica usando técnicas conocidas. Los portadores ilustrativos útiles a este respecto incluyen micropartículas de poli (lactida-co-glicolida), poliacrilato, látex, almidón, celulosa, dextrano y similares. Otros portadores de liberación postergada ilustrativos incluyen biovectores supramoleculares, que comprenden un núcleo hidrófilo no líquido (por ejemplo, un polisacárido u oligosacárido reticulado) y, opcionalmente, una capa externa que comprende un compuesto anfifílico, tal como fosfolípidos. La cantidad de compuesto activo contenido dentro de una formulación de liberación sostenida depende del sitio de administración, la velocidad y la duración esperada de la liberación y la naturaleza de la afección suprimida o inhibida que se trata.

45 El término "administrar" se refiere a poner un sujeto en contacto con las composiciones descritas en la presente descripción. Por ejemplo, las composiciones descritas en la presente descripción pueden ser adecuadas para la administración oral, por lo cual poner al sujeto en contacto con la composición comprende la ingestión de las composiciones. Una persona con experiencia en la técnica reconocería fácilmente que poner al sujeto en contacto con las composiciones descritas en la presente descripción, dependerá de muchas variables tales como, sin ninguna intención de limitar los modos de administración; edad, afecciones pre-existentes, otros agentes administrados al sujeto, la gravedad de los síntomas, peso del sujeto o propensión a ganar peso, refracción a otro medicamento y similares. La administración de los compuestos descritos en el presente descripción a un sujeto puede ser a través de cualquier vía adecuada, como se apreciará por una persona con experiencia en la técnica.

Métodos de síntesis

55 Un esquema sintético general para la síntesis de un profármaco descrito en la presente descripción típicamente consiste de las siguientes etapas:

1. Protección del aminoácido, si es aplicable.
2. Activación del grupo carboxílico, si no está ya en forma activada.
3. Adición de aminoácido activado a la quetiapina o viceversa, en presencia de la base
- 60 4. Eliminación de los grupos protectores de aminoácidos, si es aplicable.

En consecuencia, conjugar quetiapina o un metabolito activo y/o derivado de este y un aminoácido puede comprender las etapas de: en presencia de una base, adjuntar un aminoácido con la amina-protegida a la quetiapina o su metabolito activo; seguido por la desprotección de la porción de amino ácido con la amina-protegida, de ese modo, creando un

éster carboxílico entre quetiapina o un metabolito activo y/o derivado de este y un aminoácido estándar, no estándar o sintético. Un diagrama esquemático de un proceso ilustrativo de la síntesis de un conjugado valina-quetiapina se proporciona en la Figura 7.

5 El grupo de ácido carboxílico del aminoácido se puede activar para reaccionar con quetiapina para producir cantidades apreciables de conjugado. Los aminoácidos se pueden activar mediante la síntesis de ésteres de *N*-hidroxi succinimida (NHS). Otros agentes activadores incluyen pero no se limitan a lo siguiente: *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDCI), *N,N'*-diisopropil-carbodiimida (DIC), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) u otras carbodiimidias; (benzotriazol-1-iloxi) tris (dimetilamino) hexafluorofosfato de fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBroP), (benzotriazol-1-iloxi) hexafluorofosfato de tripirrolidinofosfonio (PyBOP) u otros reactivos basados en fosfonio; *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HBTU), *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrafluoroborato de tetrametiluronio (TBTU), fluoro-*N,N,N,N'*-hexafluorofosfato de tetrametilformamidinio (TFFH), *N,N,N,N'*-tetrametil-*O*-(*N*-succinimidil) tetrafluoroborato de uronio (TSTU) u otros reactivos basados en amonio.

15 En consecuencia, conjugar quetiapina, o su metabolito activo y/o derivado activo de este y un aminoácido puede comprender las etapas de: en presencia de una base, adjuntar un aminoácido con la amina-protegida a quetiapina, o su metabolito activo; seguido por la desprotección de la porción del aminoácido con la amina-protegida, de ese modo conjugando quetiapina o un metabolito activo y/o derivado de este y un aminoácido. El aminoácido con la amina protegida puede comprender además un residuo de cadena lateral protegida en el aminoácido.

20 Puede ser necesario unir uno o más grupos protectores de cualesquiera de los grupos funcionales reactivos adicionales que puedan interferir con el acoplamiento a la quetiapina. Cualquier grupo protector adecuado se puede usar dependiendo del tipo de grupo funcional y condiciones de reacción. El grupo protector puede ser cualquiera de los usados comúnmente en un proceso conocido por aquellos con experiencia en la técnica. Un grupo protector puede ser de un grupo amino, tiol, hidroxilo, fenol o carboxilo usado en las preparaciones comunes de aminoácidos. Algunos ejemplos de grupos protectores incluyen pero no se limitan a: acetilo (Ac), *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), *p*-metoxibencilcarbonilo (Moz), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), *p*-metozifenilo (PMP), tosililo (Ts), o amidas (como acetamidas, ftalamidas, etc). El grupo protector del residuo de aminoácido puede ser acetilo, propionilo, butirilo, fenilacetilo, benzoilo, toluilo, POA, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloro-etoxicarbonilo, 2-yodoetoxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 4-metoxi-2,3,6-trimetilbencenosulfonilo (Mtr), 2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofurano-5-sulfonilo (Pbf) o 2,2,5,7,8-pentametilcromano-6-sulfonilo (Pmc).

35 El grupo protector no se limita particularmente siempre y cuando es un grupo protector conocido para proteger el grupo amino o el grupo de la cadena lateral. Ejemplos de grupos protectores útiles son los descritos en T. W. Greene, "Protective groups in Organic Synthesis", A Wiley-Interscience Publication, John-Wiley & Sons, Nueva York, 1981, pp.218-287. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a grupos oxicarbonilo sustituidos, tales como grupos alquilocarbonilo inferior, es decir, grupos alquilocarbonilo inferior de cadena lineal o de cadena ramificada C₂₋₇. El grupo protector de carboxilo en la cadena lateral del grupo no se limita específicamente siempre y cuando es un grupo protector convencional conocido para formar un éster o un éter con un grupo carboxilo. Los ejemplos son grupos alquilo inferiores sustituido o no sustituido de cadena lineal o de cadena ramificada C₁₋₆ tales como metilo, etilo, propilo, butilo, *tert*-butilo, hexilo y tricloroetilo; grupos aralquilo sustituido o no sustituido tales como bencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-metoxibencilo y difenilmetilo; grupos acilalquilo tales como acetoximetilo, acetoxietilo, propioniloxietilo, pivaloiloxipropilo, benzoiloximetilo, benzoiloxietilo, benzilcarboniloximetilo y ciclohexilcarboniloximetilo; grupos alcoxialquilo tales como metoximetilo, etoximetilo y benciloximetilo; y otros grupos tales como tetrahidropirano, dimetilaminoetilo, dimetilclorosililo y triclorosililo. Se prefieren los grupos alquilo sustituidos o no sustituidos y grupos aralquilo sustituido o no sustituidos.

50 Una base puede ser requerida en cualquier etapa de la síntesis de conjugados de aminoácidos de quetiapina. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a 4-metilmorfolina (NMM), 4-(dimetilamino) piridina (DMAP), *N,N*-diisopropiletilamina, litio bis (trimetilsilil) amida, diisopropilamida de litio (LDA), cualquier metal alcalino *tert*-butóxido (por ejemplo, potasio *tert*-butóxido), cualquier hidruro de metal alcalino (por ejemplo, hidruro de sodio), cualquier alcóxido de metal alcalino (por ejemplo, metóxido de sodio), trietilamina o cualquier otra amina terciaria.

55 Un ácido puede ser necesario para eliminar ciertos grupos protectores. Los ácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoacético, ácido acético, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluensulfónico y ácido nítrico.

60 Los disolventes adecuados que se pueden usar para cualquier reacción en el esquema sintético de cualquier conjugado de aminoácido de quetiapina incluyen, pero no se limitan a: acetona, acetonitrilo, butanol, cloroformo, diclorometano, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), dioxano, etanol, acetato de etilo, éter dietílico, heptano, hexano, metanol, metil *tert*-éter butílico (MTBE), isopropanol, acetato de isopropilo, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, tolueno, xileno o agua.

5 La etapa de desprotección de la porción de aminoácido con la amina-protegida se puede preceder por una etapa de desprotección de la cadena lateral en el aminoácido. La etapa de desprotección del aminoácido con la amina-protegida, se puede realizar simultáneamente con la desprotección de la cadena lateral en el aminoácido. La etapa de desprotección de la cadena lateral se puede preceder por una etapa de desprotección de la porción de aminoácido con la amina-protegida.

10 Los grupos protectores pueden prevenir reacciones indeseadas o perjudiciales a partir de las que tienen lugar en el grupo alfa-amino durante la formación de un nuevo enlace éster carboxilo entre el grupo carboxilo no protegido del aminoácido estándar, no estándar y/o sintético; y los electrones que no se unen libres en la quetiapina, su metabolito activo y/o derivado. Una serie de etapas químicas posteriormente protegen el aminoácido y lo preparan para el acoplamiento a la quetiapina, su metabolito activo y/o derivado sin reacciones secundarias indeseadas. "Proteger" un ácido puede prevenir reacciones secundarias no deseadas o de competencia, y "desproteger" un ácido puede hacer su

15 (s) grupo (s) funcional (es) disponible (s) para una reacción deseada y/o obtener las configuraciones moleculares finales del fármaco.

20 La desprotección se puede llevar a cabo con un tratamiento de base suave (por ejemplo, picrodina o piperidina, para un ejemplo no limitativo) para los grupos protectores temporales, mientras que en otra modalidad; los grupos protectores permanentes de la cadena lateral se eliminan mediante acidólisis moderada (por ejemplo, ácido trifluoroacético (TFA) como un ejemplo no limitativo).

25 El trastorno psiquiátrico buscado que se trata usando las composiciones descritas en la presente descripción pueden ser trastorno bipolar (BPD) y el paciente puede recibir quetiapina conjugada a una dosis equimolar en la cantidad de 375 mg diarios de quetiapina no conjugada, correspondiente a una dosis de más de 375 mg diario debido a la mayor biodisponibilidad, o metabolismo alterado de la quetiapina conjugada como se describe en la presente descripción, lo que resulta en una diferencia más grande y menor duración de los síntomas depresivos en el ingreso y al alta usando la Escala Beck-Rafaelsen Mania (MAS) y/o escala de evaluación de la depresión de Montgomery Asberg (MADRS), respectivamente.

30 El trastorno psiquiátrico buscado que se trata usando las composiciones descritas en la presente descripción puede ser la esquizofrenia, y el paciente puede recibir quetiapina conjugada a una dosis equimolar en la cantidad de 450 mg diarios de quetiapina no conjugada, correspondiente a una dosis de más de 450 mg diario, debido a la mayor biodisponibilidad o el metabolismo alterado de la quetiapina conjugada tal como se describe en la presente descripción, lo que resulta en una diferencia mayor y menor duración de los síntomas psicóticos en la admisión y en el alta usando la Escala Breve de Evaluación Siquiátrica (BPRS), Impresión Clínica Global (CGI), Escala del Síndrome Positivo y

35 Negativo (PANSS) y similares. El uso de las composiciones descritas en la presente descripción, pueden resultar en un mayor intervalo entre episodios psicóticos, disminución de la gravedad del episodio y, una menor pérdida de capacidades cognitivas a continuación de un episodio.

40 Un método para tratar un trastorno psiquiátrico que requiere la unión del receptor de dopamina, receptor de serotonina, o ambos en un sujeto, puede comprender la etapa de administrar al sujeto una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de quetiapina, un metabolito activo y/o un derivado activo de este, conjugado a un aminoácido, una sal farmacéuticamente aceptable o derivado de este, uniéndose de ese modo a un receptor de dopamina, un receptor de la serotonina, o ambos.

45

50 Un método para tratar la esquizofrenia o trastorno bipolar en un sujeto que lo necesita, puede comprender la etapa de administrar al sujeto una composición que comprende la cantidad terapéuticamente eficaz de quetiapina, un metabolito activo y/o un derivado activo de este, conjugado a un aminoácido, una sal farmacéuticamente aceptable o derivado de este, uniéndose de ese modo a un receptor de dopamina, un receptor de la serotonina, o ambos.

Debido a la mayor biodisponibilidad relativa de la dosis unitaria usada para tratar los trastornos descritos en la presente descripción, se puede ajustar a la baja, conduciendo a una disminución en el número y gravedad de los efectos secundarios.

55 El trastorno que requiere la unión de los receptor (es) de dopamina (s), receptor (es) de serotonina, o ambos en un sujeto puede ser el trastorno obsesivo-compulsivo (OCD), trastorno de estrés postraumático (PTSD), síndrome de las piernas inquietas, autismo, alcoholismo, depresión, insomnio, hiperprolactinemia o síndrome de Tourette.

60 En forma de ejemplo, el Síndrome de Piernas Inquietas (RLS) se ha tratado con agonistas de la dopamina no cornezuelo de centeno, con quetiapina que muestran eficacia notable. Un método para tratar RLS en un sujeto que lo necesita, puede comprender la etapa de administrar de forma oral al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende quetiapina, un metabolito activo y/o derivado activo de este conjugado con un aminoácido estándar, no estándar y/o sintético, una sal farmacéuticamente aceptable de este o su combinación.

Del mismo modo, el trastorno de estrés postraumático (PTSD) se refiere, en un ejemplo a una enfermedad mental crónica, que causa incapacidad laboral, morbilidad psiquiátrica y médica y angustia psicosocial grave. La prevalencia del PTSD en la población general en los Estados Unidos en 2006 se estimó en 7,8 %. Los síntomas principales de PTSD incluyen reexperimentación recurrente del trauma en forma de recuerdos intrusivos, pesadillas y rememoración del trauma; conductas de rechazo; y excitación autonómica. Además de los síntomas principales del PTSD, los pacientes con PTSD también exhiben irritabilidad, impulsividad, depresión y agresión. PTSD es frecuentemente difícil de tratar, con iniciativas recientes que se centran en el papel de la serotonina en la neuroregulación de PTSD. El neurotransmisor de serotonina influye en el estado de ánimo, agresión, excitación, ansiedad, sueño, aprendizaje, nocicepción, miedo y apetito. Asimismo, la disfunción de la neurotransmisión de dopamina se ha demostrado que es responsable de los síntomas tales como paranoia, alucinaciones, respuesta de sobresalto aumentada y su combinación. Fisiológicamente, la densidad de los sitios de absorción de serotonina de las plaquetas, determinado por la unión de paroxetina, se redujo significativamente en los pacientes con PTSD, en comparación con los controles normales. Los estudios clínicos mostraron los beneficios del tratamiento de los síntomas de PTSD con el agonista parcial 5-HT_{1A}, del cual es uno el metabolito quetiapina *N*-desalquilquetiapina .

El término "tratar" se refiere a derogar, sustancialmente inhibir, retardar o invertir la progresión de una enfermedad, mejorando sustancialmente los síntomas clínicos de una enfermedad o sustancialmente prevenir o retrasar la aparición de los síntomas clínicos de una enfermedad.

Las composiciones descritas en la presente descripción se pueden administrar a un sujeto que lo necesita como parte de una terapia de combinación con otro medicamento que es específico para la indicación buscada que se trata. Una persona con experiencia en la técnica reconocería fácilmente que la terapia de combinación como se describe en la presente descripción, se puede administrar ya sea de forma simultánea o consecutivamente y siempre que se administren para la misma indicación.

En consecuencia, litio o divalproex se pueden usar como terapias adicionales con las composiciones descritas en la presente descripción.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un conjugado de quetiapina, su metabolito activo y/o derivado activo; y un aminoácido estándar, no estándar y/o sintético en un medicamento se pueden usar para el tratamiento de un trastorno asociado con la disfunción de serotonina, dopamina o histamina en un sujeto que lo necesita.

En la presente especificación, el uso del singular incluye el plural excepto que se indique específicamente.

En una modalidad, el término "sujeto" se refiere a un mamífero que incluye un humano que necesita terapia para, o es susceptible a, una afección o sus secuelas. El sujeto puede incluir perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, carneros, caballos, ratas y ratones y humanos. El término "sujeto" no excluye a una persona que es normal en todos los aspectos.

El término "aproximadamente" como se usa en la presente descripción significa en términos cuantitativos más o menos 5 %, o más o menos 10 %, o más o menos el 15 %, o más o menos 20 %.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar más completamente las modalidades preferidas de la invención. Ejemplos relacionados con la materia que no se abarca por las reivindicaciones se dan solo para propósitos ilustrativos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Datos de farmacocinética oral

Las concentraciones plasmáticas de quetiapina liberada a partir de conjugados de profármaco como se describe en la presente descripción se dosificaron como soluciones orales en ratas y en comparación con una solución equimolar de diclorhidrato de quetiapina. Aunque la forma comercial de quetiapina (Seroquel[®]) es una sal de fumarato, la sal de diclorhidrato se usó como comparador porque el fumarato no es suficientemente soluble para ser dosificado eficientemente a través de una sonda oral en ratas.

Generalmente y como se muestra en las Figuras 4-6, las concentraciones plasmáticas de quetiapina liberada variaron dependiendo del aminoácido unido. Para los ejemplos proporcionados, la exposición sistémica de quetiapina liberada osciló de 99-175 % (%-AUC en comparación con quetiapina diclorhidrato). Valina-quetiapina mostró el valor %-AUC relativo más alto de 175 %. Los valores C_{max} variaron entre 61-189 % (%-C_{max} en comparación con diclorhidrato de quetiapina) con valina-quetiapina produciendo el valor %-C_{max} relativa más alto de 189 %. Los valores T_{max} fueron similares para todos los ejemplos.

Ejemplo 2: Síntesis general de conjugados aminoácido-quetiapina

Un esquema sintético general para la síntesis de un profármaco de aminoácido de quetiapina típicamente consiste de las siguientes etapas:

1. Protección del aminoácido, si es aplicable.
- 5 2. Activación del grupo carboxílico, si no está ya en forma activada.
3. Adición de aminoácido activado a la quetiapina o viceversa, en presencia de una base
4. Eliminación de grupos protectores de aminoácidos, si es aplicable.

10 A una solución de quetiapina (1 mmol) en THF (10 mL) se añadió LiN (TMS)₂ (1,5 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente. Se añadió éster succinimidil de aminoácido *N*-protegido (1,05 mmol) en THF (10 ml) gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente, posteriormente se vierte en una solución acuosa de cloruro de amonio (200 mL) y se extrajo con EtOAc (2x200 mL). La capa orgánica se lavó con NH₄Cl (2x100 mL) acuosa y salmuera (2x100mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó hasta sequedad para producir el conjugado amino ácido *N*-protegido-quetiapina.

15 El intermedio protegido (1 mmol) se agitó en 4 N HCl/dioxano (10 mL) durante 30 min. a temperatura ambiente y después se concentró a sequedad para producir la sal de clorhidrato respectiva del conjugado de aminoácido de quetiapina.

20 Ejemplo 3: Síntesis de valina-quetiapina fosfato (Val-OTP-H₃PO₄):

Boc-Val-QTP

25 A una solución de base libre de quetiapina 1 (7,66 g, 19,97 mmol) en THF (50 ml) se añadió gota a gota LiN (TMS)₂ (24,9 mL, 24,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una solución de Boc-Val-OSu (6,9 g, 21,96 mmol) en THF (12 mL) gota a gota durante un período de 3-4 min. Después de 1 h, NH₄Cl (150 ml) saturado acuoso se añadió y agitó durante 15 minutos. EtOAc (300 mL) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó durante unos 30 min adicionales. El capa de EtOAc se lavó con solución de ácido cítrico [ácido cítrico al 2 % (100 mL) + salmuera (100 mL)] (2 x), 5 % ac. NaHCO₃ (1x200 mL) y salmuera (1 x200 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó hasta sequedad para dar el Boc-Val -QTP (11,09 g, 95 %).

Val-QTP·3 HCl

35 Boc-Val-QTP se disolvió en HCl 1,25 M en IPA (150 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El volumen de la mezcla de reacción se redujo a la mitad y se vertió mientras se agita en IPAc (250 mL). El precipitado se filtró, lavó con IPAc (2 x) y secó para dar Val-QTP 3 • HCl (11,01 g, 98 %).

Método alternativo

40 Boc-Val-QTP (4,5 g, 7,7 mmol) se disolvió en IPA (25 mL) y a esta solución se añadió HCl 5-6 N en IPA (25 mL). La mezcla de reacción marrón se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El volumen de reacción se redujo a la mitad y se vertió mientras se agita en IPAc (150 mL). El precipitado blanco se filtró, lavó con IPAc y secó para dar Val-QTP • 3 HCl (4,2 g, 92 %).

Val-QTP FB

50 Val-QTP • 3 HCl (6,4 g, 10,99 mmol) se disolvió en agua (50 mL) y a esta solución se añadió una solución acuosa saturada. NaHCO₃ (150 mL) seguido por EtOAc (250 mL). La mezcla se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La capa de EtOAc se lavó con una solución sat. NaHCO₃ (2x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y evaporó hasta sequedad para dar Val-QTP FB (5,8 g) como un aceite.

Val-QTP·H₃PO₄

55 A una solución Val-QTP FB (5,8 g, 10,52 mmol) en IPA (50 mL) se añadió gota a gota la solución 1 M H₃PO₄ (10,55 mL) en IPA. Un precipitado blanco apareció después de la adición. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente. La suspensión se diluyó con IPAc (60 mL) y se agitó durante unos 30 min adicionales. El precipitado blanco se filtró, lavó con IPAc y se secó para dar Val-QTP • H₃PO₄ (4,05 g).

Los conjugados valina ilustrativos se proporcionan en la Figura 8.

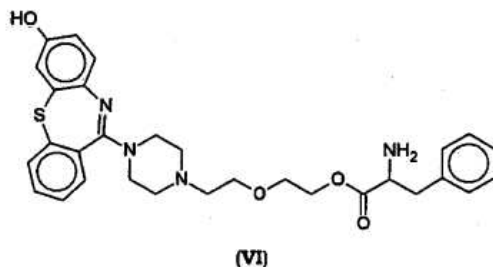
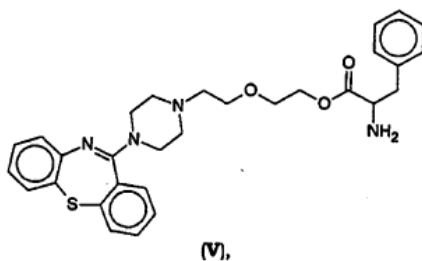
60 Ejemplo 4: Síntesis de trihidrocloruro fenilalanina-quetiapina (Phe-OTP • 3 HCl)

A una solución de la base libre de quetiapina (0,23 g, 0,6 mmol) en THF (8 mL) se añadió gota a gota LiN (TMS)₂ (0,96 mL, 0,96 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 30 min. a temperatura ambiente. Se añadió una solución de Boc-

- 5 Phe-OSu (0,228 g, 0,63 mmol) en THF (4 mL) gota a gota a temperatura ambiente durante un período de 5 min. Después de 2 h, la reacción se inactivó con NH₄Cl (50 mL) acuosa y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con ac. NH₄Cl (2x50 mL), sat. ac. NaHCO₃ (1x50 mL) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a sequedad para dar Boc-Phe-QTP (0,24 g).
- 10 Boc-Phe-QTP se disolvió en 4 N HCl/dioxano (12 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron y el residuo se co-evaporó con IPAc y secó para dar Phe -QTP • 3 HCl (0,25 g).
- 10 Los conjugados de fenilalanina ilustrativos se proporcionan en la Figura 9.
- Ejemplo 5: Síntesis de aspartato-Quetiapina trihidrocloruro (Asp-OTP • 3 HCl)
- 15 A una solución de la base libre de quetiapina (0,24 g, 0,62 mmol) en THF (8 mL) se añadió gota a gota LiN (TMS)₂ (0,99 mL, 0,99 mmol) y la reacción mezcla se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente. Una solución de Boc-Asp (O^tBu)-OSu (0,254 g, 0,65 mmol) se añadió gota a gota en THF (4 mL) durante un período de 5 min. Después de 3 h, la reacción se inactivó con NH₄Cl acuosa (50 mL) y se extrajo con EtOAc (110 mL). La capa de EtOAc se lavó con 1 % ac. NaHSO₄ (50 mL), sat. ac. NaHCO₃ (50 mL) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó hasta sequedad para dar Boc-Asp (O^tBu)-QTP (0,265 g).
- 20 Una solución de Boc-Asp (O^tBu)-O-Que en 4 N HCl/dioxano (12 mL) se agitó durante 8 h a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron y el residuo se co-evaporó con IPAc y se secó para dar Asp-QTP • 3 HCl (0,26 g).

Reivindicaciones

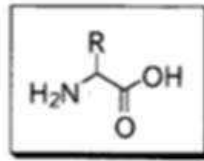
1. Una composición que comprende un conjugado de 2-(2-(4-(dibenzo [b,f] [1,4] tiazepin-11-il) piperazin-1-il) etoxi) etanol (quetiapina) o 7-hidroxi-quetiapina y fenilalanina, o una sal de este, en donde la fenilalanina se esterifica a través de su grupo carboxilo con un grupo hidroxilo de la quetiapina o 7-hidroxi-quetiapina.
2. La composición de la reivindicación 1, en donde el conjugado es 2-(2-(4-(dibenzo [b,f] [1,4] tiazepin-11-il) piperazin-1-il) etoxi) etil L-fenilalanina, 2-(2-(4-(dibenzo[b, f] [1,4] tiazepin-11-il) piperazin-1-il) etoxi) etil D-fenilalanina, o sus sales farmacéuticamente aceptables.
3. La composición de la reivindicación 1, en donde el conjugado se representa por cualquiera de las estructuras de las fórmulas V y VI:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

4. La composición de la reivindicación 1 o 3, en donde la sal del conjugado es una sal clorhidrato, una sal bromhidrato, una sal hidroyoduro, un sulfato, un fosfato, una sal de ácido orgánico, un nitrato, un benzoato o una mezcla de estos, en donde la sal de ácido orgánico preferentemente es una sal mesilato, una sal de besilato, una sal tosilato, una sal de oxalato, una sal fumarato, una sal triflato, una sal citrato, una sal malato, o una sal tartrato.
5. La composición de la reivindicación 1 o 3, en donde la composición se formula para la administración oral o la administración de supositorios, en donde la composición formulada para la administración oral es preferentemente una tableta, cápsula, comprimido, píldora, trocisco, pastilla, solución líquida, suspensión, elixir, o capa fina oral (OTF).
6. La composición de la reivindicación 1 o 3, en donde el conjugado o la sal de este está presente en una cantidad de entre aproximadamente 1 mg y 2000 mg por dosis unitaria, preferentemente en una cantidad de entre aproximadamente 150 y 800 mg por dosis unitaria, preferentemente en una cantidad de entre aproximadamente 300 y 600 mg por dosis unitaria, preferentemente en una cantidad de entre aproximadamente 350 y 400 mg por dosis unitaria.
7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para uso en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico, en donde el trastorno psiquiátrico se selecciona preferentemente del grupo que consiste en esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés post-traumático, síndrome piernas inquietas, autismo, alcoholismo, depresión, insomnio y síndrome de Tourette.

- 5
8. Un método para aumentar la biodisponibilidad relativa de quetiapina o 7-hidroxi-quetiapina que comprende la etapa de conjugar la quetiapina o 7-hidroxi-quetiapina a la fenilalanina, en donde la fenilalanina se esterifica a través de su grupo carboxilo con un grupo hidroxilo de la quetiapina, o 7- hidroxi-quetiapina.
- 10
9. Un conjugado de quetiapina o 7-hidroxi-quetiapina y fenilalanina, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la fenilalanina se esterifica a través de su grupo carboxilo con un grupo hidroxilo de la quetiapina o 7-hidroxi-quetiapina, para uso en un método para tratar un trastorno psiquiátrico que requiere la unión de receptor (es), de dopamina, receptor (es) de la serotonina, o ambos en un sujeto.
- 15
10. Un conjugado de quetiapina o 7-hidroxi-quetiapina y fenilalanina, en una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la fenilalanina se esterifica a través de su grupo carboxilo con un grupo hidroxilo de la quetiapina o 7-hidroxi-quetiapina, para uso en un método para tratar esquizofrenia o el trastorno bipolar en un sujeto.
- 20
11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, el método de la reivindicación 8, o el conjugado o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 9 o 10, en donde el conjugado se diseña para descomponer *in vivo* a la quetiapina o 7-hidroxi-quetiapina y la fenilalanina.



R =

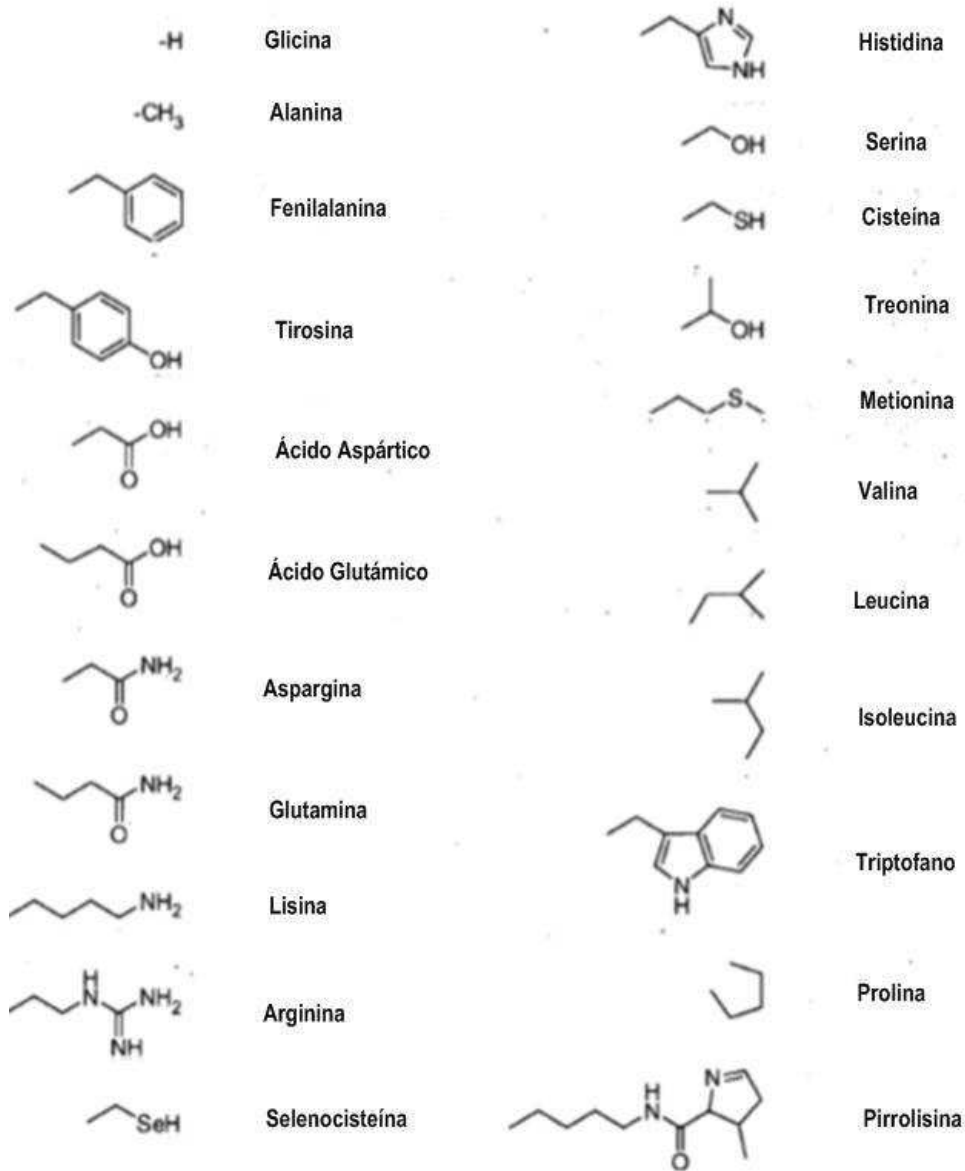


Figura 1

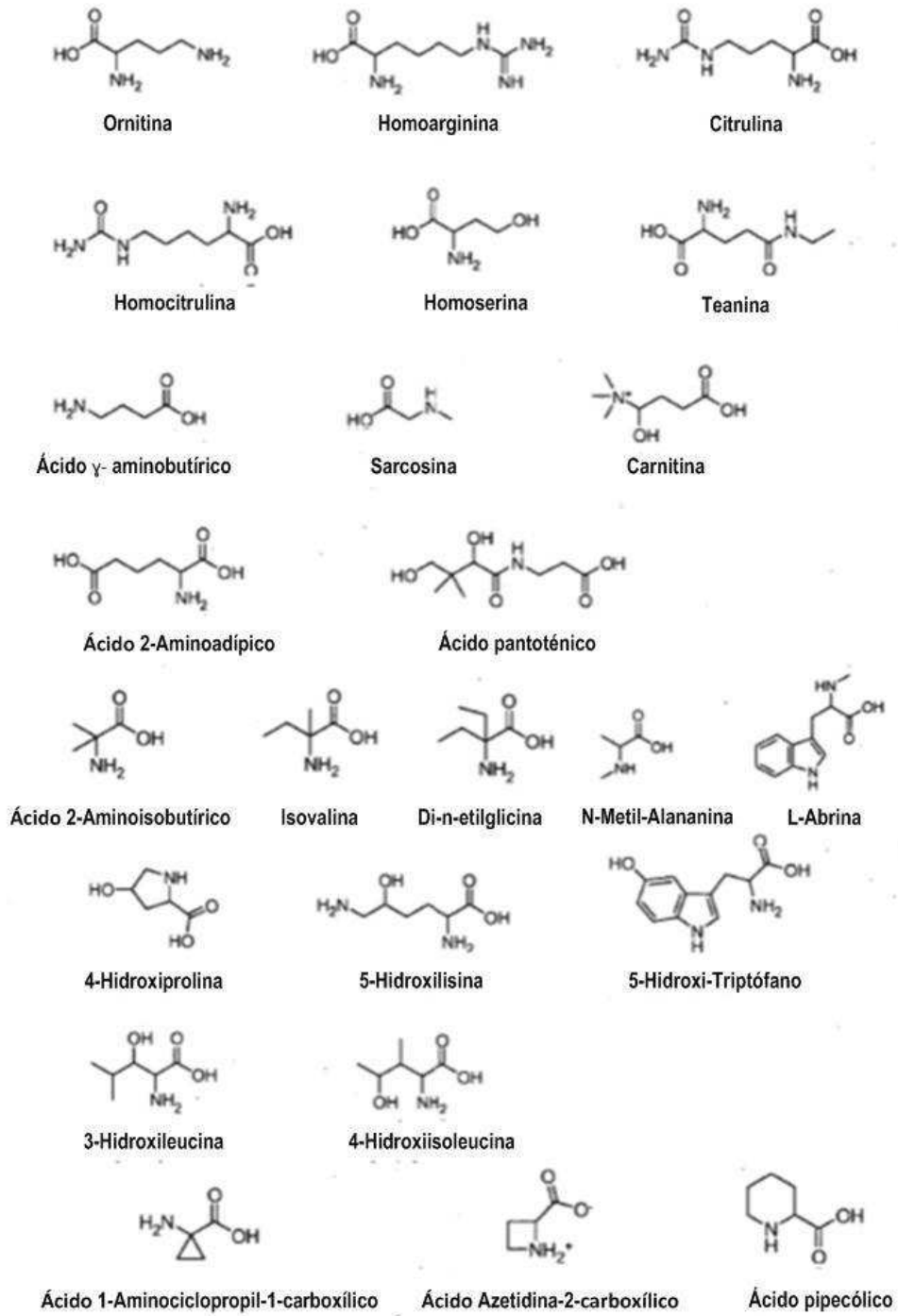


Figura 2

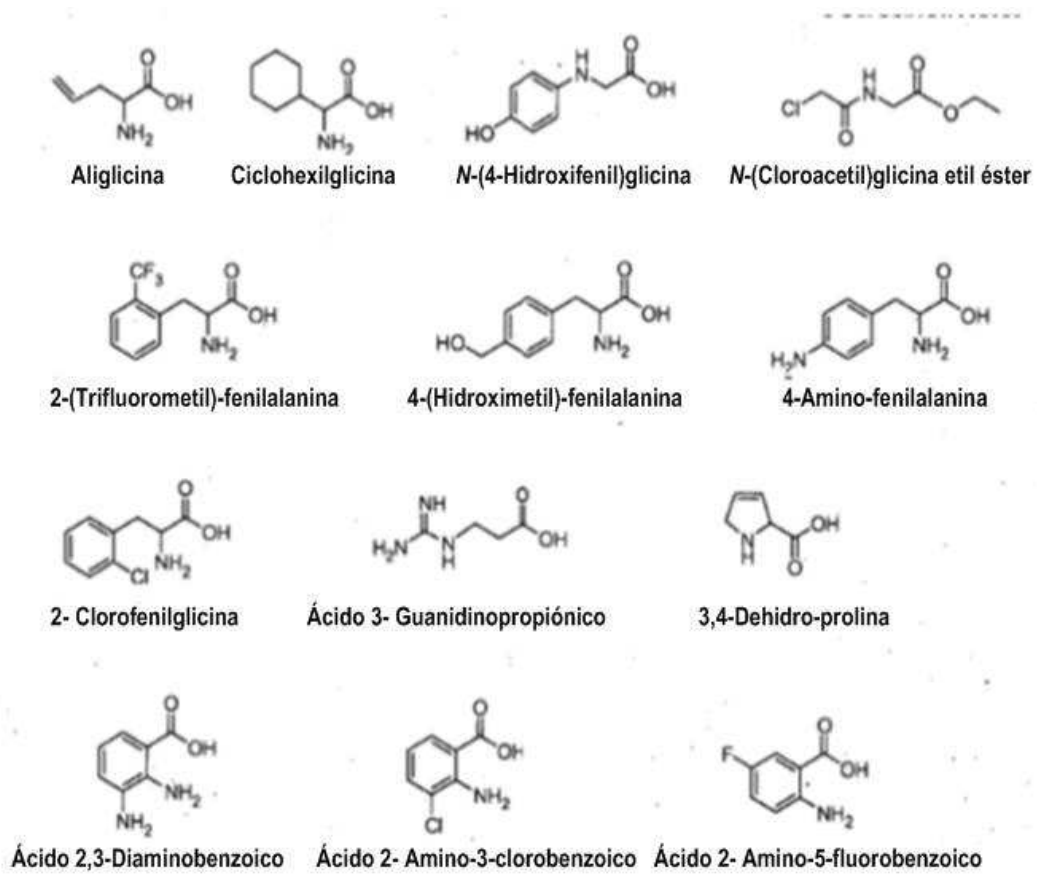


Figura 3A

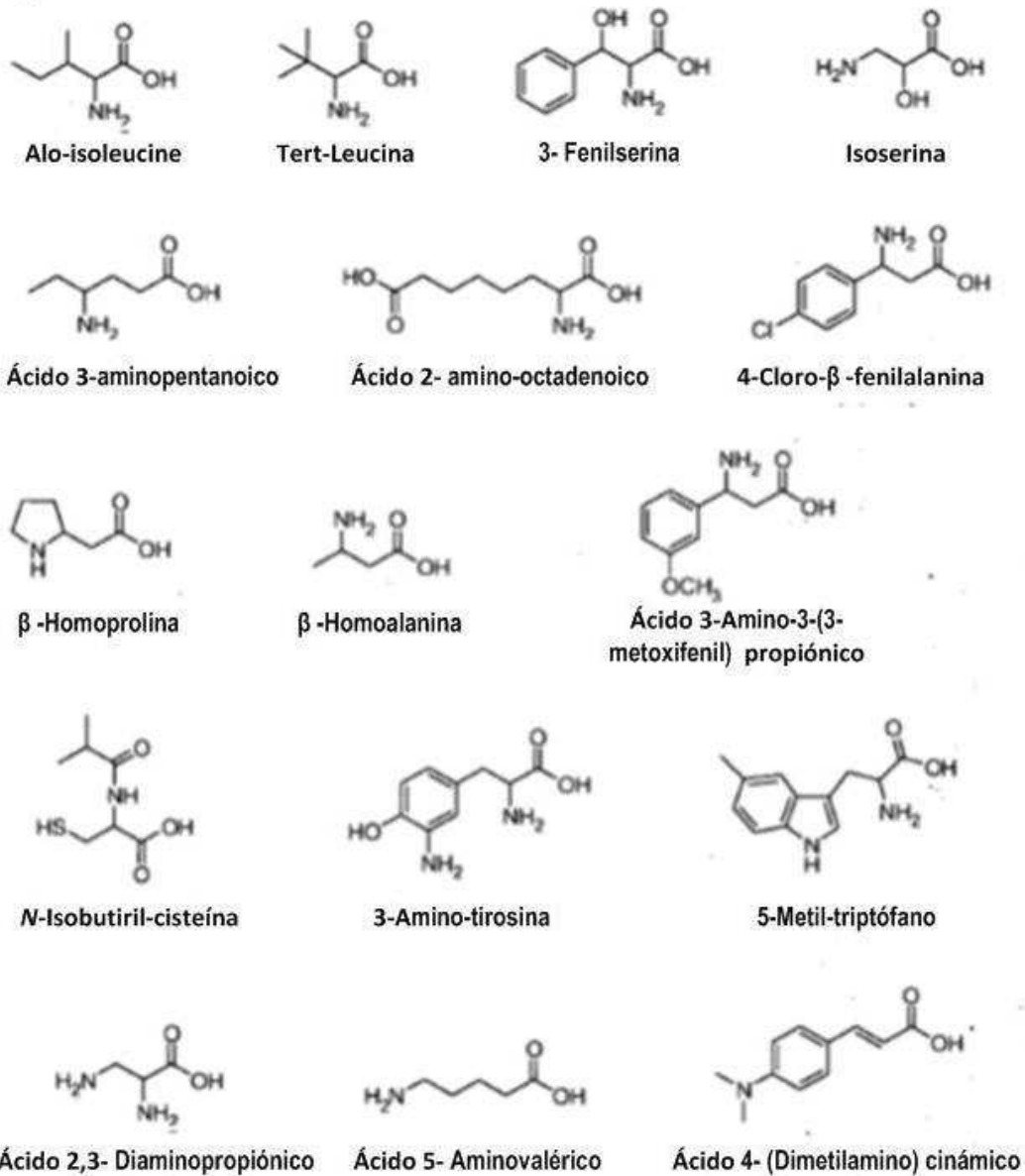


Figura 3B

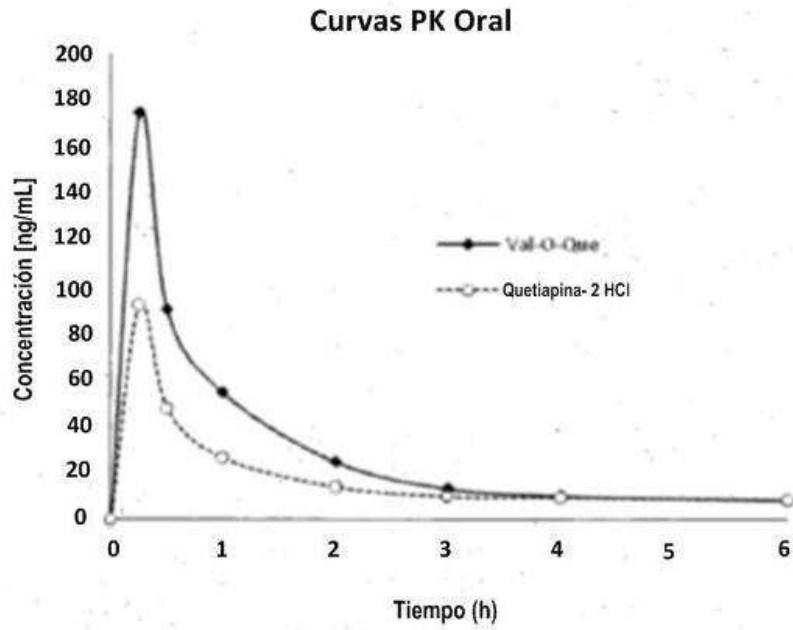


Figura 4

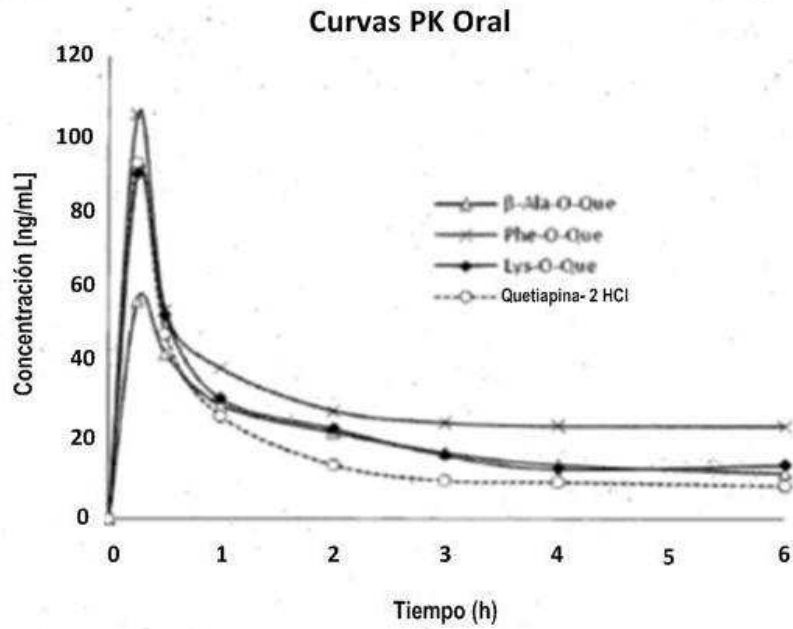


Figura 5

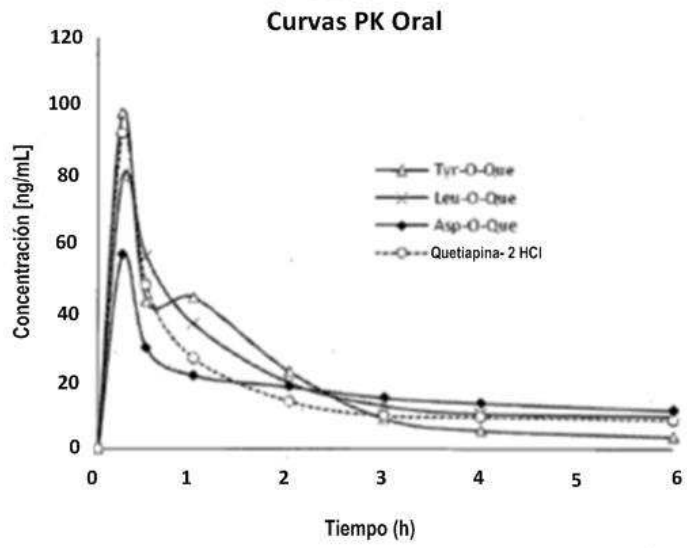


Figura 6

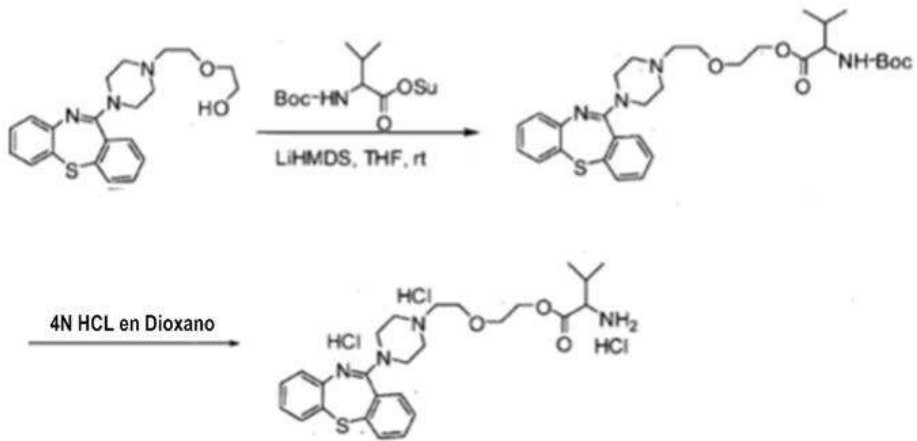
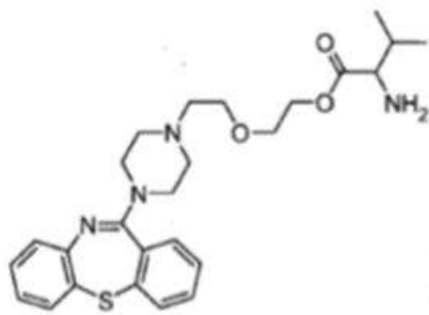
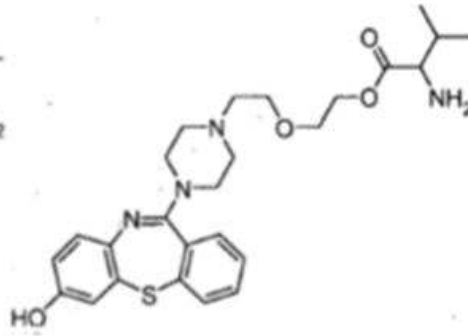


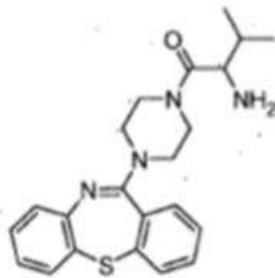
Figura 7



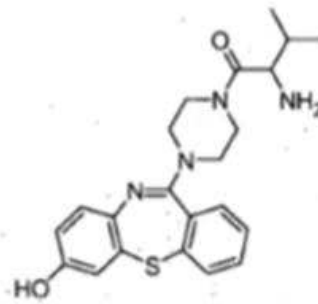
Valina-quetiapina (Val-QTP)



Valina-7-hidroxi-quetiapina (Val-7-OH-QTP)

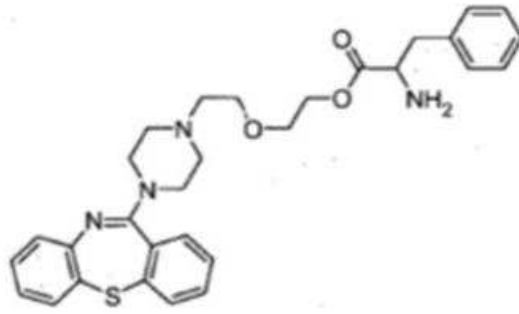


Valina-N-desalquil-quetiapina (Val-norQTP)

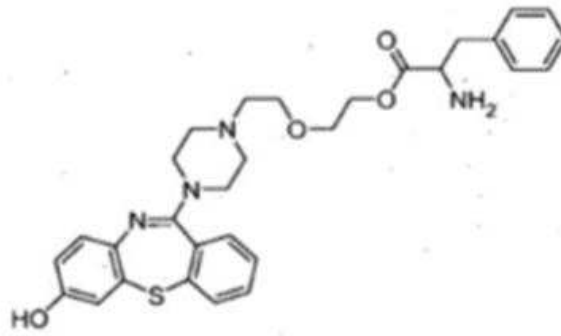


Valina-7-hidroxi-N-desalquil-quetiapina (Val-7-OH-norQTP)

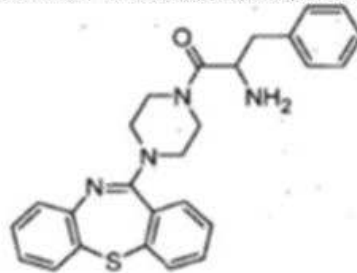
Figura 8



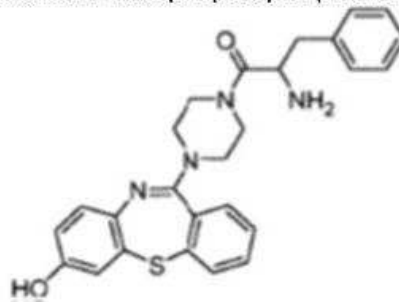
Fenilalanina-quetiapina (Phe-QTP)



Fenilalanina-7-hidroxi-quetiapina (Phe-7-OH-QTP)



Fenilalanina-N-desalquil-quetiapina (Phe-norQTP)



Fenilalanina-7-hidroxi-N-desalquil-quetiapina (Phe-7-OH-norQTP)

Figura 9