

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 717**

51 Int. Cl.:

A61K 31/44	(2006.01)
A61K 31/455	(2006.01)
A61P 25/32	(2006.01)
A61K 9/46	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61K 9/16	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01)
A61K 9/50	(2006.01)
A61K 9/70	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2008 E 08763673 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 2173345**

54 Título: **Formulación oral de metadroxina**

30 Prioridad:

03.07.2007 IL 18438907
05.11.2007 IL 18715907

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.12.2015

73 Titular/es:

ALCOBRA LTD. (100.0%)
65 Rothschild Blvd.
65785 Tel Aviv, IL

72 Inventor/es:

MEGIDDO, GUR;
MEGIDDO, DALIA;
YAMIN, RINA;
ILAN, YARON y
AMSELEM, SHIMON

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 552 717 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

Formulación oral de metadoxina

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones de metadoxina.

5 Antecedentes de la invención

La bebida social (el consumo de alcohol sin llegar a estar intoxicado) es una norma social en muchas culturas y ha sido considerada ampliamente como una práctica aceptable que permite a la gente socializar juntos más libremente y fácilmente. Beber es relajante para muchas personas, y beber antes y durante las reuniones, en bares o restaurantes, con las comidas y con la familia y los amigos son todos actos que se consideran dentro del ámbito de la bebida social, siempre que se mantenga el consumo de alcohol de forma que no se alcance la intoxicación.

Las formas más graves o excesivas de beber, a menudo crónicas, pueden ser potencialmente perjudiciales para el bebedor y otras personas afectadas por el bebedor. Por ejemplo, beber con la intención de llegar borracho o intoxicado, beber y conducir bajo la influencia del alcohol, pérdida de la coordinación psicomotriz y el habla, desmayos, vómitos, intoxicación por alcohol y las muertes asociadas se consideran entre los síntomas y los efectos del consumo de alcohol dañinos que rebasa el ámbito del consumo social. Sería deseable evitar estos y otros efectos o consecuencias del consumo excesivo de alcohol.

El abuso de alcohol, por otra parte, es un problema común en la población general en todo el mundo. El abuso del alcohol y el alcoholismo son responsables de una amplia variedad de problemas médicos, que se consideran parte de las epidemias de la nueva era, entre ellas las más reconocidas son la enfermedad hepática inducida por el alcohol, la desnutrición primaria y secundaria, y el daño neuronal, que a menudo conducen a la muerte.

El aspecto farmacoterapéutico del alcoholismo incluye el uso de fármacos, con diferentes acciones y objetivos. La metadoxina es un carboxilato de piridoxina-pirrolidona (también conocida como piridoxol L,2-pirrolidona-5 carboxilato o piridoxina 5-oxo-2-pirrolidona-carboxilato) con importantes propiedades de eliminación del alcohol que se ha utilizado para tratar la intoxicación aguda por alcohol, envenenamiento, y ciertos síndromes del alcohol agudos (revisado en Addolorato et al., *Int. J. Immunopathol Pharmacol.* (2003) 16:207-214). Los datos a largo plazo muestran que la metadoxina es segura para su uso por los humanos.

La metadoxina es capaz de acelerar la eliminación del alcohol de la sangre y los tejidos, ayudando a restaurar la estructura funcional del hígado y de aliviar los trastornos neuropsicológicos asociados con la intoxicación crónica por alcohol y síndromes asociados. En estudios con animales, la metadoxina aumentó la depuración plasmática y la excreción urinaria del etanol, inhibió el aumento de la producción de ésteres de ácidos grasos en el hígado durante la ingesta crónica de alcohol, redujo el estrés oxidativo y previno el agotamiento de glutatión en los tejidos hepáticos (Antonelli et al., *Pharmacol. Res. Commun.* (1984) 16:189-197). En el cerebro, la metadoxina aumentó el nivel de GABA y acetilcolina en la corteza frontoparietal de conejillos de indias.

La metadoxina tiene un par iónico entre el carboxilato de la pirrolidona (PCA) y la piridoxina (vitamina B6) con lo que los dos compuestos se enlazan en un solo producto por salificación. El emparejamiento con PCA aumenta sinérgicamente la actividad farmacológica de la piridoxina (véase, por ejemplo, el documento de patente de los Estados Unidos N° 4.313.952). La metadoxina es libremente soluble en agua y en fluido gástrico. La absorción oral del fármaco es rápida con una alta biodisponibilidad (60-80%). La semivida de metadoxina en el suero humano es corta (40-60 minutos) sin diferencias apreciables entre la administración oral e intravenosa (Addolorato et al., *supra*, Lu Yuan et al., *Chin. Med. J.* 2007 120(2) 160-168).

La metadoxina se comercializa en varios países como un medicamento con receta en forma de comprimidos de 500 mg e inyecciones de 300 mg. Los comprimidos contienen 500 mg de metadoxina, celulosa microcristalina y estearato de magnesio. Las ampollas contienen 300 mg de metadoxina, metabisulfito de sodio, EDTA de sodio, p-hidroxibenzoato de metilo y agua.

Los niveles máximos de etanol aparecen en el torrente sanguíneo de 30-60 minutos después de beber. Debido a la rápida absorción de etanol, el lavado de estómago es ineficaz contra la sobredosis de etanol. Debido a que el etanol es miscible en agua, se dirige a los tejidos ricos en agua, tales como el cerebro, donde causará los síntomas familiares. Una bebida típica aumenta el nivel de etanol en sangre a aproximadamente 20 mg/dl, que típicamente puede ser metabolizado y eliminado en aproximadamente una hora. La regulación en aumento de la alcohol deshidrogenasa (ADH) en los grandes bebedores puede aumentar la eliminación del etanol a aproximadamente 30 mg/dl por hora.

El documento de patente internacional WO2008/066353 revela el uso de la metadoxina para prevenir o tratar el hígado graso inducido por el alcohol o esteatohepatitis, que es consecuencia de repetidas intoxicaciones de alcohol. El documento de patente de los Estados Unidos US4313952 revela que el pretratamiento de animales con metadoxina antes de la administración de alcohol protege contra el estrés hepático. Addolorato G *et al.* International

Journal of Immunopatology and pharmacology, volumen 16, número 3, Setiembre 2003, páginas 207-214, describen el tratamiento de pacientes que sufren de intoxicación alcohólica aguda con piridoxina P.C.A. Shipilenya *et al.* Alcoholism: clinical and experimental research, volumen 26, número 23, 2002, páginas 340-346, revela que la metadoxina aceleró la eliminación del etanol de la sangre de pacientes con intoxicación de etanol aguda, lo que condujo a una recuperación más rápida de la intoxicación. El documento de patente internacional WO2005/048974 describe el uso de gelatina como un agente de gelificación para la fabricación de composiciones masticables no comprimidas.

Existe, pues, una necesidad de métodos y composiciones que sean capaces de reducir rápidamente los niveles de alcohol y proporcionar la restauración rápida de la sobriedad tras el consumo de alcohol en cualquier tipo de bebida, o que reduzcan o prevengan los síntomas del consumo de alcohol, especialmente en los sujetos que no han alcanzado los niveles de intoxicación o que no presentan síntomas de síndromes relacionados con el alcoholismo crónico. Sería deseable, por ejemplo, tener un tratamiento que pudiera administrarse durante o poco después del beber social de cualquier cantidad de alcohol que permita a la persona que bebe convertirse rápidamente en lo suficientemente sobrio para conducir legalmente. También hay una necesidad de mejorar el tratamiento y la prevención de las intoxicaciones alcohólicas agudas y crónicas y enfermedades relacionadas, tales como el alcoholismo.

Compendio de la invención

Según la presente invención se proporciona una composición para administración oral que comprende como ingrediente activo la metadoxina, en donde una porción de la metadoxina se formula para liberación sostenida y una porción de la metadoxina se formula para liberación inmediata y en donde la proporción relativa de la metadoxina de liberación sostenida a la porción de metadoxina de liberación inmediata está en el intervalo de 60:40 a 80:20 en números enteros totales. Preferiblemente, la composición se formula para liberar no menos del 50% de la metadoxina total en 8 horas.

Ventajosamente, la proporción relativa de la metadoxina de liberación sostenida a la metadoxina de liberación inmediata es de 60:40, 65:35, 70:30, 75:25, o 80:20.

Opcionalmente, dicha composición además comprende al menos uno de un material polimérico, un mejorador de la absorción y un excipiente aceptable.

Se proporciona según la invención un dispositivo de administración del fármaco que comprende una composición de metadoxina de la invención.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra un gráfico de la tasa de liberación de ciertas composiciones de metadoxina como se describe en los Ejemplos 2-3. El gráfico ilustra la diferencia entre una formulación de liberación inmediata y una formulación de liberación lenta de metadoxina. Se presenta la metadoxina (%) liberada en función del tiempo (horas).

La figura 2 ilustra las velocidades de disolución ejemplares de diversas formulaciones de liberación lenta de metadoxina preparadas usando diferentes polímeros como se describe en los ejemplos 4-6. Se presenta la metadoxina (%) liberada en función del tiempo (horas).

La figura 3 ilustra los niveles séricos promedio de metadoxina en 3 cerdos después de la administración de liberación inmediata y formulaciones de liberación lenta como se describe en el ejemplo 13. Se presenta los niveles séricos promedios de metadoxina (microgramos (mcg)/ml) en función del tiempo (horas).

La figura 4 ilustra los niveles séricos promedio de metadoxina en 3 cerdos después de la administración de una formulación de liberación lenta de metadoxina (250 mg) y dosis doble (500 mg) de formulaciones de metadoxina de liberación lenta como se describen en el ejemplo 13. Se presenta los niveles séricos promedio de metadoxina (mcg/ml) frente al tiempo (horas).

Descripción de la invención

Definiciones

Por conveniencia, se recogen en este documento ciertos términos empleados en la especificación, ejemplos y realizaciones adjuntas. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto ordinario en la técnica a la que esta invención pertenece.

Los artículos "un" y "una" se utilizan en este documento para referirse a uno o a más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

El término "incluyendo" se utiliza en este documento para que signifique, y se usa de manera intercambiable con, la frase "incluyendo, pero no limitado a".

El término "o" se utiliza en este documento para que signifique, y se usa de manera intercambiable con, el término "y/o", a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

- 5 El término "tal como" se utiliza en este documento para que signifique, y se utiliza de forma intercambiable, con la frase "tal como, pero no limitado a".

10 El término tratamiento "profiláctico" o "terapéutico" se refiere a la administración a un sujeto de una o más de las composiciones de la invención. Si se administra antes de la manifestación clínica de la afección no deseada (por ejemplo, enfermedad u otro estado no deseado del animal huésped) entonces el tratamiento es profiláctico, es decir, contribuye a la prevención, es decir, la protección del sujeto contra el desarrollo de una condición indeseada, mientras que si se administra después de la manifestación de una condición no deseada, el tratamiento es terapéutico (es decir, se pretende disminuir, mejorar o prevenir la progresión de la afección o efectos secundarios no deseados de éstos).

15 El término "efecto terapéutico" se refiere a un efecto local o sistémico en animales, particularmente mamíferos, y más particularmente en seres humanos, causado por una sustancia o sustancias farmacológicamente activas. Así, el término significa cualquier sustancia destinada para su uso en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades o en la mejora del desarrollo y las condiciones físicas o mentales deseable en un animal o ser humano. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de una sustancia tal que produzca un cierto efecto local o sistémico deseado en una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento. En ciertas formas de realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición dependerá de su índice terapéutico, solubilidad, y similares. Por ejemplo, ciertas formulaciones de metadoxina de la presente invención se pueden administrar en una cantidad suficiente para producir una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a un tratamiento seleccionado, como puede ser determinado por el experto en la materia.

20 El término "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un reactivo terapéutico que cuando se administra a un sujeto en una dosis apropiada y régimen apropiado produce al menos un resultado deseado.

25 Un "sujeto" o "paciente" para ser tratado por un método de la invención puede significar tanto un ser humano como un animal, preferiblemente un mamífero.

30 A lo largo de esta memoria descriptiva, la palabra "comprenden" o variaciones tales como "comprende" o "que comprende" se entenderá que implican la inclusión de un número entero o grupos de números enteros expresados pero no la exclusión de cualquier otro número entero o grupo de números enteros.

35 El término "biodisponible" significa que al menos una cierta cantidad de un compuesto particular está presente en la circulación sistémica. Cálculos formales de biodisponibilidad oral se describen en términos de un valor F ("Fundamental of Clinical Pharmacokinetics", John G. Wegner, Drugs Intelligence Publications; Hamilton, Illinois 1975). El valor F se deriva de la relación de la concentración del fármaco original en la circulación sistémica (por ejemplo, plasma) después de la administración intravenosa a la concentración del fármaco original en la circulación sistémica después de la administración por una vía no intravenosa (por ejemplo, oral). Por lo tanto, la biodisponibilidad oral dentro del alcance de la presente invención contempla la relación o valor F de la cantidad de fármaco original detectable en el plasma tras la administración oral en comparación con la administración intravenosa.

40 El término "tratar" o "tratamiento" se refiere a mitigar o aliviar al menos el síntoma de una afección, enfermedad o trastorno en un mamífero, tal como un ser humano, o la mejora de una medición determinable asociada con una condición, enfermedad o trastorno.

45 El término "metadoxina" tal como se utiliza en este documento, se refiere a la forma actualmente conocida y disponible de la metadoxina, que es un par iónico entre el carboxilato de pirrolidona (PCA) y la piridoxina (vitamina B6) con los dos compuestos unidos formando un producto único por salificación. El término "metadoxina" como se usa en el presente documento también pretende referirse a y abarcar cualquier otra forma activa de la pirrolidona carboxilato (PCA) en asociación estable con la piridoxina (vitamina B6). La asociación estable entre PCA y piridoxina puede ser no covalente, tal como a través de un enlace de sal, o de otras fuerzas hidrostáticas o electrostáticas. La asociación estable, en otros casos, puede llevarse a cabo mediante una unión covalente, por ejemplo, por medio de un grupo de unión u otro enlace químico entre PCA y piridoxina en el que se retiene la actividad de la metadoxina. El experto en la materia será capaz de probar la actividad biológica de cualquiera de tales complejos en ensayos de metadoxina estándar.

55 El término "derivado aceptable" con respecto a la metadoxina se refiere a cualquier sal, conjugado, éster, complejos u otro derivado químico de la metadoxina o cualquiera de los restos que comprenden los mismos, que, tras la administración a un sujeto, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) metadoxina o un metabolito o residuo funcional de la misma, o una actividad de metadoxina medible. El término "derivado de metadoxina

fisiológicamente compatible" puede utilizarse indistintamente en el presente documento con el término "derivado aceptable" y se refiere a un derivado aceptable funcional, activo, farmacéuticamente aceptable de metadoxina.

El término "excipiente" se refiere a una sustancia inactiva usada como un vehículo para el ingrediente activo en una formulación.

- 5 El término "liberación controlada" se refiere a cualquier formulación que proporciona un agente a una tasa controlada durante un tiempo prolongado y está diseñada para conseguir un perfil del nivel del agente deseado.

10 El término "liberación sostenida" se utiliza en su sentido convencional para referirse a una formulación que proporciona una liberación gradual de un material activo durante un período prolongado de tiempo, que en ciertas formas de realización también puede originar además niveles en sangre sustancialmente constantes durante un periodo de tiempo prolongado, es decir, de liberación controlada.

El término "liberación inmediata" se utiliza en su sentido convencional para referirse a una formulación que proporciona después de la administración una liberación no retardada o controlada de un material activo.

15 El término "semivida" de una sustancia es el tiempo que tarda una sustancia en perder la mitad de su actividad farmacológica, fisiológica, u otra actividad. La semivida biológica es un parámetro farmacocinético importante y por lo general se designa por la abreviatura $t_{1/2}$.

El término "no invasivo" se refiere a modos de tratamiento que no perforan la piel.

20 El término "administración no crónica" puede utilizarse indistintamente en el presente documento con el término "administración aguda" y se refiere a dar una cantidad o porción medida o no medida de un medicamento a un paciente en base no regular. La administración no crónica puede ser un tratamiento de dosis única o un tratamiento de dosis múltiple, y opcionalmente puede ser dado durante un tiempo. Típicamente, pero no siempre, una administración no crónica se administra para tratar o prevenir una condición no crónica. Ciertas enfermedades crónicas también pueden beneficiarse de la administración no crónica de una composición de metadoxina descrita en este documento.

25 El término "administración crónica" se refiere a dar una cantidad medida de un medicamento en una base regular a un sujeto. En algunas realizaciones, la administración crónica es para tratar o prevenir una o más condiciones o enfermedades crónicas. Las enfermedades crónicas tienen una o más de las siguientes características: son permanentes, dejan discapacidad residual, son causadas por una alteración patológica no reversible, requieren un entrenamiento especial del paciente para la rehabilitación, o puede esperarse que requieran un largo período de vigilancia, observación, o cuidado.

30 El término "tratamiento de dosis única" se refiere a dar una cantidad medida de un medicamento para ser tomado de una vez. Se administra para tratar enfermedades no crónicas en base irregular, dependiendo de la necesidad personal.

35 El término "alcoholismo" se refiere a una enfermedad crónica primaria conocida como síndrome de dependencia del alcohol, la etapa más severa de un grupo de problemas con la bebida. El alcoholismo se considera una enfermedad progresiva, lo que significa que los síntomas y los efectos del consumo de alcohol se vuelven cada vez más graves con el tiempo (Morse R. et al., JAMA 268(8):1012-4 (1992)).

40 El término "abuso del alcohol" se refiere a la bebida repetida a pesar de los problemas físicos, sociales, psicológicos, u ocupacionales relacionados con el alcohol (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV). Cuando el abuso del alcohol llega a la etapa de la dependencia del alcohol, la persona también puede experimentar la tolerancia, síndrome de abstinencia, y un impulso no controlado de beber.

45 Síntomas reconocidos en la técnica de consumo de alcohol incluyen: reducción de la actividad en el sistema nervioso central, tono muscular flojo, pérdida de coordinación motora fina, el tambaleo del "borracho", aparecen los ojos "brillantes", las pupilas pueden ser lentas para responder a los estímulos, las pupilas pueden llegar a estar constreñidas, disminución de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la frecuencia respiratoria, disminución de las respuestas reflejas, tiempos de reacción más lentos, la piel puede estar fría al tacto (pero el usuario puede sentir calor), sudoración profusa, pérdida de coordinación motora fina, o olores de alcohol en el aliento. Los síntomas de consumo de alcohol y los criterios diagnósticos para la intoxicación por alcohol incluyen los descritos en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV, por ejemplo, la sección 303.00 Diagnostic Criteria for Alcohol Intoxication.

50 El término "intoxicación por alcohol", según se usa en este documento, se refiere a una situación en la que la cantidad de alcohol que una persona consume supera la tolerancia del individuo para el alcohol y produce, ya sea durante o poco después de beber, anomalías psicológicas, conductuales o físicas clínicamente importantes, tales como la agresión inapropiada y juicio y funcionamiento social deteriorados. Uno o más de los siguientes signos o síntomas de intoxicación por alcohol se producen poco después de beber: (1) trastornos del habla; (2) coordinación motora deteriorada; (3) marcha inestable; (4) nistagmo (movimiento involuntario irregular del ojo caracterizado por la

55

suave persecución de un objeto en una dirección y el movimiento sacádico en la otra dirección); (5) falta de atención y/o deterioro de la memoria; y (6) estupor o coma (ver Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders , Fourth Edition (DSM-IV), 303.00.

5 La sobriedad, intoxicación, abuso del alcohol, agresión relacionada con el alcohol o alcoholismo se pueden medir según una o más pruebas reconocidas, tales como las pruebas psicomotoras, pruebas de nivel de alcohol en suero, por ejemplo pruebas de inhalación aceptadas, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV), Alcohol Abstinence Self-Efficacy Scale (AASE; DiClemente, Carbonari, Montgomery, y Hughes, 1994), Barratt Impulsiveness Scale - 11 (BIS-11; Barratt, 1994), State-Trait Anger Expression Inventory (STAXI-2; Spielberger, 1999), Conflict Resolution, Impulsivity and Aggression Questionnaire, (CRIAQ; Honess, Maguire y Vanstone, 2001), Social Problem-Solving Inventory - Revised (SPSI-R; D'Zurilla, Nezu, y Maydeu-Olivares, 2002), Alcohol related Aggression Questionnaire (ARAQ; McMurrin, Egan, Austin, y Charlesworth, en revisión), o The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT; Saunders, Aasland, Babor, et al., 1993). Los niveles de alcohol en el cuerpo pueden medirse en la orina, sangre, aliento o saliva.

15 Hay una amplia gama de variabilidad en los niveles de alcohol en sangre que diferentes individuos pueden tolerar sin llegar a estar intoxicado. El intervalo puede ser tan grande como de 0,3 a 1,5 mg/ml, aunque la mayoría de los estados en los Estados Unidos establecen el nivel de sobriedad para conducir legalmente en 0,8 mg/ml (DSM-IV, 303.00; supra). Algunos usuarios pueden desarrollar cambios conductuales significativos o intoxicarse a una concentración de alcohol en sangre (BAC) mucho más baja que el límite legal. Esta condición se conoce como "intoxicación idiosincrática de alcohol" o "intoxicación patológica" (DSM-IV, 291.9) En general, sin embargo, los
20 siguientes síntomas están asociados con el aumento de los niveles de BAC:

0,02-0,03 BAC: sin pérdida de coordinación, ligera euforia y pérdida de la timidez. Los efectos depresores no son evidentes.

0,04-0,06 BAC: sensación de bienestar, relajación, disminución de las inhibiciones, sensación de calor. Euforia. Algún deterioro menor del razonamiento y la memoria, disminución de la precaución.

25 0,07-0,09 BAC: leve deterioro del equilibrio, el habla, la visión, el tiempo de reacción, y de la audición. Euforia. El juicio y el autocontrol están reducidos, y la precaución, la razón y la memoria están deterioradas.

0,10-0,125 BAC: deterioro significativo de la coordinación motora y pérdida del buen juicio. El habla puede ser arrastrada; el equilibrio, la visión, el tiempo de reacción y la audición estarán deteriorados. Euforia. Es ilegal operar un vehículo de motor en este nivel de intoxicación.

30 0,13-0,15 BAC: deterioro motor grande y falta de control físico. Visión borrosa y gran pérdida de equilibrio. La euforia se reduce y la disforia (ansiedad, inquietud) está empezando a aparecer.

0,16-0,20 BAC: predomina la disforia, pueden aparecer náuseas. El bebedor tiene la apariencia de un "borracho descuidado".

0,25 BAC: el bebedor necesita ayuda para caminar; confusión mental total. Disforia con náuseas y algunos vómitos.

35 0,30 BAC: pérdida de la conciencia.

0,40 BAC y por encima: el inicio del coma, posible muerte por paro respiratorio.

40 El término "consumo social" se refiere al consumo de alcohol de una manera segura, legal y socialmente aceptable por lo general sin la intención de llegar al punto de convertirse en estado de embriaguez (es decir, lograr la intoxicación por alcohol). Aunque la cantidad de alcohol en la sangre que lleva a la intoxicación varía ampliamente entre los individuos, tres o menos bebidas medidas (o un nivel de alcohol en sangre de hasta el 0,05%) por lo general se consideran dentro de la gama de consumo social.

El término "bebida en una sesión" se refiere a beber en grandes cantidades durante un único periodo de tiempo, o sesión, sin la intención de conseguir estar muy intoxicado. La atención se centra en los aspectos sociales de la ocasión.

45 El término "episodio de exceso de alcohol" se refiere al consumo de alcohol con el único fin de la intoxicación, aunque es muy común que las borracheras se apliquen a una situación social, creando cierta superposición entre la bebida social y la borrachera. En ciertas formas de realización, el consumo excesivo de alcohol se refiere a una mujer que consume cuatro bebidas y a un hombre que consume cinco bebidas en una sola ocasión de consumo. Debido a que las ocasiones para beber pueden durar hasta cinco o siete horas, muchos de estos bebedores
50 excesivos nunca llegan al estado de embriaguez.

El término " t_{max} " se refiere al tiempo hasta la concentración pico. El cálculo del tiempo al que se produce la concentración máxima después de una sola administración de una dosis única se realiza de acuerdo con la fórmula:

$$t_{\max} = \frac{2,303}{\lambda_a - \lambda_z} \log \frac{\lambda_a}{\lambda_z}$$

donde λ_a y λ_z son las tasas de absorción aparente y tasas de eliminación aparente, respectivamente.

Formulaciones y regímenes de administración de la metadoxina

- 5 La presente invención proporciona una composición para administración oral que comprende como ingrediente activo la metadoxina, en donde una porción de la metadoxina está formulada para liberación sostenida y una porción de metadoxina está formulada para liberación inmediata y en donde la proporción relativa de la porción de metadoxina de liberación sostenida a la porción de metadoxina de liberación inmediata está en el intervalo de desde 60:40 a 80:20, en números enteros.
- 10 En ciertas formas de realización, una composición de metadoxina puede disminuir los síntomas de consumo de alcohol relacionados con el beber una bebida o una porción de la misma. En ciertas formas de realización, una composición de metadoxina puede disminuir los síntomas de consumo de alcohol relacionados con beber 2, 3, 4, 5 o más bebidas.
- 15 En ciertas formas de realización, una composición de metadoxina se puede suministrar en una forma de dosis única, tal como en una bebida de dosis única. En ciertas formas de realización, las composiciones de la invención se pueden suministrar en una bebida en una sola dosis por sesión de bebida. En ciertas formas de realización, una composición de metadoxina se puede suministrar en una sola dosis por episodio de exceso de consumo de alcohol. En ciertas formas de realización, una composición de metadoxina se puede suministrar en una sola dosis para una condición aguda relacionada con el alcohol o condición aguda potencial. En ciertas formas de realización, una composición de metadoxina se puede suministrar en una forma de dosis única para la intoxicación o potencial intoxicación. Una condición o intoxicación potenciales pueden ser un estado que daría lugar a la condición o intoxicación sin intervención. En ciertas formas de realización, una dosis única puede ser una dosis parcial, es decir, una parte de una forma de dosificación única.
- 20 En ciertas formas de realización, las composiciones de metadoxina se pueden administrar 24 horas, 12 horas, 8 horas, 4 horas, 2 horas, una hora, 55 minutos, 50 minutos, 45 minutos, 40 minutos, 35 minutos, 30 minutos, 25 minutos, 20 minutos, 15 minutos, 10 minutos, 5 minutos o inmediatamente antes del consumo de alcohol.
- 25 En ciertas formas de realización, las composiciones de metadoxina se pueden administrar 24 horas, 12 horas, 8 horas, 4 horas, 2 horas, una hora, 55 minutos, 50 minutos, 45 minutos, 40 minutos, 35 minutos, 30 minutos, 25 minutos, 20 minutos, 15 minutos, 10 minutos, 5 minutos o inmediatamente antes de la consumición del alcohol.
- 30 En ciertas formas de realización, las composiciones de metadoxina se pueden administrar 24 horas, 12 horas, 8 horas, 4 horas, 2 horas, una hora, 55 minutos, 50 minutos, 45 minutos, 40 minutos, 35 minutos, 30 minutos, 25 minutos, 20 minutos, 15 minutos, 10 minutos, 5 minutos o inmediatamente después del consumo de alcohol.
- 35 En ciertas formas de realización, las composiciones de metadoxina se pueden administrar 24 horas, 12 horas, 8 horas, 4 horas, 2 horas, una hora, 55 minutos, 50 minutos, 45 minutos, 40 minutos, 35 minutos, 30 minutos, 25 minutos, 20 minutos, 15 minutos, 10 minutos, 5 minutos o inmediatamente después de que los síntomas relacionados con el alcohol ocurran.
- 40 En ciertas formas de realización, las composiciones de metadoxina se pueden administrar cada hora, diariamente, semanalmente, mensualmente, anualmente (por ejemplo, en una forma de liberación con el tiempo) o como administración de una sola vez. La administración puede ser crónica o no crónica. En ciertas formas de realización, la administración no es continua. En ciertas formas de realización, una composición de metadoxina se puede suministrar en una sola dosis. En ciertas formas de realización, la administración es de una vez, dos veces, tres veces o más dentro de un período de 12 a 24 horas, en cuyo momento se interrumpe el tratamiento. En ciertas formas de realización, la administración es de una vez, dos veces, tres veces o más dentro de un período de 24 a 48 horas, en cuyo momento se interrumpe el tratamiento. En ciertas formas de realización, el modo de administración no es invasivo. En ciertas formas de realización, la administración no es la intravenosa.
- 45 En cierta forma de realización, la administración puede ser una administración continua durante un período de tiempo, o sea, el suministro intravenoso que se describe en este documento. En una forma de realización, la composición de metadoxina se administra al menos una vez por hora. En una forma de realización, la composición de metadoxina se administra cada hora. En una forma de realización, la composición de metadoxina se administra al menos una vez al día. En una forma de realización, la composición de metadoxina se administra diariamente. En una forma de realización, la composición de metadoxine se administra cada dos días. En una forma de realización, la composición de metadoxina se administra de 6 a 8 días, o más específicamente, semanalmente.
- 50 En ciertas formas de realización, los niveles séricos eficaces del ingrediente activo se alcanzan dentro de desde aproximadamente 10 a aproximadamente 20 o 30 o 40 o 50 o 60 minutos después de la administración de la

- metadoxina. En ciertas formas de realización, los niveles séricos eficaces del ingrediente activo se alcanzan dentro de desde aproximadamente 5 a aproximadamente 20 o 30 o 40 o 50 o 60 minutos después de la administración de la metadoxina. En ciertas formas de realización, los niveles séricos eficaces del ingrediente activo se alcanzan dentro de desde aproximadamente 20 a aproximadamente 20 o 30 o 40 o 50 o 60 minutos después de la administración de la metadoxina. En ciertas formas de realización, los niveles séricos eficaces del ingrediente activo se alcanzan dentro de aproximadamente 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 o 60 minutos.
- En ciertas formas de realización, el alivio o la disminución o prevención de los síntomas relacionados con el alcohol se logran dentro de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 o 30 o 40 o 50 o 60 minutos después de la administración de la metadoxina. En ciertas formas de realización, el alivio o la disminución o prevención de los síntomas relacionados con el alcohol se logran dentro de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 o 30 o 40 o 50 o 60 minutos después de la administración de la metadoxina. En ciertas formas de realización, el alivio o la disminución o prevención de los síntomas relacionados con el alcohol se logran dentro de aproximadamente 15 a aproximadamente 20 o 30 o 40 o 50 o 60 minutos después de la administración de la metadoxina.
- En ciertas formas de realización, el alivio o la disminución o prevención de los síntomas relacionados con el alcohol se logra dentro de aproximadamente una hora a aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 horas después de la administración de la metadoxina. En ciertas formas de realización, el alivio o la disminución o prevención de los síntomas relacionados con el alcohol se logra dentro de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3, 4, 5, 6, 7 u 8 horas después de la administración de la metadoxina. En ciertas formas de realización, el alivio o la disminución o prevención de los síntomas relacionados con el alcohol se logra dentro de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4, 5, 6, 7 u 8 horas después de la administración de la metadoxina. En ciertas formas de realización, el alivio o la disminución o prevención de los síntomas relacionados con el alcohol se logra dentro de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5, 6, 7 u 8 horas después de la administración de la metadoxina. En ciertas formas de realización, el alivio o la disminución o prevención de los síntomas relacionados con el alcohol se logra dentro de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6, 7 u 8 horas después de la administración de la metadoxina. En ciertas formas de realización, el alivio o la disminución o prevención de los síntomas relacionados con el alcohol se logra dentro de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 7 u 8 horas después de la administración de la metadoxina. En ciertas formas de realización, el alivio o la disminución o prevención de los síntomas relacionados con el alcohol se logra dentro de aproximadamente 7 a aproximadamente 8 horas después de la administración de la metadoxina.
- En ciertas formas de realización, el alivio o la disminución o prevención de los síntomas relacionados con el alcohol se logra dentro de aproximadamente 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 o 60 minutos después de la administración de la metadoxina. En ciertas formas de realización, el alivio o la disminución o prevención de los síntomas relacionados con el alcohol se logra dentro de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 horas después de la administración de la metadoxina.
- En ciertas formas de realización, la cantidad eficaz terapéutica, o dosis, puede depender de la cantidad de alcohol consumido o que va a ser consumido, estado de intoxicación, gravedad y capacidad de respuesta del sujeto, o si ha de ser un tratamiento crónico o agudo. El curso del tratamiento con metadoxina puede durar desde unos pocos minutos a varios días a varios meses, o hasta que se efectúa una cura o se consiga una disminución del síntoma, condición o estado de enfermedad. El régimen de tratamiento seleccionado puede ser crónico o no crónico. Los horarios de dosificación óptimos pueden ser calculados a partir de mediciones de la acumulación del fármaco en el cuerpo del paciente. Las personas con experiencia normal pueden determinar fácilmente las dosificaciones óptimas, metodologías de dosificación y tasas de repetición. En general, la dosis se calcula según el peso corporal, y puede administrarse una o más veces al día, semanal, mensual o anual, o incluso una vez cada 2 a 20 años. Las personas con experiencia ordinaria en la técnica pueden estimar fácilmente las tasas de repetición para la dosificación en base a la medición de los tiempos de residencia y concentraciones de la composición combinada de la invención en los fluidos o tejidos corporales. Tras un tratamiento exitoso, puede ser deseable hacer que el paciente se someta a terapia de mantenimiento para prevenir la recurrencia del estado de enfermedad, en donde la composición combinada de la invención se administra en dosis de mantenimiento, una vez o más al día.
- Los presentes inventores han desarrollado enfoques innovadores para la administración de metadoxina basados en la ruta entérica (a través del tracto digestivo) y/o parenteral (otras vías distintas de las vías digestivas). Estos enfoques proporcionan un diseño racional de sistemas de administración con propiedades deseadas en base a la minuciosa selección del vehículo, por ejemplo, composiciones adecuadas de tensioactivos/co-tensioactivos o partículas micro/nano (tales como liposomas o nano-liposomas) que atrapan los ingredientes activos, u otros aditivos o excipientes, para el sistema de suministro de interés.
- Los sistemas de administración entéricos pueden diseñarse para la administración oral (comprimidos, bolsitas, pastillas, cápsulas, cápsulas de gelatina, gotas, o cualquier otra forma aceptable) o rectal (supositorio o en forma de (mini) enema).
- Además, el sistema de suministro de interés puede estar en forma líquida, por ejemplo una solución de gotas, y jarabes. Además, el sistema de suministro de interés puede estar en forma de un artículo de bebida o alimento. Por lo tanto, el ingrediente/s activo/s utilizado/s en la invención puede estar comprendido en una bebida, en particular

refrescos como los zumos, néctares, agua, agua con gas y otras bebidas gaseosas, batidos, batidos de leche y otras bebidas a base de leche, y similares. Las preparaciones líquidas también pueden estar en forma de jarabes concentrados, para diluirse con agua o agua con gas. Como alternativa, el/los ingrediente/s activo/s puede estar comprendido/s en artículos alimenticios, tales como barritas de aperitivo, barritas saludables, galletas, galletitas, dulces, productos de confitería, helados, polos, y similares.

Aún más, la invención se refiere a un artículo de alimento o bebida que comprende un derivado de la piridoxina fisiológicamente activo, particularmente L,2-pirrolidona-5-carboxilato de piridoxol (metadoxina), para la restauración rápida de la sobriedad tras el consumo de alcohol en un sujeto con necesidad del mismo, especialmente en donde el sujeto no ha llegado a la intoxicación. En ciertas formas de realización, el consumo del artículo alimenticio o tipo de bebida de la invención puede conducir a lograr los niveles séricos de ingrediente activo dentro de aproximadamente 10 a aproximadamente 40-60 minutos después del consumo de los mismos.

La composición de la invención se formula para la administración oral.

La administración de metadoxina para usos médicos requiere sistemas de administración seguros y eficientes. La presente invención proporciona sistemas de administración para la administración segura de una variedad de sustancias debido a sus características físico-químicas especiales, en particular la absorción directa, por medios no invasivos, que en consecuencia evita los efectos secundarios. Los sistemas de administración mejoran significativamente la eficiencia y la calidad de la absorción de la metadoxina en base a sus características fisicoquímicas únicas, lo que permite que se administre a un sujeto concentraciones más bajas o cantidades más bajas de sustancia activa en una forma biológicamente activa. Los sistemas de administración de la invención proporcionan el acceso directo de la sustancia activa a los tejidos y por lo tanto proporcionan efectos inmediatos o casi inmediatos de metadoxina al sujeto con necesidad de los mismos.

Los sistemas de administración del fármaco de la invención pueden ser diseñados para la administración oral. Los sistemas de administración de fármacos pueden proporcionar la sustancia activa en un modo de liberación controlada. En ciertas formas de realización, los sistemas de administración de fármacos de la invención pueden comprender además al menos un agente farmacéuticamente activo adicional.

Los sistemas de administración de la invención pueden comprender generalmente un agente tampón, un agente que ajusta la osmolaridad de los mismos, y opcionalmente, uno o más vehículos, excipientes y/o aditivos farmacéuticamente aceptables tal como se conoce en la técnica. Ingredientes activos farmacéuticamente aceptables suplementarios también se pueden incorporar en las composiciones. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, con el uso de un recubrimiento, tal como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de una dispersión y mediante el uso de tensioactivos.

Tal como se usa en el presente documento "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y agentes antifúngicos y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticas activas es bien conocido en la técnica. Excepto que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en la composición terapéutica. Se contempla que el agente activo puede ser administrado por cualquier ruta farmacéuticamente aceptable y en cualquier forma de dosificación farmacéuticamente aceptable.

Las formas orales incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, cápsulas, píldoras, bolsitas, pastillas, gotas, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes, y emulsiones. También se incluyen formas de dosificación farmacéutica de liberación rápida oral, de liberación de tiempo controlado, y las de liberación sostenida. Los componentes de fármaco activo pueden administrarse en una mezcla con diluyentes farmacéuticos adecuados, excipientes o vehículos (denominados colectivamente en este documento como "portador"), los materiales se seleccionan adecuadamente con respecto a la forma pretendida de administración.

Cuando el sistema de administración es para la administración oral y está en la forma de un comprimido o cápsula o similar, los componentes de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como la lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, azúcares modificados, almidones modificados, metilcelulosa y sus derivados, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, manitol, sorbitol, y otros azúcares reductores y no reductores, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearil fumarato sódico, behenato de glicerilo, estearato de calcio y similares. Para la administración oral en forma líquida, los componentes de fármaco activo se pueden combinar con vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables inertes tales como etanol, glicerol, agua y similares. Cuando se desea o es necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes y aromatizantes. Los agentes estabilizantes tales como los antioxidantes, galato de propilo, ascorbato de sodio, ácido cítrico, metabisulfito de calcio, hidroquinona, y 7-hidroxicumarina también pueden añadirse para estabilizar las formas de dosificación. Otros compuestos adecuados pueden incluir gelatina, edulcorantes, gomas naturales y sintéticas tales como la de acacia, tragacanto o alginatos, carboximetilcelulosa, polietileno, glicol, ceras y similares.

Vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados adicionales que pueden usarse en estas composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, estearato de magnesio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como el sulfato de protamina, fosfato disódico de hidrógeno, fosfato potásico de hidrógeno, cloruro sódico, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en la celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana. En algunas formas de realización, el vehículo farmacéuticamente aceptable es el estearato de magnesio. Excipientes farmacéuticos adicionales comúnmente aceptados y usados se encuentran en, por ejemplo, *Pharmaceutical Sciences de Remington* (Gennaro, A., ed., Mack pub., 1990).

La semivida de metadoxina en el suero humano es muy corta. Lu Yuan et al., (*Chin. Med. J.* 2007 120(2) 160-168) muestra una semivida promedio de aproximadamente 0,8 horas. Una manera de prolongar los niveles séricos del resto activo es mediante la administración del material en una formulación de liberación sostenida. Debido a que la metadoxina es fácilmente soluble en agua y en diversos fluidos biológicos (véase el Ejemplo 1), es difícil mantener su liberación y prolongar su tiempo de absorción. Por lo tanto, era inesperado lograr la liberación sostenida. Una forma de dosificación de liberación controlada de metadoxina puede estar basada en una liberación gradual predeterminada del ingrediente activo en los fluidos biológicos, lo que ocasiona una acción sostenida con pequeñas fluctuaciones del nivel en plasma durante un período prolongado de tiempo.

En ciertas formas de realización, el método de administración será determinado por el médico asistente u otra persona experta en la técnica después de una evaluación del estado y requisitos del sujeto. Cualquier método de liberación controlada o sostenida conocido por los expertos normales en la técnica se puede usar con las composiciones y métodos de la invención, tales como los descritos en Langer, *Science* 249(4976):1527-1533 (1990). Tal método comprende administrar una composición de liberación sostenida de manera que una dosis terapéuticamente eficaz de la composición de la invención se suministre continuamente a un sujeto. La composición de la invención puede ser administrada por medio de una cápsula que permite la liberación sostenida del agente durante un período de tiempo. Las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen la formulación en depósitos lipófilos (por ejemplo, ácidos grasos, ceras, y aceites). También están comprendidas por la invención composiciones en partículas recubiertas con polímeros (por ejemplo, poloxámeros o poloxaminas). Las fórmulas o dispositivos de liberación sostenida pueden contener adicionalmente composiciones para estabilizar la composición o atravesar barreras fisiológicas tales como la piel o la membrana de las mucosas. Componentes adicionales ejemplares pueden incluir cualquier detergente fisiológicamente aceptable, o disolvente tal como, por ejemplo, dimetilsulfóxido (DMSO).

En ciertas formas de realización, la metadoxina en composiciones de la invención se puede formular para la liberación sostenida o controlada durante un período de al menos 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 horas. En ciertas formas de realización, la metadoxina en composiciones de la invención se puede formular para la liberación sostenida o controlada durante un período de aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 horas. En ciertas formas de realización, la metadoxina en composiciones de la invención se puede formular para la liberación sostenida o controlada durante un período de entre aproximadamente 0,5 o 1 o 2 o 3 o 4 horas y aproximadamente 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 horas. En ciertas formas de realización, la metadoxina en composiciones de la invención se puede formular para la liberación sostenida o controlada durante un período de entre aproximadamente 5 o 6 o 7 u 8 horas y aproximadamente 9, 10, 11 o 12 horas.

En ciertas formas de realización, la metadoxina en composiciones de la invención puede estar en forma de liberación inmediata, rápida o de golpe.

En ciertas formas de realización, la metadoxina en composiciones de la invención puede formularse para liberar hasta 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99, 99,5 o 100% del total de metadoxina en aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 horas. En ciertas formas de realización, la metadoxina en composiciones de la invención puede formularse para liberar no menos de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99, 99,5 o 100% del total de metadoxina en aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 horas.

La metadoxina en composiciones de la invención está en una combinación de formas de liberación sostenida o liberación lenta o liberación inmediata o liberación rápida. La proporción relativa de metadoxina de liberación sostenida o lenta a metadoxina de liberación inmediata o rápida es, por ejemplo, de 60 a 40, 65 a 35, 70 a 30, 75 a 25, o 80 a 20.

En ciertas formas de realización, se usa un material polimérico para la liberación sostenida o controlada de metadoxina. En ciertas formas de realización, el tipo de material polimérico y la cantidad que se utilice, tienen una fuerte influencia en la velocidad de liberación de la metadoxina partir del producto de la presente invención. Ejemplos de polímeros incluyen tanto polímeros hidrófobos como hidrófilos. Ejemplos de polímeros hidrófobos incluyen, pero no se limitan a, etilcelulosa y otros derivados de celulosa, grasas tales como palmito-estearato de glicerol, cera de abejas, glicowax, cera de ricino, cera de carnauba, monoestearato de glicerol o alcohol estearílico,

- derivados de poliacrilamida hidrófobos y derivados de ácido metacrílico hidrófobos, así como mezclas de estos polímeros. Los polímeros hidrófilos incluyen, pero no se limitan a, derivados de celulosa hidrófilos, tales como metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y alcohol polivinílico de hidroxietilmetilcelulosa, polietileno, polipropileno, poliestireno,
- 5 poliacrilamida, copolímero de vinilacetato de etileno, poliacrilato, poliuretano, polivinilpirrolidona, polimetilmetacrilato, polivinilacetato, y polihidroxietilmetacrilato, así como mezclas de estos polímeros. Además, cualquier mezcla de uno o más polímeros hidrófobos y uno o más polímeros hidrófilos podría opcionalmente ser utilizada.
- En ciertas formas de realización, un material polimérico que se utiliza en composiciones de la invención es la celulosa microcristalina tal como "Avicel PH 101" fabricada por FMC BioPolymer's.
- 10 En ciertas formas de realización, un material polimérico para ser utilizado en composiciones de la invención es hidroxipropilmetilcelulosa tal como "Metholose", producido por Shin-Etsu Chemical Co.
- En ciertas formas de realización, un material polimérico que se utiliza en composiciones de la invención es etilcelulosa tal como "EthocelTM" fabricado por The Dow Chemical Company.
- 15 En ciertas formas de realización, un material polimérico que se utiliza en composiciones de la invención es un polímero acrílico tal como "Eudragit RSTM", producido por Rohm GmbH.
- En ciertas formas de realización, un material polimérico que se utilizará en las composiciones de la invención es un dióxido de silicio coloidal tal como "AerosilTM" fabricado por Degussa.
- En ciertas formas de realización, un material polimérico que se utiliza en composiciones de la invención es un poli(acetato de vinilo), tal como "Kollicoat SR" fabricado por BASF.
- 20 En ciertas formas de realización, un material polimérico para ser utilizado en composiciones de la invención es una solución de acetato de etilo y acetato de vinilo tal como "Duro-Tak" fabricado por Delasco Dermatologic Lab & Supply, Inc.
- Se describen en este documento composiciones que comprenden o consisten esencialmente en la Fórmula 1. La Fórmula 1 comprende o consiste esencialmente en de 100 a 3.000 mg de metadoxina y 5-20.000 mg de metolosa.
- 25 Se describen en este documento composiciones que comprenden o consisten esencialmente en la Fórmula 2. La Fórmula 2 comprende o consiste esencialmente en de 100-3.000 mg de metadoxina y 5-7.000 mg de Ethocel E1 OTm.
- Se describen en este documento composiciones que comprenden o consisten esencialmente en la Fórmula 3. La Fórmula 3 comprende o consiste esencialmente de 100 a 3.000 mg de metadoxina y 5-20.000 mg de Eudragit RSTM.
- 30 En ciertas formas de realización, las composiciones de la invención comprenden o consisten esencialmente en aproximadamente 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, o 900 mg a aproximadamente 1.000, 1.500, 2.000, 2.500 o 3.000 mg de metadoxina. En ciertas formas de realización, las composiciones de la invención comprenden o consisten esencialmente en aproximadamente 5, 100, 500, o 1.000 mg a aproximadamente 2.000, 4.000, 10.000,
- 35 15.000, o 20.000 mg de Avicel PH 101TM. En ciertas formas de realización, las composiciones de la invención comprenden o consisten esencialmente de aproximadamente 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550 o 600 mg a aproximadamente 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 5.000, 10.000, 15.000 o 20.000 mg de un material polimérico. En ciertas formas de realización, el material polimérico es metolose, Ethocel E 1 OTm o Eudragit RSTM. En ciertas formas de realización, metolose comprende o consiste esencialmente de entre 1 y 90% de la formulación, preferentemente entre 5 y 70%. En ciertas formas de realización, EthocelTM comprende o consiste esencialmente de entre 1 y 30% de la formulación, preferiblemente entre 2 y 20%. En ciertas formas de realización, EudragitTM comprende o consiste esencialmente de entre 1 y 90% de la formulación, preferentemente entre 5 y 70%.
- 40 En ciertas formas de realización, las composiciones de la invención se administran por medio de micropartículas biodegradables. En ciertas formas de realización, el sistema para preparar micropartículas consiste en una fase orgánica que comprende un disolvente volátil con el polímero disuelto y el material a encapsular, emulsionado en una fase acuosa. En ciertas formas de realización, los polímeros biodegradables que pueden ser utilizados para la matriz de micropartículas, comprenden el ácido poliláctico (PLA) o el copolímero de ácido láctico y glicólico (PLAGA). El polímero PLAGA se degrada por hidrólisis con el tiempo a sus componentes monómeros, que se eliminan fácilmente del cuerpo a través de procesos vitales naturales.
- 45 La preparación también puede contener un potenciador de la absorción y otros componentes opcionales. Ejemplos de potenciadores de la absorción incluyen, pero no se limitan a las ciclodextrinas, fosfolípidos, quitosano, DMSO, Tween, Brij, glicocolato, saponina, fusidato y el equipo de mejora de la absorción basado en la energía.
- 50

Componentes opcionales presentes en las formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, tensioactivos, agentes colorantes, aromas, agentes de tamponamiento, conservantes, agentes estabilizadores y similares.

5 Los diluyentes, también denominados "relleno" incluyen, por ejemplo, el dihidrato de fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco, almidones hidrolizados, dióxido de silicio, sílice coloidal, óxido de titanio, alúmina, talco, celulosa microcristalina y azúcar en polvo. Para la administración en forma líquida, los diluyentes incluyen, por ejemplo, etanol, sorbitol, glicerol, agua y similares.

10 Los aglutinantes se utilizan para impartir cualidades cohesivas a la formulación. Materiales aglutinantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, el almidón (incluyendo almidón de maíz y almidón pregelatinizado), gelatina, azúcares (incluyendo sacarosa, glucosa, dextrosa, lactosa y sorbitol), polietilenglicol, ceras, gomas naturales y sintéticas, por ejemplo, de acacia, tragacanto, alginato de sodio, celulosas, y Veegum, y polímeros sintéticos tales como polimetacrilatos y polivinilpirrolidona.

Los lubricantes se utilizan para facilitar la fabricación; ejemplos de lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, el estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, behenato de glicerilo, y polietilenglicol.

15 Los tensioactivos pueden ser agentes tensioactivos aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos, con los tensioactivos aniónicos como preferidos. Tensioactivos aniónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los que contienen iones de carboxilato, sulfonato y sulfato, asociado con cationes tales como iones de sodio, potasio y amonio. Tensioactivos particularmente preferidos incluyen, pero no se limitan a: sulfonatos de cadena larga de alquilo y alquil aril sulfonatos, tales como dodecibenceno sulfonato de sodio; dialquil sulfosuccinatos de sodio, tales como bis-(2-etilhexil)-sulfosuccinato de sodio; y sulfatos de alquilo tales como laurilsulfato de sodio.

20 Agentes estabilizantes tales como los antioxidantes, incluyen, pero no se limitan a, galato de propilo, ascorbato de sodio, ácido cítrico, metabisulfito de calcio, hidroquinona, y 7-hidroxycumarina.

25 Si se desea, las presentes composiciones pueden contener también cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes, y similares. Cualquiera de las composiciones de la invención pueden usarse solas o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de síntomas relacionados con el consumo de alcohol. Para ejemplos de agentes terapéuticos adicionales véase las Publicaciones de Solicitud de Patente de Estados Unidos N°. 2005/0271739, 2004/0162270 y 2002/0192303.

30 La cantidad de tanto el compuesto como el agente terapéutico adicional que se puede combinar con los vehículos para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones de esta invención deberían formularse de manera que se pueda administrar una dosis de 0,1-1 g/kg de peso corporal/día, preferiblemente de 0,1 a 300 mg/kg de peso corporal. La dosis del compuesto depende de la condición y la enfermedad del paciente, y la dosis diaria deseada. En la terapia humana, la dosis diaria oral es preferiblemente de 10-3.000 mg. Estas dosis se administran en formas de dosificación unitarias, que pueden dividirse en de 2-3 dosis más pequeñas para cada día en ciertos casos, especialmente en el tratamiento oral.

35 En ciertas formas de realización, las composiciones de la presente invención pueden actuar sinérgicamente en combinación unas con otras y pueden actuar sinérgicamente aún más en presencia de un agente terapéutico adicional. Por lo tanto, la cantidad de compuesto(s) y agente(s) terapéutico(s) adicional(es) en dichas composiciones será menor que la requerida en una monoterapia que utiliza solamente el agente terapéutico. En tales composiciones se puede administrar una dosificación de entre 0,1 a 1 g/kg de peso corporal/día del agente terapéutico adicional.

Kits y dispositivos para la administración

45 La presente invención también proporciona dispositivos de administración y kits que comprenden una composición de metadoxina de la invención. Los dispositivos de administración pueden usarse, por ejemplo, para reducir o prevenir los síntomas o efectos del consumo de alcohol; para la prevención de la intoxicación por alcohol; para reducir o eliminar los niveles de alcohol en sangre en un sujeto, o para aumentar la media t_{max} de metadoxina en la sangre de un sujeto, entre otros.

50 En ciertas formas de realización, los kits y dispositivos de administración pueden incluirse en un recipiente, paquete o dispensador solos o como parte de un kit con etiquetas e instrucciones para la administración. En ciertas formas de realización, los componentes pueden incluirse en un recipiente, paquete o dispensador solos o como parte de un kit con etiquetas e instrucciones para la administración. En ciertas formas de realización, los componentes pueden incluir medios para medir o monitorear los niveles de BAC antes, durante o después de la administración de una composición de metadoxina. La Medición o vigilancia de los niveles de BAC se lleva a cabo por medios convencionales conocidos para un experto normal en la técnica.

55

Los dispositivos de administración para su uso con las composiciones de la invención pueden incluir cualquier dispositivo para administración de fármacos conocido por un experto normal en la técnica.

Ejemplos

- 5 Los siguientes ejemplos están destinados a ser ilustrativos de la invención descrita. Los ejemplos no son limitantes, y el experto en la técnica reconocerá que otras formas de realización están dentro del alcance de la presente invención. Cuando no se indique lo contrario, los métodos se realizaron utilizando técnicas que serían entendidas por un experto normal en la técnica.

Ejemplo 1 - Pruebas de solubilidad de metadoxina

- 10 Se pesaron 200 mg de polvo de metadoxina en 4 tubos de ensayo. En cada tubo de ensayo se añadió 2 g de medio acuoso. Los medios ensayados fueron PBS de Dulbecco pH 7,2, fluido gástrico simulado USP sin pepsina (SGF pH 1,2), tampón de fosfato pH 4,5 10 mM y fluido intestinal simulado sin pancreatina USP (SIF pH 6,8). El material se disolvió totalmente en los cuatro medios acuosos. Se añadió en porciones cantidades de 200 mg adicionales de polvo de metadoxina hasta que se alcanzó el peso máximo de 1,4 g.

Resultados:

- 15 Metadoxine (1,4 g) se disolvió en 2 g de cada medio. La concentración final (p/p) fue de 70%.

Conclusión:

La metadoxina es fácilmente soluble en diferentes fluidos biológicos.

Ejemplo 2 – Comprimidos de metadoxina de liberación inmediata

- 20 Se prepararon comprimidos de 500 mg utilizando los mismos ingredientes que el producto comercial: celulosa microcristalina y estearato de magnesio.

Metadoxina	500 mg
Avicel PH 101 TM	100 mg
Estearato de magnesio	14 mg

Los materiales se mezclaron y se comprimieron en comprimidos. La disolución fue probada usando el aparato USP 2 (paletas), 50 rpm, con 500 ml de fluido intestinal a pH=6,8, 37° C. Los comprimidos se disolvieron inmediatamente alcanzando el 100% después de 30 minutos (véase la Figura 1).

Ejemplo 3 – Comprimidos de metadoxina de liberación lenta

- 25 Se prepararon comprimidos de 500 mg utilizando los mismos ingredientes que el producto comercial más un polímero formador de matriz. La selección del polímero es importante para lograr la liberación lenta de esta molécula muy soluble. Este polímero se traga en medios acuosos y forma un gel viscoso que libera lentamente el material activo.

Metadoxina	500 mg
Avicel PH 101 TM	72 mg
Metolose 90SH	250 mg
Estearato de magnesio	21 mg

- 30 Los materiales se mezclaron y se comprimieron en comprimidos. La disolución fue probada usando el aparato USP 2 (paletas), 50 rpm, con 500 ml de fluido intestinal pH=6,8, 37° C. Los comprimidos se disolvieron lentamente alcanzando un 74% después de 6 horas (véase la Figura 1).

Ejemplo 4 – Cápsulas de metadoxina de liberación lenta

Se prepararon gránulos utilizando alta granulación de cizalla y secado al vacío. La elección del disolvente de granulación es importante ya que tiene que disolver el polímero y no el material activo.

Metadoxina	250 mg por cápsula
Avicel PH 101 TM	51,5 mg por cápsula
Metolose 90SH	125 mg por cápsula

Los materiales se mezclaron y se granularon con la ayuda de etanol. Los gránulos se llenaron dentro de cápsulas de gelatina. La disolución se ensayó usando un aparato USP 2 (paletas), 50 rpm, 500 ml de fluido intestinal a pH = 6,8, 37° C. Los gránulos se disolvieron lentamente alcanzando el 75% después de 4 horas (véase la Figura 2).

Ejemplo 5 – Cápsulas de metadoxina de liberación lenta

- 5 Los gránulos se prepararon utilizando alta granulación de cizalla y secado al vacío. La disolución de esta composición es por difusión.

Metadoxina	250 mg por cápsula
Avicel PH 101 TM	83,5 mg por cápsula
Ethocel E10 ^{IM}	125 mg por cápsula

Los materiales se mezclaron y se granularon con la ayuda de etanol. Los gránulos se llenaron dentro de cápsulas de gelatina. La disolución se ensayó usando un aparato USP 2 (paletas), 50 rpm, 500 ml de fluido intestinal a pH = 6,8, 37° C. Los gránulos se disolvieron lentamente alcanzando el 85% después de 4 horas (véase la Figura 2).

- 10 Ejemplo 6 – Cápsulas de metadoxina de liberación lenta

Los gránulos se prepararon utilizando alta granulación de cizalla y secado al vacío. Este es un ejemplo de un polímero hidrófobo acrílico como material polimérico.

Metadoxina	250 mg por cápsula
Avicel PH 101 ^{IM}	90 mg por cápsula
Eudragit RS ^{IM}	46 mg por cápsula

- 15 Los materiales se mezclaron y se granularon con la solución en etanol de Eudragit RS TM. Los gránulos se llenaron dentro de cápsulas de gelatina. La disolución se ensayó usando un aparato USP 2 (paletas), 50 rpm, 500 ml de fluido intestinal a pH = 6,8, 37° C. Los gránulos se disolvieron lentamente alcanzando el 100% después de 2 horas (véase la Figura 2).

Ejemplo 7 - Jarabe de Liberación controlada de metadoxina

El jarabe se prepara usando un mezclador rotatorio de cabeza.

Gránulos de metadoxina	950 miligramos por 5 mililitros
Saborizante de fresa	20 miligramos por 5 mililitros
Solución de sorbitol al 70%	hasta completar un volumen de 5 mililitros

- 20 Los gránulos de liberación lenta de metadoxina (del Ejemplo 5) se mezclan en solución de sorbitol al 70%. Se añade el saborizante de fresa.

Ejemplo 8 - Sobres de metadoxina listos para su ingestión

Se realizaron dos granulaciones en una mezcladora de granulación:

Gránulos N° 1:

Metadoxina	600 miligramos
Ciclodextrina	500 miligramos

Gránulos N° 2:

Metadoxina	800 miligramos
Metolose 90SH	200 miligramos
Ethocel E10 TM	50 miligramos

- 25 Mezcla final:

Estearato de magnesio	10 miligramos
Aerosil 200 ^{IM}	10 miligramos

Los gránulos N° 1 (fórmula de absorción mejorada) y gránulos N° 2 (fórmula de liberación lenta) se mezclan con otros ingredientes y se llena el interior de los sobres.

Ejemplo 9 – Helado de metadoxina

Se preparan micro gránulos (pelets) usando la tecnología de extrusión:

Metadoxina	2.500 miligramos
Manitol	200 miligramos
Ethocel E10 ^{IM}	50 miligramos

- 5 Se recubren las pelets en un secador de lecho fluidizado Wurster.

Kollicoat SR 30D	200 miligramos
------------------	----------------

Las pelets se mezclan con helado y se administran como cubos de helado recubiertos de chocolate.

Ejemplo 10 – Parche dérmico de metadoxina

- 10 Los materiales (a continuación) se mezclan entre sí para formar un gel transparente. El gel se aplica sobre una membrana de refuerzo mediante el uso de equipos de revestimiento. El laminado se seca y un revestimiento de liberación de poliéster se lamina sobre el gel de metadoxina seco. La hoja se corta en parches y se almacena en un lugar fresco.

Metadoxina	2.300 miligramos
Durotak 387-2287	200 miligramos
Etanol	10 mililitros
Agua	5 mililitros

Ejemplo 11 – Barra de chocolate de metadoxina

Se preparan micro gránulos (pelets) usando tecnología de extrusión:

Metadoxina	2000 miligramos
Ethocel E10 TM	70 miligramos

- 15 Las pelets se mezclan con

Metadoxina	1000 mg
------------	---------

La mezcla se incorpora dentro de la barra de chocolate fundido.

Ejemplo 12 - Caramelo efervescente de metadoxina

Se preparan micro gránulos (pelets) usando tecnología de extrusión:

Metadoxina	70 miligramos
Metolose 90SH	35 miligramos

- 20 Las pelets se mezclan con

Metadoxina	60 miligramos
Bicarbonato sódico	60 miligramos
Ácido cítrico	100 miligramos
Sucralosa	20 miligramos
Saborizante de cereza	10 miligramos

La mezcla se introduce en el interior de sobres.

Ejemplo 13 - Estudio farmacocinético en cerdos

Se realizó un ensayo de biodisponibilidad cruzado en tres periodos después de una sola administración oral a tres cerdos sanos en ayunas. Un brazo del estudio consiste en cápsulas de 250 mg de liberación inmediata como control del estudio (lo mismo que la formulación comercializada actual). El segundo brazo del estudio consiste en la formulación de prueba de cápsulas de 250 mg de liberación lenta. El tercer brazo del estudio consiste en la ingesta de dos cápsulas de liberación lenta de 250 mg (500 mg) de la formulación de prueba. El objetivo de este brazo fue establecer la dosis óptima para la administración de liberación lenta. Por lo general, las formulaciones de liberación lenta contienen dosis más altas que las formulaciones de liberación inmediata y se dan con menos frecuencia.

Se trataron un total de 3 cerdos comerciales, de 15-18 kg de peso corporal. Los cerdos estuvieron en ayunas 36 horas antes del experimento con exclusión de alimento líquido 24 horas antes del experimento. Los animales recibieron los fármacos por vía oral según los brazos del tratamiento. Se extrajeron 3 ml de sangre en tubos con EDTA antes del tratamiento y a 20 minutos, 40 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas y 24 horas después de la administración del fármaco. La sangre se centrifugó, y se recogió y se congeló el suero. El suero se analizó en cuanto al contenido de metadoxina utilizando un método de HPLC específico y sensible.

Los resultados muestran que el tiempo hasta el pico (t_{max}) de la formulación de liberación lenta se retrasó (aproximadamente 2 horas en comparación con el de aproximadamente 1 hora de la formulación de liberación inmediata) (Figura 3; Tabla 1). El área bajo la curva (AUC) de ambas formulaciones es similar (Tabla 1). Cuando se administró una dosis doble la t_{max} se retrasó en la misma medida que la dosis única de liberación lenta, sin embargo, el AUC se duplicó (Figura 4; Tabla 1).

Tabla 1

Formulación	AUC ($\mu\text{g}/\text{h}\times\text{ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	T_{max} (horas)
De liberación inmediata	32,8	8,7	1
De liberación lenta	34,9	8,9	2
De liberación lenta x 2	69,0	18,2	2

Ejemplo 14 - Estudio farmacocinético en sujetos humanos

Se realizó un estudio aleatorizado de biodisponibilidad cruzado, comparativo, en tres periodos, de tres brazos, con 9 sujetos sanos que recibieron en ayunas dosis únicas de formulaciones de metadoxina en tres ocasiones separadas por al menos 3 días en los que se realizó el periodo de lavado. Un brazo del estudio incluye comprimidos de 500 mg de liberación inmediata -como control del estudio (lo mismo que la formulación comercializada actual). El segundo brazo del estudio consiste en la formulación de comprimidos de 500 mg de liberación lenta de prueba. El tercer brazo del estudio consiste en la ingesta de dos comprimidos de liberación lenta de 500 mg (1,000 mg) de la formulación de prueba. Las muestras de sangre se recogen siguiendo un calendario predeterminado en cada período con el fin de caracterizar la absorción del fármaco y la eliminación.

Los sujetos llegan por la mañana, después de una noche en ayunas (al menos 10 horas). A cada sujeto se le asigna un número de sujeto, que se utiliza para la asignación a los grupos de tratamiento. Se obtiene una muestra de sangre de línea de base (tiempo 0) por punción venosa aséptica. Después cada sujeto ingiere una dosis única de metadoxina, ya sea una prueba o un producto de referencia como se describe anteriormente, con 200 ml de agua del grifo. Se obtienen después muestras de sangre venosa (6 ml cada una+) (anticoagulada con EDTA) a las 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 y 24 horas después de la dosificación (un total de 15 muestras en cada período). Cada muestra de sangre se identifica mediante una etiqueta especificando el número de estudio, número de sujeto, período y número de la muestra. Las muestras de sangre se manipulan inmediatamente y se separan por centrifugación y el plasma se separa en alícuotas en 3 tubos de ensayo y se congelan a -75°C (nominal) para el análisis de las concentraciones de metadoxina. Después de al menos un lavado de 3 días entre periodos, el procedimiento se repite con cada sujeto al que se dispensa un producto alternativo.

Se espera que los resultados humanos sean similares a los resultados del Ejemplo 13. La t_{max} de la formulación de liberación lenta se retrasa y el AUC de ambas formulaciones es similar. Cuando se administra una dosis doble la t_{max} se retrasa en la misma medida que la dosis única de liberación lenta, sin embargo, la AUC se duplica.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para la administración oral que comprende como ingrediente activo la metadoxina, en donde una parte de la metadoxina se formula para la liberación sostenida y una parte de la metadoxina se formula para la liberación inmediata, y en donde la proporción relativa de la parte de metadoxina de liberación sostenida a la parte de metadoxina de liberación inmediata está en el intervalo de 60:40 a 80:20 en números enteros.
2. La composición según la reivindicación 1, en donde la composición se formula para liberar no menos del 50% de la metadoxina total dentro de 8 horas.
3. La composición según la reivindicación 1, en donde la proporción relativa de la metadoxina de liberación sostenida a la metadoxina de liberación inmediata es de 60:40, 65:35, 70:30, 75:25, o 80:20.
4. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicha composición comprende además al menos uno de un material polimérico, un mejorador de la absorción y un excipiente aceptable.
5. Un dispositivo para administración de fármacos que comprende una composición de metadoxina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4.

Figura 1

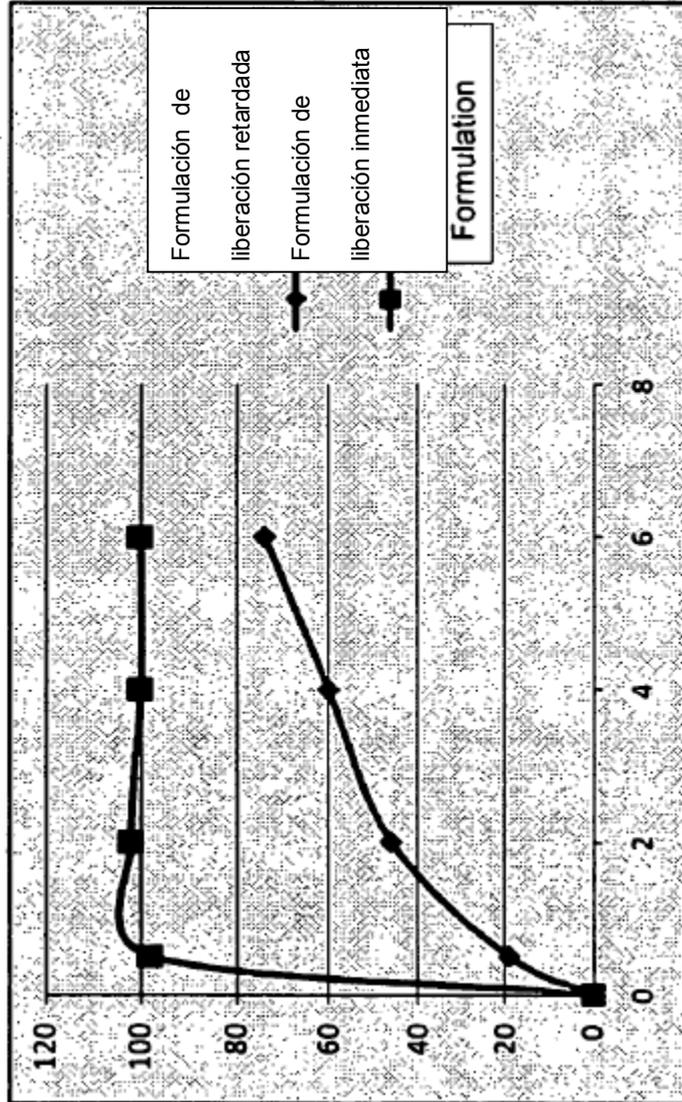


Figura 2

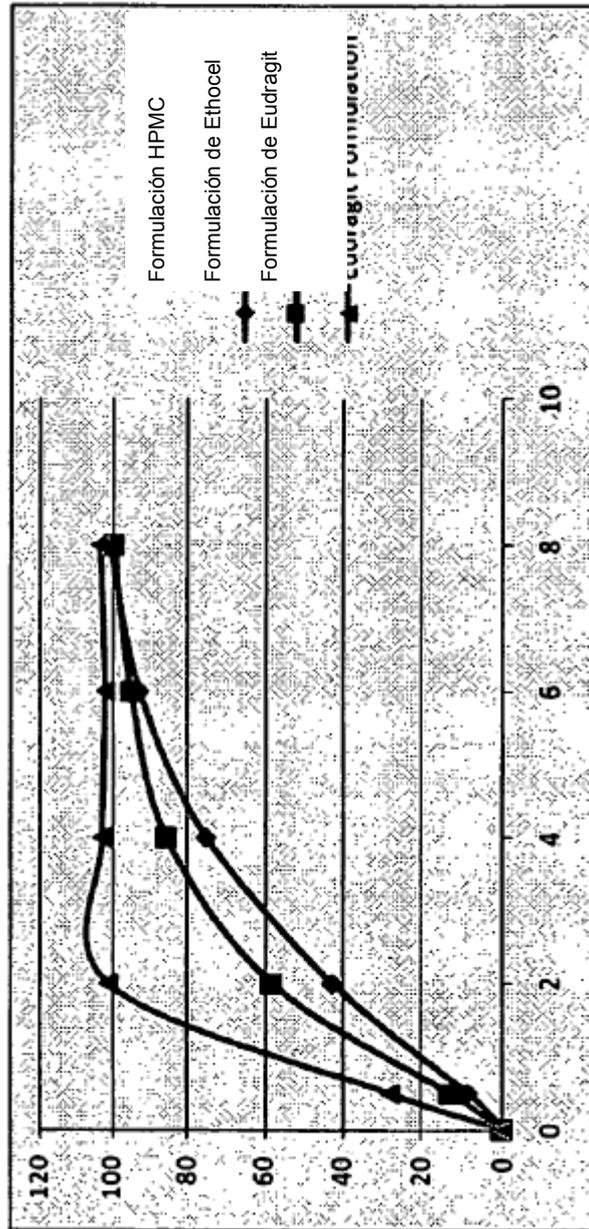


Figura 3

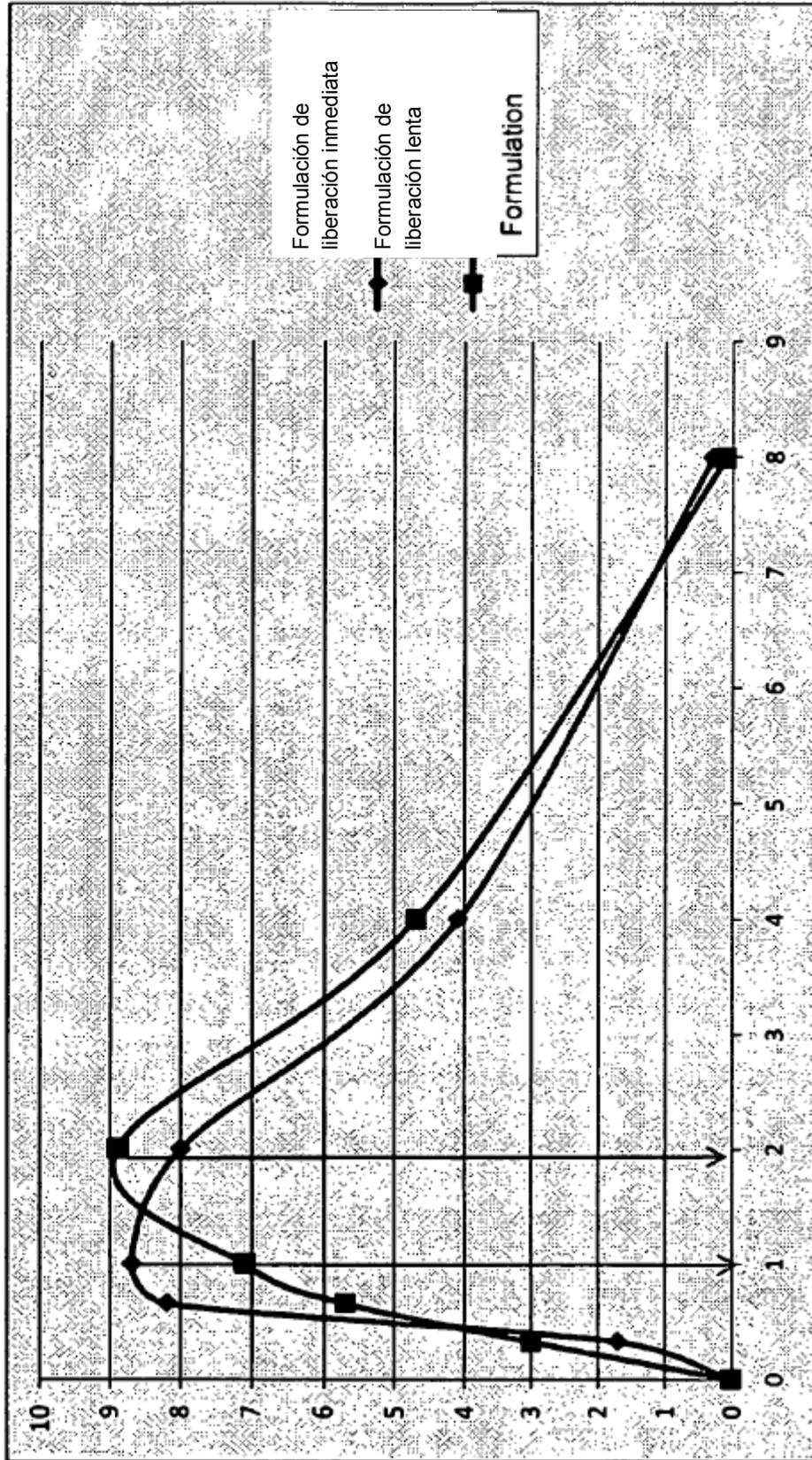


Figura 4

