(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 553 805**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61P 1/08 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2007 E 07774641 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015 EP 2004148**

(54) Título: **Formulaciones farmacéuticas que comprenden sales de (5S,8S)-8-[{(1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil]-etoxi}-metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona y su utilización médica**

(30) Prioridad:

05.04.2006 US 789514 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.12.2015

(73) Titular/es:

OPKO HEALTH, INC. (100.0%)
4400 BISCAYNE BLVD.
MIAMI, FL 33137, US

(72) Inventor/es:

QIU, ZHIHUI y
REYDERMAN, LARISA

(74) Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 553 805 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

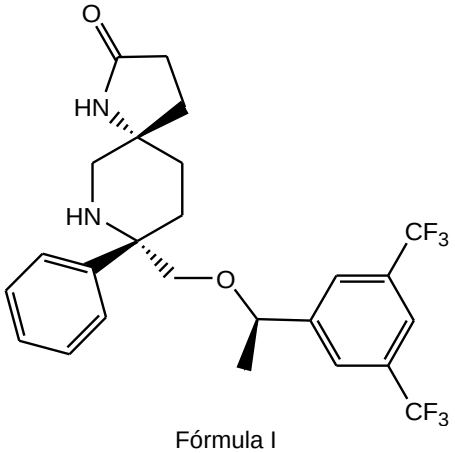
Formulaciones farmacéuticas que comprenden sales de (5S,8S)-8-[{1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil]-etoxi}-metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona y su utilización médica.

Campo de la invención

La presente solicitud se refiere a las formulaciones farmacéuticamente útiles que comprenden las sales de la 8-[{1-(3,5-Bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi}metil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona y su utilización médica.

Antecedentes de la invención

La preparación de las diazaespirodecan-2-onas denominadas (según la nomenclatura Bielstein) 8-[{1-(3,5-Bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi}metil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona, por ejemplo, (5S,8S)-8-[{(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoxi}metil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (el compuesto de la Fórmula I) se describe en la solicitud de patente publicada US nº 7.049.320 concedida el 23 de mayo de 2006.



Fórmula I

Los compuestos divulgados en la publicación US nº 7.049.320 se clasifican como compuestos de taquicinina, y son antagonistas de los receptores neuropéptidos de la neurocinina-1 (los antagonistas del receptor “NK-1”). Los antagonistas del receptor “NK-1” han demostrado ser agentes terapéuticos útiles. Por ejemplo la patente US nº 5.760.018 (1998) describe varios antagonistas del receptor “NK-1” como útiles para el tratamiento de dolor, inflamación, migraña y vómito (vomitar), y cada uno de entre la patente US nº 5.620.989 (1997), los documentos WO 95/19344 (1995), WO 94/13639 (1994), y WO 94/10165 (1994) han descrito antagonistas de los receptores “NK-1” adicionales que son útiles para el tratamiento del tratamiento de dolor, nocicepción e inflamación. Se describen antagonistas del receptor KN_1 adicionales en Wu *et al*, Tetrahedron 56, 3043-3051 (2000); Rombouts *et al*, Tetrahedron Letters 42, 7397-7399 (2001); y Rogiers *et al*, Tetrahedron 57, 8971-8981 (2001). Entre los muchos compuestos descritos en la patente US nº 7.049.320 antes mencionada se encuentran algunas diazaespirodecan-2-onas nuevas, incluyendo el compuesto de la Fórmula I, el cual se considera útil para el tratamiento de la náusea y vómito vinculadas a los tratamientos de quimioterapia (Chemotherapy-induced nausea and emesis, CINE). El vómito ha representado un problema en la quimioterapia. Los agentes quimioterápicos, por ejemplo, cisplatina, carboplatina y temozolomida han sido asociados con náusea y vómito iniciados tanto agudos como retardados. Es conocido que se deben administrar agentes quimioterápicos con un antiemético, por ejemplo como se describe en la patente US nº 5,939,098, la cual describe una coadministración de temozolomida y con ondansetrón, no obstante tal terapia resulta ineficaz en la prevención de náusea y vómito iniciados retardados.

Deben proporcionarse compuestos identificados como poseedores de actividad terapéutica en una formulación adecuada para la administración al paciente que necesita las propiedades terapéuticas del compuesto. En general, se prefieren las formas de dosis adecuadas para la administración oral debido a su facilidad de administración, invasividad mínima del procedimiento de administración y la comodidad para proporcionar el medicamento en una variedad de tamaños de dosis discretos. En general se prefiere proporcionar una forma de dosis sólida oral la cual administra el agente terapéutico al receptor a través del tracto gastrointestinal.

Objetivos

A partir de lo expuesto anteriormente, lo que se desea es una forma de dosis administrable de manera oral que contenga una sal del compuesto de la Fórmula I. Lo que se desea adicionalmente es una forma de dosis que proporcione niveles de suero del agente terapéutico eficaces terapéuticamente que sea resistente ante la degradación bajo condiciones medioambientales en las cuales se manipula y almacena.

Sumario de la invención

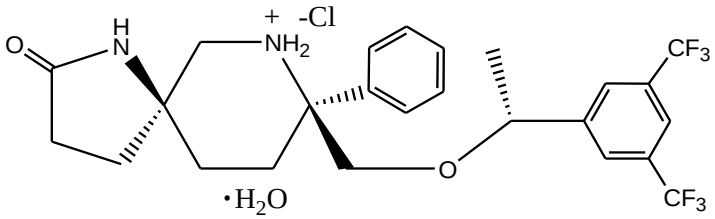
La presente invención proporciona estos y otros objetivos, que en un aspecto proporciona una formulación farmacéutica granular compuesta de una sal cristalina de clorhidrato del compuesto de la Fórmula I mezclada con uno o más excipientes, y opcionalmente, uno o más antagonistas del receptor 5HT-3, y opcionalmente un corticosteroide. Al emplearse, preferiblemente se selecciona el antagonista del receptor 5HT-3 a partir de Zofran (ondansetrón), Kytril (granisetrón), Aloxi (palonosetrón), Anzemet (dolasetrón), Navoban (tropisetrón), y al emplearse, el corticosteroide seleccionado preferiblemente será dexametasona. En algunas formas de realización preferidas, la composición granular consta de una sal cristalina clorhidrato monohidratado de (5S,8S)-8-[{(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoxi}metil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona, lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio. En algunas formas de realización, la composición granular está contenida en una cápsula de gelatina.

En algunas formas de realización la composición farmacéutica comprende una sal cristalina de (5S,8S)-8-[{(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoxi}metil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona, seleccionada de una sal de clorhidrato y una sal de tosilato. En algunas formas de realización preferidas, la sal es una sal cristalina clorhidrato monohidratado que posee las características de picos de difracción de rayos X de muestras en polvo presentes a un ángulo de difracción igual a aquellos mostrados en la tabla I, expresado en términos de 2Θ (todos los valores reflejan una exactitud de ± 0,2), con el espaciado reticular “d” (en ángstroms) e intensidades relativas de los picos (RI):

Tabla I

Ángulo de difracción (2θ± 0,2)	RI	Espaciado reticular (Å ± 0,04)
16,1	Medio	5,49
18,4	Medio	4,83
21,6	Fuerte	4,11
23,5	Débil	3,78

Otro aspecto de la presente invención es la provisión de una dosis oral sólida en forma de cápsula compuesta por una dosis de 2,5 mg de una forma de sal cristalina clorhidrato monohidratado de (5S,8S)-8-[{(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoxi}metil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (el compuesto de clorhidrato monohidratado de la Fórmula II),



Fórmula II

que presenta los picos de difracción de rayos X de muestras en polvo característicos presentes a un ángulo igual a los mostrados en la tabla II, expresados en términos de 2Θ (todos los valores reflejan una exactitud de ± 0,2), con el espaciado reticular “d” (en ángstroms) e intensidades relativas de los picos (RI):

Tabla II

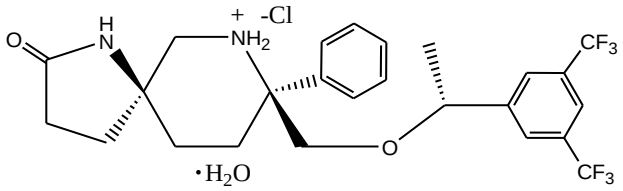
Ángulo de difracción (2θ± 0,2)	RI	Espaciado reticular (Å ± 0,04)
16,1	Medio	5,49
18,4	Medio	4,83
21,6	Fuerte	4,11
23,5	Débil	3,78

y teniendo un perfil de disolución medio en 12 muestras característico en 900 ml de medio de disolución compuesto de 0,25% de solución de sulfato de lauril de sodio amortiguada con 0,05 M de acetato de sodio a un pH de 4,5 determinado utilizando un Dispositivo agitador con palas USP 2 con sumergidores ("sinkers") funcionando a 75 RPM de lo mostrado en el cuadro III.

Tabla III

Tiempo (mín.)	Media (% de activo presente inicialmente liberado)	Intervalo de % activo liberado sobre las muestras n
5	69%	64% - 74%
15	88%	83% - 94%
30	94%	90% - 100%
45	97%	93% - 102%
60	98%	94% - 103%

Otro aspecto de la presente invención es la provisión de una dosis oral sólida en forma de cápsula compuesta por una dosis de 10,0 mg de una forma de sal cristalina clorhidrato monohidratado de (5S,8S)-8-[{(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoxi}metil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (el compuesto de clorhidrato monohidratado de la Fórmula II),



Fórmula II

con los picos de difracción de rayos X de muestras en polvo característicos a un ángulo igual a aquellos mostrados en la tabla IV, expresados en términos de 2Θ (todos los valores reflejan una exactitud de ± 0,2), con el espaciado reticular “d” (en ángstroms) e intensidades relativas de los picos (RI):

Tabla IV

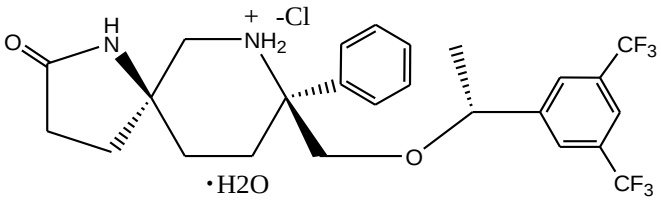
Ángulo de difracción (2θ± 0,2)	RI	Espaciado reticular (Å ± 0,04)
16,1	Medio	5,49
18,4	Medio	4,83
21,6	Fuerte	4,11
23,5	Débil	3,78

y presentando un perfil de disolución medio en 900 ml de medio de disolución compuesto de 0,25% de solución de sulfato de lauril de sodio amortiguada con 0,05 M de acetato de sodio a un pH de 4,5 determinado utilizando un Dispositivo agitador con palas USP 2 operado a 75 RPM de lo mostrado en la tabla V.

Tabla V

Tiempo (mín.)	Media (% de activo presente inicialmente liberado)	Intervalo de % activo liberado sobre las muestras n
5	87%	82% - 91%
15	95%	91% - 98%
30	98%	94% - 100%
45	98%	95% - 101%
60	99%	96% - 100%

Otro aspecto de la presente invención es la provisión de una dosis oral sólida en forma de cápsula compuesta por una dosis de 50,0 mg de una forma de sal cristalina clorhidrato monohidratado de (5S,8S)-8-[{(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoxi}metil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (el compuesto de clorhidrato monohidratado de la Fórmula II),



Fórmula II

con los picos de difracción de rayos X de muestras en polvo característicos a un ángulo igual a aquellos mostrados en el cuadro VI, expresados en términos de 2Θ (todos los valores reflejan una exactitud de ± 0,2), con el espaciado reticular “d” (en ángstroms) e intensidades relativas de los picos (“RI”):

Tabla VI

Ángulo de difracción (2θ± 0,2)	RI	Espaciado reticular (Å ± 0,04)
16,1	Medio	5,49
18,4	Medio	4,83
21,6	Fuerte	4,11
23,5	Débil	3,78

que presenta un perfil característico de disolución media de 12 muestras en 900 ml de medio de disolución compuesta por 0,25% de solución de sulfato de lauril de sodio amortiguada con 0,05 M de acetato de sodio a un pH de 4,5 determinado utilizando un Dispositivo agitador con palas USP 2 operado a 75 RPM de lo mostrado en la tabla VII.

Tabla VII

Tiempo (mín.)	Media (% de activo inicialmente presente liberado)	Intervalo de % activo liberado sobre las muestras n
5	88%	74% - 96%
15	97%	91% - 101%
30	99%	94% - 102%
45	100%	95% - 102%
60	100%	96% - 103%

Otro aspecto de la presente invención es la provisión de una formulación farmacéutica que comprende una sal clorhidrato monohidratado de la Fórmula II en una forma de dosis en cápsula oral que presenta un perfil farmacocinético (PK) obtenido bajo condiciones de estudio con una tasa en aumento de dosis sencilla según el cuadro VIII (media de ocho pacientes de estudio).

Tabla VIII

Dosis (mg)	Cmáx* (ng/ml)	Tmáx**	AUC ***	Semivida T1/2 (horas)
5	27,3	2	931	no calc.
10	52,7	2,5	1820	no calc.
25	119	2,5	17200	183
50	276	3	33600	171
100	475	2	74400	181
200	944	4	148000	169

*Concentración en plasma máxima media posterior a la administración de dosis sencilla.

**Tiempo medio (horas) de máxima concentración en plasma a partir de la administración.

*** Área bajo la curva de tiempo de concentración en plasma en ng.hr/ml correspondiente a 0 a 72 horas posteriores a la administración.

La invención proporciona además una formulación para utilizar en un método para tratar la náusea y/o vómito. Se considera que el medicamento de la invención comprende sales del compuesto de la Fórmula I que podrían ser útiles para la provisión de tratamientos contra la náusea y contra la vómito para la náusea y vómito que surjan por cualquier causa, por ejemplo, causados por quimioterapia, por terapia de radiación, que surjan durante un período de recuperación posoperatorio, enfermedad del movimiento y de cualquier perturbación e infecciones del oído interno. No obstante, se considera que el compuesto de la Fórmula I será más eficaz en la provisión de tratamiento para la náusea y/o vómito en el caso de náusea y/o vómito iniciadas retardadas asociadas a los tratamientos de quimioterapia, radiación, y que surjan de un período posoperatorio. En algunas formas de realización se prefiere administrar una combinación de una dosis de una forma de NK-1 de la invención junto con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, un agente quimioterápico, por ejemplo, temozolomida y cisplatina, preferiblemente temozolomida. En varias formas de realización, se selecciona la administración de agentes terapéuticos adicionales de la administración concurrente ("contemporaneous") de agentes terapéuticos adicionales contenidos en una forma de dosis separada y la administración simultánea de una forma de dosis compuesta del granulado de la presente invención junto con uno o más agentes terapéuticos.

Un ejemplo de la administración contemporánea es administrar antes, durante o después de la administración de un medicamento que comprende el granulado de la presente invención, uno o más agentes terapéuticos adicionales contenidos en una o más formas de dosis adicionales. Un ejemplo de la administración simultánea es una cápsula que contenga un medicamento compuesto de agentes terapéuticos múltiples, contenidos en una forma de dosis sencilla. Un ejemplo del último esquema de administración es una dosis en forma de cápsula compuesta del agente terapéutico NK-1 junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, un agente quimioterápico, por ejemplo, temozolomida. En algunas formas de dosis compuestas de más de uno solo agente terapéutico es preferible preparar la formulación contenida en la forma de dosis introduciendo una mezcla de todos los agentes terapéuticos en la formulación presente de una sustancia de fármaco sencillo, por ejemplo la sal NK-1 de la presente formulación.

En una forma, la terapia comprende la administración de una forma particulada de un medicamento que comprende la sal clorhidrato monohidratado de (5S,8S)-8-[{(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoxi}metil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (la sal de monohidrato de la Fórmula II), lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, sodio croscarmelosa, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio en una cantidad que proporcione un nivel de suero eficaz terapéuticamente de la sal clorhidrato monohidratada de la Fórmula II para el tratamiento y/o prevención de la náusea y vómito. En la administración de tal medicamento particulado, el particulado preferentemente se encuentra contenido en una cápsula.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 presenta un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo característico de la forma de sal cristalina clorhidrato monohidratado del compuesto de la Fórmula I [Eje vertical: Intensidad CPS, conteo (raíz cuadrada)); Eje horizontal: Dos theta (grados)].

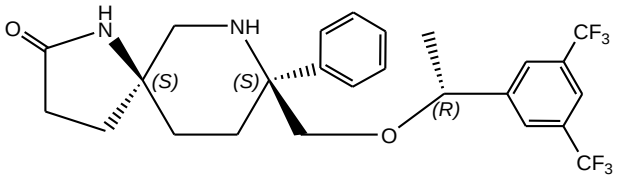
La figura 2 presenta una concentración en plasma *versus* un perfil temporal posterior a una administración de dosis simple de un medicamento compuesto de una sal de clorhidrato de un compuesto de la administración de la Fórmula I a voluntarios humanos saludables.

La figura 3 presenta un perfil farmacocinético que presenta la concentración en plasma *versus* tiempo posterior a la administración de un solo día (Día 1) y días múltiples (Día 10) del medicamento compuesto de una sal de clorhidrato del compuesto de la Fórmula I a voluntarios humanos saludables, el eje horizontal representa el tiempo (horas) de posadministración, el eje vertical es la concentración en plasma (ng/ml).

La figura 4 presenta los valores AUC medios e individuales (área bajo la curva de 0 a 72 horas posteriores a la administración de la dosis sencilla) eje vertical: AUC en ng hora/ml plasma, eje horizontal: dosis sencilla administrada en mg de sal clorhidrato monohidratado del compuesto de la Fórmula I.

Descripción detallada de la invención

La preparación de los compuestos de la taquicinina útiles como antagonistas del receptor NK-1 se ha descrito en la patente US nº 7.049.320, presentada el 17 de diciembre de 2002, incluyendo (5S,8S)-8-[{(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoxi}metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (el compuesto de la Fórmula I).



Fórmula I

La preparación de las sales de la (5S,8S)-8-[{(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoxi}metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (el compuesto de la Fórmula I), incluyendo la sal clorhidrato monohidratado de la Fórmula II (indicada anteriormente) y varias sales de tosilato, conteniendo propiedades físicas y químicas útiles para la provisión de medicamentos se describe en la solicitud de patente US nº 60/789.280 y 60/789.513.

Dos de los efectos secundarios más debilitantes de la quimioterapia citotóxica son náusea y vómito (vómito). Se produce tanto náusea y vómito causada por quimioterapia de fase aguda (CINE) como CINE de fase retardada. La CINE de fase aguda se produce durante las primeras 24 horas de la administración de quimioterapia mientras que la CINE de fase retardada se manifiesta a partir de los 2 a los 5 días posteriores a la administración de la quimioterapia. La CINE de fase aguda se ha controlado mediante la administración de antagonistas del receptor 5HT3, con frecuencia combinados con un corticosteroide, por ejemplo, dexametasona, este tratamiento ha sido ineficaz para controlar la CINE de fase retardada. Se considera que la CINE de fase aguda y la CINE de fase

retardada surgen a partir de distintos fenómenos fisiológicos. Se considera que la administración de un antagonista del receptor NK-1, por ejemplo sales de la (5S,8S)-8-[{(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoxi}metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona, tanto por sí solas o en combinación con uno o más corticosteroides, por ejemplo, dexametasona y/o un antagonista del receptor 5HT3, por ejemplo ondansetrón, granisetrón, palonosetrón, dolasetrón o tropisetrón, proporcionarán una terapia eficaz en el tratamiento de la CINE en humanos.

En general, las formas de dosificación orales que administran el agente terapéutico a un paciente a través del tracto gastrointestinal son adecuadas ya que tales formas de dosificación proporcionan una facilidad de administración con invasión mínima en el paciente receptor de la terapia. Los medicamentos orales de forma sólida, por ejemplo, comprimidos y cápsulas que contienen un medicamento en partículas, proporcionan una forma de dosificación discreta del medicamento y proporcionan el medicamento en una forma generalmente más resistente al medioambiente en el cual se manipula y almacena el medicamento en comparación con las formas de dosificación líquidas. Por lo tanto, es deseable proporcionar medicamentos que contengan estos antagonistas del receptor NK-1 en una forma de dosificación sólida dispuesta para la administración oral.

Los inventores han descubierto que se puede preparar un particulado que contiene una sal de la (5S,8S)-8-[{(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoxi}metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona que posea una farmacocinética (PK) útil y propiedades de disolución para la provisión de la terapia para tratar la CINE y otros estados dispuestos para tratamiento mediante la administración de un inhibidor NK-1, por ejemplo, náusea y/o vómito debido a otros factores causales, por ejemplo, enfermedad del movimiento y enfermedad de vómito durante el embarazo. Sorprendentemente, se puede preparar este particulado combinando una cantidad de la sal activa con lactosa monohidratada, croscarmelosa sódica y almidón pregelatinizado y granulando la mezcla con agua purificada, secando el granulado, mezclando el granulado con estearato de magnesio y una cantidad adicional de celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica, y llenando la mezcla granulada resultante en un cápsula de gelatina a un peso de llenado que proporcione la forma de dosificación con la cantidad deseada de la sal activa. Sorprendentemente, el medicamento de esta formulación proporciona un nivel terapéutico de suero adecuado de la sal activa cuando se administra en forma oral. Se considera que esta formulación, cuando es administrada en una cantidad de dosis eficaz, y opcionalmente, administrada en combinación con un medicamento separado compuesto de antagonistas del receptor 5HT3, por ejemplo, ondansetrón, granisetrón, palonosetrón, dolasetrón o tropisetrón y/o uno o más corticosteroides, por ejemplo, dexametasona, sería útil para controlar la CINE. Opcionalmente, la formulación de la invención puede adicionalmente incluir uno o más antagonistas del receptor 5HT3, por ejemplo ondansetrón, granisetrón, palonosetrón, dolasetrón o tropisetrón, y/o uno o más corticosteroides, por ejemplo dexametasona para la provisión de terapia en el tratamiento tanto de CINE de fase aguda como retardada. Tanto administrado como un medicamento separado, como incluido en la formulación de la presente invención, cuando se utilice, es preferible seleccionar el antagonista receptor de 5HT3 a partir del ondansetrón, granisetrón, palonosetrón, dolasetrón y tropisetrón y cuando se utilice, bien como un medicamento separado como incluido en la formulación de la presente invención, es preferible seleccionar el corticosteroide a partir de la dexametasona.

La presente formulación puede asimismo contener agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, agentes quimioterápicos, por ejemplo, temozolomida, proporcionando un medicamento sencillo para la provisión del tratamiento quimioterápico y alivio y/o prevención de la náusea y/o vómito vinculados con tal administración del agente terapéutico. Ejemplos de niveles de dosificación de la temozolomida se describen en la patente US nº 5.939.098, concedida el 17 de agosto de 1999, patente europea EP 0 858 341 B1, concedida el 24 de octubre de 2001, y publicada en la solicitud de patente US nº 2006/0100188, publicada el 11 de mayo de 2006. Tanto la patente US nº 5.939.098 como la patente EP 0 858 341 B1 describen la administración combinada de temozolomida con un inhibidor 5HT3 para la provisión de la terapia para náusea y vómito iniciados inmediatamente, asociados con la quimioterapia. La publicación US nº 2006/0100188 en los cuadros 1 y 2 (páginas 2 a la 3 de la misma) describe los regímenes de dosis detallada para la temozolomida. En algunas formas de realización se prefiere proporcionar una combinación de una sal del compuesto de fórmula I preparada de acuerdo con la presente invención, o una composición farmacéutica que contiene la sal, y otros agentes terapéuticos, por ejemplo, un agente quimioterápico, por ejemplo, temozolomida y cisplatino, preferiblemente temozolomida.

Como se utiliza en la presente memoria una combinación incluye: agentes terapéuticos combinados físicamente en una composición farmacéutica para la administración en una forma de dosificación sencilla; un medicamento o equipo que contiene múltiples agentes terapéuticos en uno o más contenedores; y proporcionando terapia que incluya proporcionar un nivel terapéuticamente efectivo del compuesto de fórmula I y otros agentes terapéuticos, por ejemplo, por administración contemporánea o simultánea, como se describe en la presente memoria, de más de un agente terapéutico. Cuando se proporciona una combinación de kit, generalmente múltiples medicamentos se suministran en una forma que proporcionará, durante la administración a un paciente en necesidad de dicha terapia, una cantidad terapéuticamente efectiva del o de los principios farmacéuticos activos contenidos en ésta.

Como se utiliza en la presente memoria, la administración contemporánea de agentes terapéuticos es administrar un segundo medicamento antes, durante o después de la administración de un medicamento que comprende uno o más de las formas de sal de la presente invención, en la que el segundo medicamento contiene uno o más agentes terapéuticos adicionales en una o más formas de dosificación adicionales. La coadministración de agentes terapéuticos adicionales también se puede realizar mediante administración simultánea de múltiples agentes

terapéuticos contenidos en una forma de dosificación sencilla.

Se considera también que este medicamento podría ser útil para el tratamiento de otras enfermedades dispuestas para tratamiento mediante la administración de un inhibidor NK-1, incluyendo, pero sin limitarse a la tos, vómito durante el embarazo, y náusea y/o vómito que se presenten como causa de enfermedad del movimiento.

Preferentemente la sal activa utilizada en las formulaciones de la presente invención es la sal cristalina clorhidrato monohidratado de la (5S,8S)-8-[{(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoxi}metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona, y de una sal cristalina de tosilato de la (5S,8S)-8-[{(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoxi}metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona, cuya sal posee el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo mostrado en la figura 1. Esta sal posee cuatro picos de difracción de rayos X de muestras en polvo muy característicos a un ángulo igual a los mostrados en el cuadro IX, expresados en términos de 2Θ (todos los valores reflejan una exactitud de ± 0,2), con el espaciado reticular “d” (en ángstroms) e intensidades relativas de los picos (“RI”):

Tabla IX

Ángulo de difracción (2θ± 0,2)	RI	Espaciado reticular (Å ± 0,04)
16,1	Medio	5,49
18,4	Medio	4,83
21,6	Fuerte	4,11
23,5	Débil	3,7

En general, las sales adecuadas para la utilización en la formulación de la presente solicitud pueden prepararse de acuerdo a los procedimientos descritos en la solicitud provisional US nº 10/789,280 titulada “HYDROCHLORIDE SALTS OF 8-[1-(3,5-Bis-(trifluoromethyl)phenyl)-ethoxymethyl]-8-phenyl-1,7-diaza-spiro[4.5]decan-2-one AND PREPARATION PROCESS THEREFOR”, presentada al mismo tiempo el 5 de abril de 2006, y en la solicitud copresentada con la presente bajo el nº de caso del apoderado No. CD06453US01. Otras sales adecuadas podrían prepararse según los procedimientos descritos en la solicitud provisional US nº 60/789,513 titulada “SALTS OF 8-[1-(3,5-Bis-(trifluoromethyl)phenyl)-ethoxymmethyl]-8-phenyl-1,7-diaza-spiro[4.5]decan-2-one AND PREPARATION PROCESS THEREFOR”, presentada el 5 de abril de 2006. Resulta particularmente preferida la sal clorhidrato monohidratado de la (5S,8S)-8-[{(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoxi}metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona, identificada en la presente memoria como la forma 1 de la sal clorhidrato monohidratado del compuesto de la Fórmula I, y representada gráficamente anteriormente como la sal de la Fórmula II.

Ejemplos

Se utilizan procedimientos de fabricación farmacéutica estándares en la preparación de formulaciones de la presente invención, incluyendo tamizado, granulación, molienda, secado en lecho fluido y mezcla de polvo. Para la preparación de una fórmula granulada de la presente invención, se llevan a cabo estas operaciones según los siguientes procedimientos generales. Las operaciones de mezcla se llevan a cabo en un granulador de alto corte fabricado por Dionsa. La granulación se lleva a cabo en el granulador Dionsa tras la mezcla de los materiales secos tornándolos en una mezcla homogénea. La molienda se lleva a cabo en un Quadro Comil 197 equipado con un tamiz de 5 mesh. Las operaciones de secado se llevan a cabo en una secadora de cama de fluido Strea Aeromatic T2. Las operaciones de molienda en seco se llevan a cabo en un Quadro Comil 197 equipado con un tamiz de 16 mesh. Las operaciones de mezclado se llevan a cabo en una mezcladora de doble cono Pharmatech.

A menos que se indique lo contrario, todos los materiales utilizados en las formulaciones fueron artículos comerciales que cumplen con los requisitos actuales del United States Pharmacopeia/National Formulary (USP/NF), y se obtuvieron las sales utilizando los procedimientos descritos en las solicitudes de patentes indicadas anteriormente nº 60/789.280 y 60/789.513 presentadas al mismo tiempo el 5 de abril y la solicitud presentada junto con el presente bajo el Expediente No CD06628L01US el 22 de marzo de 2007.

En análisis espectroscópico de difracción con rayos X de muestras en polvo de las sales clorhidrato monohidratado se llevó a cabo utilizando un espectrómetro Rigaku Miniflex, utilizando el siguiente procedimiento. Los especímenes para análisis se colocaron holgadamente en una placa de fondo bajo. Se expusieron los especímenes al ambiente de la habitación con temperatura y humedad ambiente. Se equipó el espectrómetro Rigaku con un carrusel de seis placas que rotó el espécimen a 54 rpm, minimizando orientaciones preferidas de los cristales en la muestra estudiada. Asimismo se equipó el espectrómetro Rigaku con una fuente de radiación de cobre K utilizada sin un filtro Kα2. Adicionalmente se equipó el espectrómetro con una rejilla de divergencia y una rejilla receptora de 0,3 mm. El intervalo de exploración se llevó a cabo desde 2,0 a 40 º2θ. Se verificó la calibración del instrumento utilizando el pico Cu Kα1 para el plano 111. Durante la exploración, el tamaño de paso fue 0,02 grados sobre las duraciones de paso de 0,6 seg. Se realizó el análisis de datos utilizando software de análisis Jade Plus (versión 5.0.26). Se homogenizaron los datos utilizando un filtro parabólico Savitzky-Golay a 11 puntos. Generalmente los valores de espaciado “d” de los que se informa son exactos dentro del intervalo de ± 0,4 Å.

Se sometió el análisis de preparación de las muestras según el procedimiento descrito anteriormente a una

preparación mínima para prevenir cualquier tipo de cambios. Se colocaron holgadamente las partículas de muestra en el portamuestras para asegurar que formaron una superficie homogénea y no se agruparon juntas. No se utilizaron solventes, secado u otras etapas de preparación a excepción de las muestras de solvato preparadas según el procedimiento descrito anteriormente.

Ejemplo I

Formulación de granulado

La sustancia de fármaco utilizada en el siguiente procedimiento fue la sal clorhidrato monohidratado de (5S,8S)-8-[{(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoxi}metil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (en la presente invención, la sal clorhidrato monohidratado) posee el patrón de rayos X en muestra de polvo mostrado en la figura 1. El patrón de polvo de la figura 1 tiene cuatro picos muy característicos observados a 2Θ = 16,1(m), 18,4(m), 21,6(s) y 23,5 (w), producidos según los procedimientos antes mencionados. Un formulación granular para llenar las cápsulas de gelatina conteniendo la sal clorhidrato monohidratado para la provisión de las formas de dosis conteniendo la sal en una cantidad de 2,5 mg/dosis o 10 mg/dosis y 50 mg/dosis se preparó según el siguiente procedimiento. Se informó del peso de cada uno de los constituyentes granulares a continuación en la tabla XIII, el cual varía levemente en la cantidad de relleno utilizado para cada concentración de dosis en cada cápsula producida con el granulado. Se produjo el granulado de modo que 300 mg de polvo suministró la cantidad de sustancia de fármaco indicada. El granulado para todas las concentraciones de dosis se preparó según el siguiente procedimiento.

Se tamizó a mano la sustancia del fármaco por un tamiz de 600 micras, y los excipientes restantes se filtraron por un tamiz de 1000 micras antes de utilizarse. La cantidad de sustancia de fármaco indicada en la tabla XIII y la cantidad de lactosa monohidratada (grado impalpable) indicado en la tabla XIII como “premezcla” se colocaron en el granulador y se mezclaron por 2 minutos a una velocidad de 133 RPM para crear una mezcla uniforme. La cantidad de lactosa monohidratada (grado impalpable) indicado en la tabla XIII como “mezcla principal”, la cantidad de sodio croscarmelosa (NF Phr. Europa) indicado en la tabla XIII como intergranular, y la cantidad de almidón indicado en la tabla XIII se añadieron al granulador y mezclaron durante 2 minutos a una velocidad de 133 RPM. Con el granulador funcionando, se bombeó el agua purificada en los materiales mezclados en seco (hasta 3600 ml a una tasa de adición de 75 g/mín.) para aglomerar los materiales mezclados hasta formar así un granulado con un contenido de agua equivalente a un porcentaje en peso de 32% en peso. Se molió húmedo el granulado y se midió cortó utilizando un molino de tamiz cónico equipado con un tamiz de 5 mesh para proporcionar el granulado húmedo clasificado. El granulado húmedo clasificado se transfirió a la secadora de cama de fluido y se secó a un peso objetivo inferior a agua libre a un porcentaje en peso de 3% en peso (determinado por pérdida en secado). Se molió el granulado en el molino cónico utilizando un tamiz de 16 mesh. Se transfirió el granulado molido en seco a la mezcladora junto con el peso de sodio croscarmelosa indicado en la tabla XIII como “extragranular”, y el peso de celulosa microcristalina (Avicel PH102) indicada en la tabla XIII. Se mezclaron los constituyentes durante 20 minutos a 15 RPM. El peso del estearato de magnesio (no-bovino, NF) indicado en la tabla XIII se tamizó utilizando un tamiz de 425 micras y se añadió a la mezcladora. Se mezclaron los constituyentes durante 10 minutos a 15 RPM, y se descargó la formulación mezclada para encapsulación.

Como se ha mencionado anteriormente, la tabla XIII, la cual se indica a continuación, muestra los pesos de cada uno de los constituyentes para preparar el granulado que se utilizó para llenar las cápsulas en el intervalo de dosis indicado.

Tabla XIII

Constituyente	Dosis de 2,5 mg	Dosis de 10 mg	Dosis de 50 mg
Sal activa	100,0 g	400,0 g	1000,0 g
Lactosa monohidratada (premezcla)	1600,0 g	1600,0 g	1600,0 g
Lactosa monohidratada (mezcla principal)	5560,0 g	5260,0 g	1030,0 g
Celulosa microcristalina	2400,0 g	2400,0 g	1200,0 g
Almidón pregelatinizado	1800,0 g	1800,0 g	900,0 g
Croscarmelosa sódica (intergranular)	240,0 g	240,0 g	120,0 g
Croscarmelosa sódica (extragranular)	240,0 g	240,0 g	120,0 g
Estearato de magnesio	60,0 g	60,0 g	30,0 g

Las muestras de las cápsulas preparadas con 300 mg de las formulaciones granulares preparadas anteriormente para proporcionar 2,5 mg, 10 mg o 50 mg de la sal activa, según la formulación se rellenaron en la cápsula. Las muestras representativas de las cápsulas rellenas se sometieron a pruebas de disolución. El dispositivo de comprobación de disolución fue un Agitador de palas USP 2 rellenado con 900 ml del medio de disolución que consiste en 0,25% de solución de sulfato de lauril de sodio amortiguada con 0,05 M de acetato de socio a un pH de 4,5. Se llevaron a cabo las pruebas a temperatura ambiente. Se llevó a cabo la prueba estabilizando el medio de disolución a la temperatura de prueba con las palas fijadas a 75 RPM. Se dejaron caer tres cápsulas en el medio de

disolución con las palas operando. Periódicamente, se retiraron la muestras de alícuota del medio de disolución y se analizan por el método de columnas cromatográficas líquidas de alto rendimiento (HPLC) para verificar el contenido activo. La cantidad total de activo presente en el medio de disolución se calcula a base de la determinación según el análisis HPLC, y reportado como un porcentaje de la cantidad total de activo contenido en la cápsula introducida al medio de disolución. Los resultados para cada muestra se indican en la tabla X a continuación. Se descubre que las cápsulas preparadas según el procedimiento descrito anteriormente, al comprobarse bajo condiciones S-1 como una media de 6 comprimidos presentan un Q-45 no inferior al 75% sin que ningún comprimido único haya excedido el 80%.

Tabla X

Tiempo (mín.)	Media (% de activo inicialmente presente liberado)	Intervalo de % activo liberado sobre las muestras n
5	88%	74% - 96%
15	97%	91% - 101%
30	99%	94% - 102%
45	100%	95% - 102%
60	100%	96% - 103%

Unas dosis únicas de la formulación encapsulada compredidas entre 5 mg de la sal activa (2 X cápsulas de 2,5 mg) y 200 mg de sal activa (4 X cápsulas de 50 mg) se administraron a 6 grupos de población que consisten cada uno en 10 voluntarios humanos saludables, ocho de los cuales se seleccionaron al azar para recibir el fármaco activo y dos de los cuales se seleccionaron al azar para recibir placebo. Se extrajeron muestras de sangre de cada voluntario en la predosis (hora 0) y a las 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48 y 72 horas. Los niveles de fármaco del suero de los voluntarios que recibieron el fármaco activo se presentan gráficamente en la figura 2. Los datos farmacocinéticos (PK) de este estudio se resumen en la tabla XI a continuación.

Tabla XI

Dosis (mg)	Cmáx* (ng/ml)	Tmáx**	AUC***	Semivida T1/2 (horas)
5	27,3	2	931	no calc,
10	52,7	2,5	1820	no calc,
25	119	2,5	17200	183
50	276	3	33600	171
100	475	2	74400	181
200	944	4	148000	169

*Concentración en plasma máxima media posterior a la administración de dosis sencilla.

**Tiempo medio (horas) de concentración en plasma máxima a partir de la administración.

*** Área bajo la curva de tiempo de concentración en plasma en ng.hr/ml correspondiente a 0 a 72 horas posterior a la administración.

La figura 4 presenta los datos de AUC gráficamente, tanto con respecto a lo puntos de datos individuales (círculos negros) y media estadística del grupo de prueba (línea). Estos datos indican que la formulación proporciona la sal activa en una forma de rápida absorción y proporciona una exposición aumentada del activo en una manera relativa a la dosis.

En un segundo estudio, se administraron 10, 25 o 50 mg por día a tres cohortes de 8 voluntarios saludables durante 10 días. La administración en cada caso fue posterior a un ayuno de 10 horas. Se extrajeron muestras de sangre de cada voluntario en la predosis (hora 0) y a las 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48 y 72 horas en cada uno de los días 1 y 10. Los resultados de este estudio se presentan gráficamente en la figura 3A (día 1) y figura 3B (día 10), y se resumen en la tabla XII a continuación.

Tabla XII

Dosis	Cmáx* (ng/ml)	Tmáx**	AUC***	Semivida T1/2 (horas)
Día 1 Datos				
10 mg	48,6	3	673	no calc,
25 mg	139	2	1950	no calc,
50 mg	254	3	3400	no calc,
Día 10 Datos				
10 mg	180	3	3590	238
25 mg	491	2	9720	no calc,

50 mg	895	2,5	17700	172

*Concentración en plasma máxima media posterior a la administración de dosis sencilla.

**Tiempo medio (horas) de concentración en plasma máxima a partir de la administración.

*** Área bajo curva de tiempo de concentración en plasma en ng.hr/ml correspondiente a 0 a 72 horas posterior a la administración.

Estos datos muestran que el activo se absorbe con rapidez y que la exposición aumenta con la dosis en incremento. La semivida es independiente de la dosis y consistente con lo observado a partir de los estudios de dosis única. La acumulación es consistente con la semivida larga del activo y es aproximadamente 5 veces mayor a la de la dosis única.

REIVINDICACIONES

1. Formulación farmacéutica que comprende una sal cristalina clorhidrato monohidratado de (5S,8S)-8-[{(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoxi}metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona, lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, almidón pregelatinizado, y estearato de magnesio.

2. Formulación según la reivindicación 1, en la que la sal clorhidrato monohidratado presenta un patrón de difracción de polvo de rayos x que contiene los picos característicos siguientes expresados en términos de ángulo de difracción (en 2 θ, todos los valores reflejan una exactitud de ± 0,2): 16,1; 18,4; 21,6; 23,5.

3. Formulación según la reivindicación 1, en la que dicha lactosa es la lactosa monohidratada.

4. Formulación según la reivindicación 1, que comprende además un agente quimioterápico.

5. Formulación según la reivindicación 4, en la que el agente quimioterápico es la temozolomida.

6. Procedimiento para preparar la formulación farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende:

(a) preparar un granulado mediante el procedimiento que comprende:

(i) mezclar en seco la sal cristalina clorhidrato monohidratado de (5S,8S)-8-[{(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoxi}metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona, lactosa monohidratada, croscarmelosa de sodio y almidón pregelatinizado para proporcionar una mezcla de polvo homogénea;

(ii) granular la mezcla de polvo homogénea proporcionada en la etapa "i" con agua purificada hasta proporcionar un granulado que contenga menos de aproximadamente 32% en peso de agua;

(iii) moler en húmedo el granulado proporcionado en la etapa "ii" a través de un tamiz de 8 a 10 mesh; y

(iv) secar el granulado molido, húmedo, producido en la etapa "iii" en un secador de lecho fluidificado; y

(b) mezclar en seco el granulado preparado en la etapa "a" con celulosa microcristalina croscarmelosa de sodio, y estearato de magnesio para formar una formulación en polvo homogénea.

7. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1, preparada mediante el procedimiento según la reivindicación 6.

8. Formulación según la reivindicación 7, en la que la sal cristalina clorhidrato monohidratado utilizada en la etapa “i” presenta un espectro de difracción de polvo de rayos X que contiene los picos característicos siguientes expresados en términos de ángulo de difracción (en 2 θ, todos los valores reflejan una exactitud de ± 0,2) espaciado reticular “d” (en ángstroms) e intensidades de pico relativas (“RI”) representados en la tabla Ia

Tabla Ia

Ángulo de difracción (2θ± 0,2)	RI	Espaciado reticular (Å ± 0,04)
16,1	Media	5,49
18,4	Media	4,83
21,6	Fuerte	4,11
23,5	Débil	3,78

9. Utilización de una formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la náusea y/o el vómito en un mamífero.

10. Utilización de una formulación según la reivindicación 4 o 5 para la preparación de un medicamento para proporcionar una terapia para el vómito de inicio retardado y/o la náusea de inicio retardado junto con una quimioterapia.

11. Cápsula que contiene una forma en partículas de la formulación según la reivindicación 3.

12. Cápsula que contiene una cantidad de la formulación según la reivindicación 1 o 7 que proporciona una dosis de 2,5 mg del clorhidrato monohidratado que proporciona el perfil de disolución siguiente en 900 ml de medio de disolución que comprende 0,25% de solución de lauril sulfato de sodio amortiguada con 0,05 M de acetato de sodio a un pH de 4,5 determinado utilizando un aparato agitador de palas USP 2 con sumergidores funcionando a 75 RPM

Tiempo (min.)	Media % de activo liberado presente inicialmente	Intervalo de % activo liberado
5	69%	64% - 74%
15	88%	83% - 94%
30	94%	90% - 100%
45	97%	93% - 102%
60	98%	94% - 103%

13. Cápsula que contiene una cantidad de la formulación según la reivindicación 1 o 7 que proporciona una dosis de 10,0 mg del clorhidrato monohidratado que proporciona el perfil de disolución siguiente en 900 ml de medio de disolución que comprende 0,25% de solución de lauril sulfato de sodio amortiguada con 0,05 M de acetato de sodio a un pH de 4,5 determinado utilizando un aparato agitador de palas USP 2 con sumergidores funcionando a 75 RPM

Tiempo (mín.)	Media % de activo liberado presente inicialmente	Intervalo de % activo liberado
5	87%	82% - 91%
15	95%	91% - 98%
30	98%	94% - 100%
45	98%	95% - 101%
60	99%	96% - 100%

14. Cápsula que contiene una cantidad de la formulación según la reivindicación 1 o 7, que proporciona una dosis de 50,0 mg de clorhidrato monohidratado que proporciona el perfil de disolución siguiente en 900 ml de medio de disolución que comprende 0,25% de solución de lauril sulfato de sodio amortiguada con 0,05 M de acetato de sodio a un pH de 4,5 determinado utilizando un aparato agitador de palas USP 2 con sumergidores funcionando a 75 RPM

Tiempo (mín.)	Media % de activo liberado inicialmente presente	Intervalo de % activo liberado sobre n muestras
5	88%	74% - 96%
15	97%	91% - 101%
30	99%	94% - 102%
45	100%	95% - 102%
60	100%	96% - 103%

15. Procedimiento para preparar una cápsula según la reivindicación 11 que comprende combinar una cantidad de la sal cristalina clorhidrato monohidratado de (5S,8S)-8-[{(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoxi}metil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona con lactosa monohidratada, croscarmelosa de sodio, y almidón pregelatinizado, y granular la mezcla con agua purificada, secar el granulado, mezclar el granulado con estearato de magnesio y una cantidad adicional de celulosa microcristalina y croscarmelosa de sodio, y rellenar la mezcla de granulado resultante en una cápsula de gelatina.

16. Utilización de una cápsula según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14 para la preparación de un medicamento para proporcionar un tratamiento antivómito y/o un tratamiento antináuseas a un mamífero que lo(s) necesite.

17. Utilización según la reivindicación 16, en la que dicho medicamento se encuentra en una forma para una administración concurrente adicional de un agente quimioterápico.

18. Utilización según la reivindicación 17, en la que el agente quimioterápico es la temozolomida.

19. Utilización de una cápsula según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de náusea y/o vómito en un mamífero.

20. Combinación de la formulación según la reivindicación 1 y otros agentes terapéuticos.

Figura 1

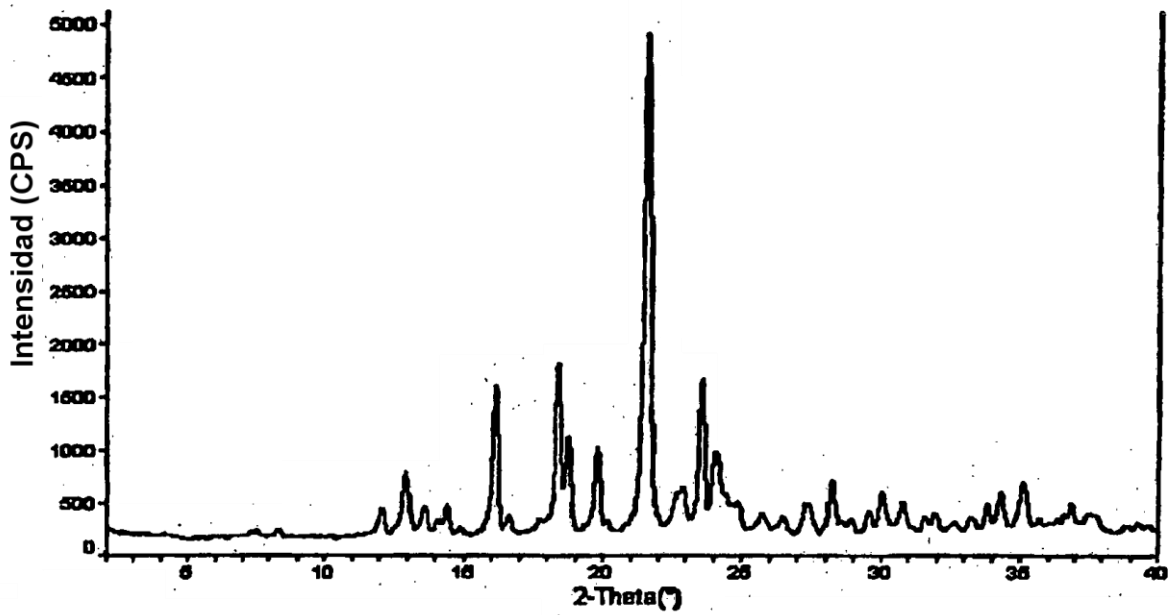


Figura 2

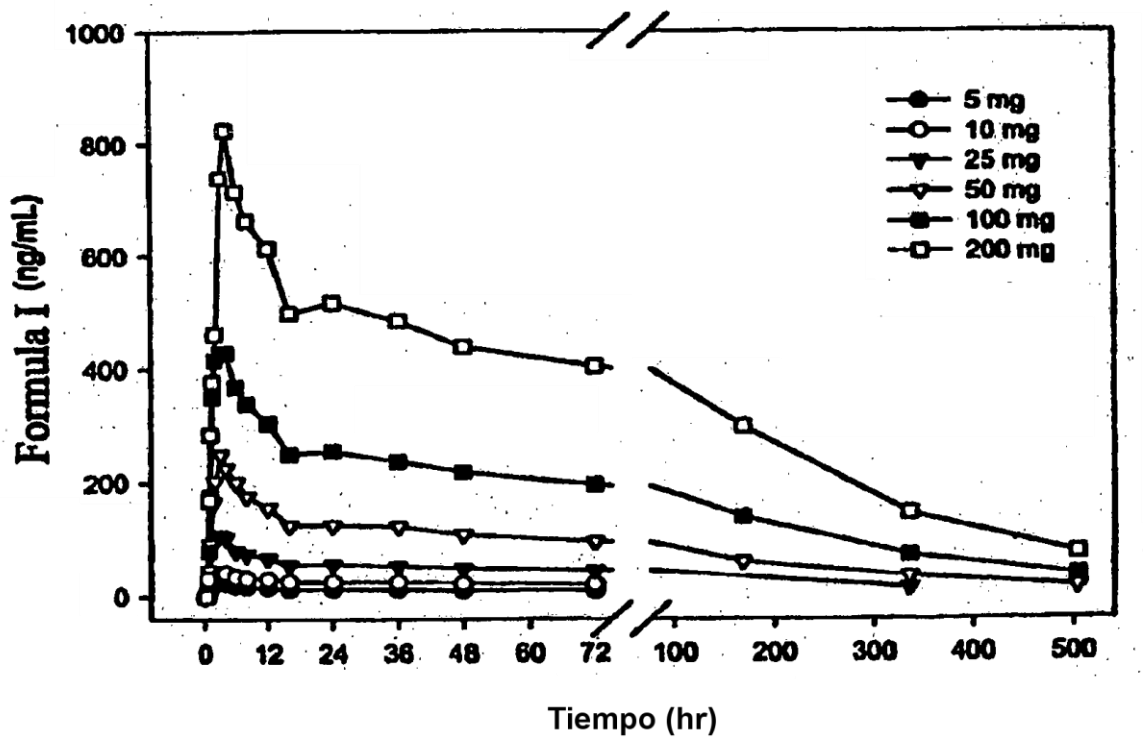


Figura 3A

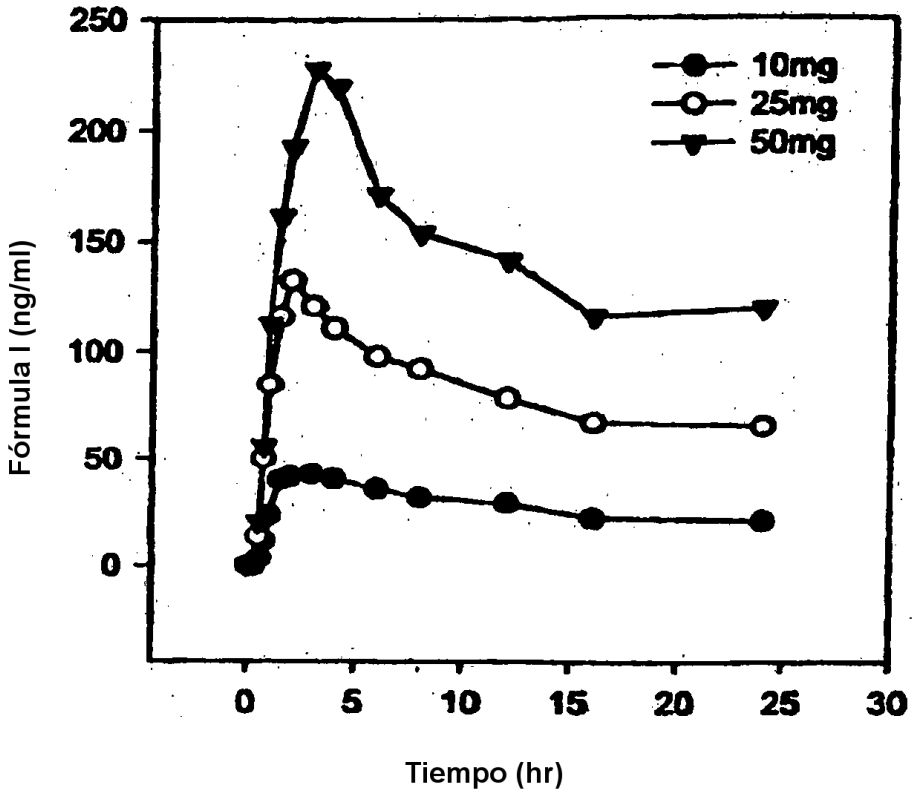


Figura 3B

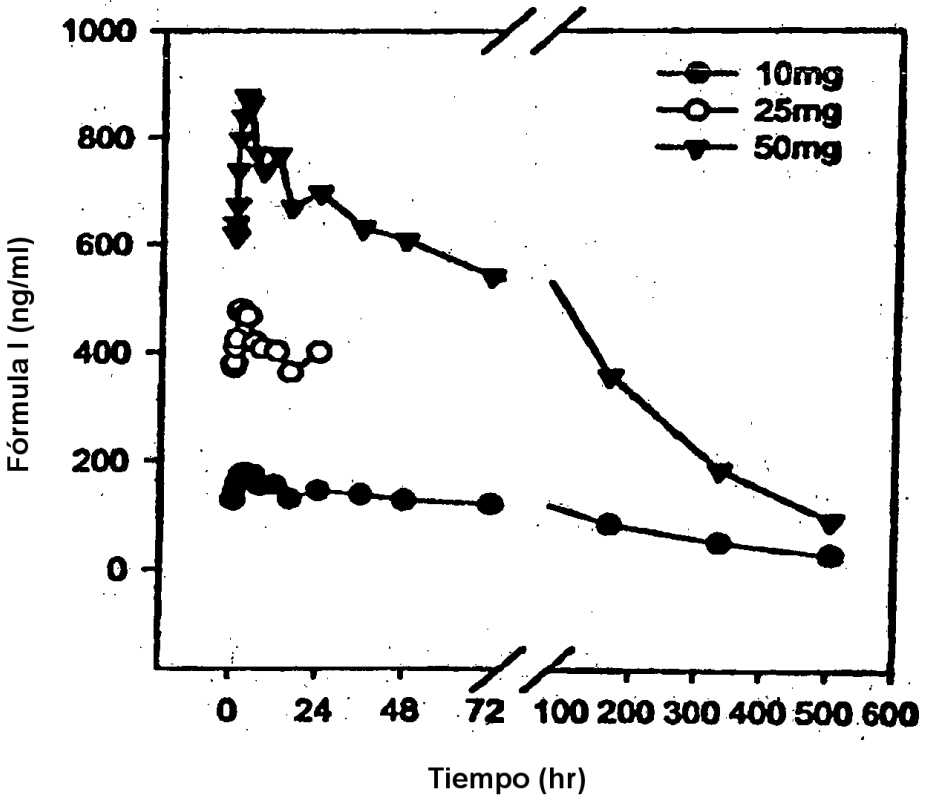
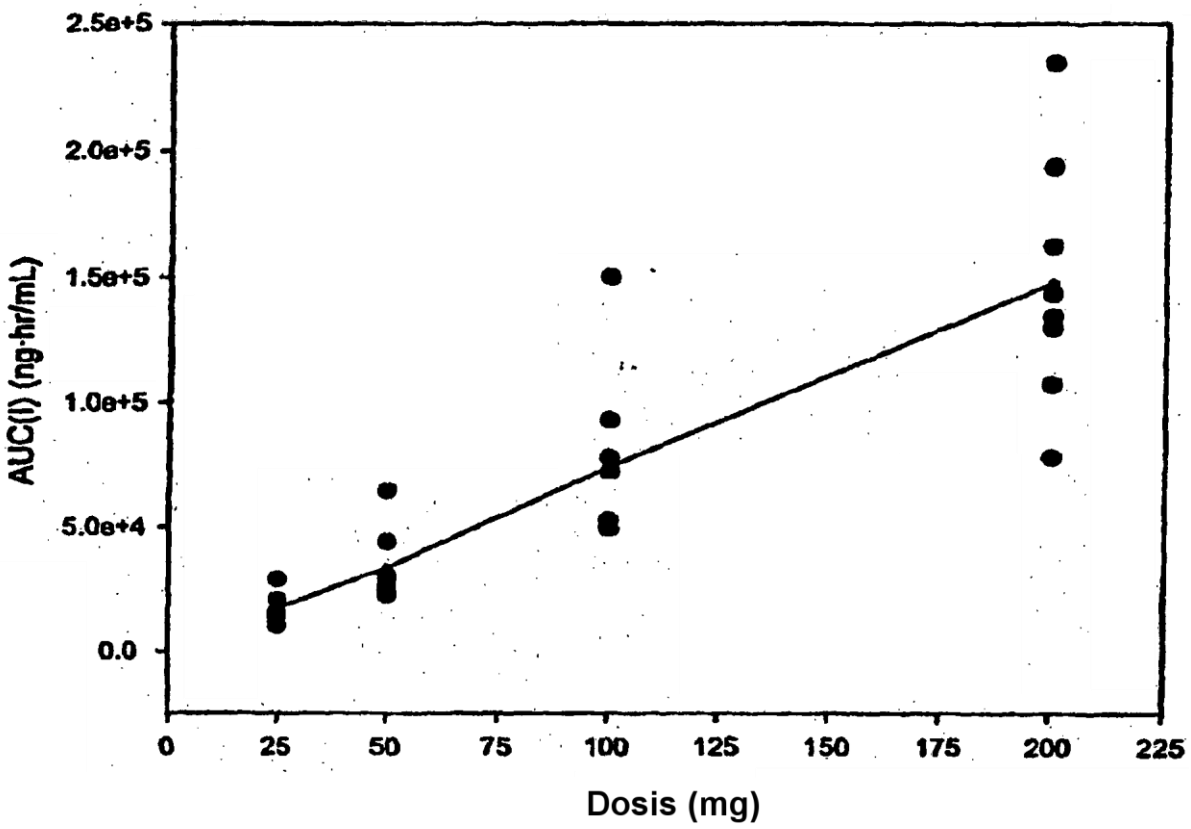


Figura 4


2.5e+5
2.0e+5
1.5e+5
1.0e+5
5.0e+4
0.0
AUC(I) (ng·hr/mL)
0
25
50
75
100
125
150
175
200
225
Dosis (mg)