

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 276**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 31/165** (2006.01)

**A61P 25/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.02.2013 PCT/FR2013/000052**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.09.2013 WO13128088**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2013 E 13715263 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016 EP 2819655**

54 Título: **Utilización del modafinilo en el tratamiento de los cocainómanos**

30 Prioridad:

**28.02.2012 FR 1200581**

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

**07.12.2016**

73 Titular/es:

**DEBREGEAS ET ASSOCIES PHARMA (100.0%)  
79 rue de Miromesnil  
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**SUPLIE, PASCAL y  
VIVET, PHILIPPE**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

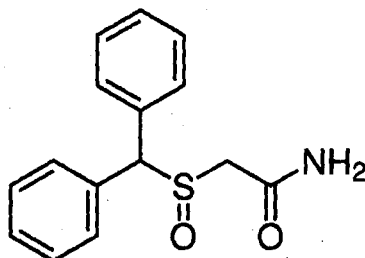
**ES 2 593 276 T3**

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

Utilización del modafinilo en el tratamiento de los cocainómanos

El modafinilo es el 2-[(difenilmetilo)-sulfonilo]-acetamida, cuya fórmula molecular es C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S y la fórmula desarrollada:



5

Actualmente, la utilización de cocaína es causa de numerosos trastornos médicos y complicaciones psiquiátricas tales como la dependencia. Así la dependencia a la cocaína es un grave problema de sanidad pública que no hace más que crecer. Se describe en los Estados Unidos que más de 200.000 personas en 2002 debieron recibir tratamientos de urgencia a raíz de problemas médicos o psiquiátricos provocados por el uso de la cocaína. En la actualidad, numerosas moléculas son susceptibles de poder ser utilizadas en el tratamiento de la adicción a la cocaína. En efecto, el modo de acción de la cocaína a nivel cerebral hace intervenir al menos tres neurotransmisores: GABA (ácido Gamma aminobutírico), glutamato, y DA (dopamina). Así, distintas moléculas activas sobre estos mediadores fueron objeto de estudio de eficacia en el hombre. Estas moléculas son el baclofeno, el topiramato, el modafinilo y el disulfiram [BH Herman, A. Elkashef, F. Vocci - Medications for the treatment of cocaine addiction: Emerging candidates. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, Vol. 2, N° 1, 2005], [P. Tahsili-Fahadan, GV Carr, GC Harris, and G. Aston-Jones - Modafinil blocks reinstatement of extinguished opiate-seeking in rats: mediation by a glutamate mechanism, *Neuropsychopharmacology*, 25, 2010, 2203-2210], [J. M. Martínez-Raga; C. Knecht and S. Cepeda - Modafinil: ¿a useful medication for cocaine addiction? Review of the evidence from neuropharmacological, experimental and clinical studies - *Current Drug Abuse Reviews*, 2008, 1, 213-221].

20

El modafinilo es un medicamento utilizado en Europa para tratar la somnolencia desde los años 90: aumenta los niveles de alerta y de vigilia diurna y se prescribe en el tratamiento de la narcolepsia.

No se conoce completamente el modo de acción pero se produce sobre las transmisiones adrenérgicas y glutamatérgicas. Se vincula con los transportadores de la dopamina y disminuye la recaptación.

25 Provoca también una inhibición de la recaptación de la noraldrenalina a nivel del núcleo ventrolateral óptico responsable de la inducción del sueño.

El modafinilo se comercializa bajo los nombres de Modiodal, Provigil y Alertec. La dosis administrada varía de una toma de 100 mg a dos tomas de 200 mg al día; la vida media de eliminación es de aproximadamente 14 horas en el hombre.

30 El modafinilo se comercializa bajo su forma racémica que presenta un centro quiral que es en realidad un átomo de azufre. Existe sin embargo dos isómeros ópticamente activos: el enantiómero dextrógiro (S) y la forma levógiro (R), estando estas dos formas a priori presentes en cantidad igual en el racémico.

Los dos enantiómeros tienen la misma actividad farmacológica en el animal; sin embargo, en el hombre, el enantiómero R presenta una vida media de 10 a las 14. El enantiómero S presenta, por su parte, una vida media de 3 a 4 horas [Ref. biblio: Wong et al, *J. Clin pharmacol.*, 39: 30-40(1999); Wong et al, *J. Clin pharmacol.*, 39: 281- 288 (1999); Robertson et al, *Clin Pharmacokinet.*, 42: 123-137 (2003)].

35

Tras administración, el enantiómero R presentaría una AUC (superficie bajo la curva) superior al racémico y una menor variabilidad de las tasas plasmáticas.

40 El modafinilo se utiliza en el tratamiento de la somnolencia diurna excesiva asociada a una narcolepsia con o sin catalepsia. La somnolencia diurna excesiva se caracteriza por una dificultad de permanecer despierto y un aumento del sueño que se produce en momentos inoportunos. La dosis inicial recomendada es de 200 mg al día administrada en una única toma por la mañana, o en dos tomas por la mañana y a mediodía según la respuesta del paciente. Las dosis se pueden aumentar hasta 600 mg para los pacientes que presentan una respuesta insuficiente.

45 El problema de las formas comerciales disponibles reside actualmente bien en la persistencia del efecto más allá del período deseado por el paciente. Esta remanencia de la vigilancia puede finalmente perturbar el ciclo normal de sueño del paciente y hasta induce un insomnio.

El modafinilo se utilizó también con éxito en los niños para el tratamiento del TDAH (trastorno por déficit de atención e hiperactividad).

En todas estas patologías, se observa a nivel de las señales clínicas una fuerte variabilidad y resulta, por lo tanto, necesario proceder a un ajuste terapéutico individual.

- 5 Un objeto de la presente invención es poner a disposición del paciente una nueva forma medicamentosa oral de S modafinilo que posee una biodisponibilidad aumentada comparativamente al racémico y una duración de acción más corta.

10 Uno de los objetivos es también proporcionar una formulación capaz de responder a la fuerte variabilidad inter individual y en consecuencia de poner a disposición del paciente una formulación homotética que permite un ajuste fácil de la dosis administrada.

Otro objeto de la invención es poner a disposición del paciente una preparación terapéutica que permite un efecto terapéutico muy rápido comparativamente al racémico y comparativamente al enantiómero S administrado solo.

15 Distintos documentos del estado de la técnica anterior describen la utilización del modafinilo en el tratamiento de la dependencia a la cocaína; así, la solicitud de patente US2001/0034373 describe la utilización de dosis diaria eficaz menor de 100 mg de modafinilo, y más concretamente de 1 a 75 mg. El texto no aporta ninguna enseñanza sobre los datos de formulación ni datos farmacocinéticos.

La solicitud de patente internacional PCT WO99/25329 menciona la utilización de derivados benzhidril sulfonilo, de los cuales el modafinilo, para reducir el efecto de somnolencia inducido por los tratamientos con opiáceos. El documento no describe tampoco precisamente las composiciones farmacéuticas ni los efectos farmacocinéticos.

20 La solicitud de patente US2004/06532 menciona la utilización de una forma farmacéutica que incluye entre 250 y 450 mg de modafinilo por unidad de toma terapéutica. La presente invención se refiere por su parte a las formas farmacéuticas S modafinilo en dosis de 100 mg de principio activo, o incluso menos.

25 La solicitud de patente US2009/0123545 relata una asociación de compuestos de modafinilo donde el enantiómero S está en concentración superior a 50%. Estas composiciones se utilizan para aumentar el estado de vigilancia, de alerta, y más globalmente para aumentar el estímulo del SNC (sistema nervioso central). Los datos farmacéuticos mencionados enseñan que la composición en S modafinilo es superior a 80% y que la vida media es inferior a 4 horas. La presente invención se refiere por su parte a preparaciones específicamente formuladas para obtener una acción rápida, inferior o igual a 1 hora, y una corta duración de actividad, de vida media inferior a 2 horas.

30 El texto WO2007/01362 describe también composiciones de 100 mg de S modafinilo pero se nos enseña que el efecto inducido es persistente hasta 4 horas.

El interés de la presente invención es poseer una acción muy rápida y, al mismo tiempo, muy fugaz.

Así la presente invención se refiere a formas terapéuticas orales de S Modafinilo que se presentan en forma de comprimidos, sobres o bien en forma de cápsulas de gelatina en dosis de entre 25 y 200 mg de principio activo y preferentemente de 50 a 100 mg.

35 Las formulaciones aquí presentadas son homotéticas y en consecuencia son idénticas cualesquiera que sean las dosificaciones administradas al paciente, lo que contribuye a disminuir la fuerte variabilidad observada.

40 El modafinilo se presenta en forma de polvo blanco cristalino prácticamente insoluble en el agua y parcialmente soluble en metanol y en acetona. Resulta una baja biodisponibilidad del modafinil; se estima en aproximadamente 40%. En efecto, la solubilidad del principio activo siendo demasiado baja, la biodisponibilidad absoluta no se pudo determinar.

Las composiciones aquí descritas se desarrollaron específicamente para obtener *in vitro* una disolución muy rápida y en todos los casos superior a la obtenida con una forma comercializada en el mercado; un método de disolución discriminante, por lo tanto, se desarrolló específicamente y permitió seleccionar los excipientes y procedimientos de fabricación.

45 Un procedimiento de una nueva formulación que es objeto de la presente invención, utiliza la tecnología del CO<sub>2</sub> supercrítico, basado en el poder disolvente de CO<sub>2</sub> que es modulable a discreción según las condiciones de presión y temperatura que se le aplican. En estado supercrítico (a más de 74 bares y de 31°C), el CO<sub>2</sub> posee propiedades muy particulares. El fluido obtenido se caracteriza por una gran difusividad (del orden de la de los gases), lo que le confiere una buena aptitud a la difusión, y una elevada densidad que lo dota de una capacidad de transporte y de extracción importante.

50 Un fluido supercrítico presenta otra ventaja con respecto a los otros disolventes: su solubilidad cambia según que se haga variar su temperatura o su presión. Se puede así procurar que haya un disolvente para algunas sustancias en

un momento determinado, y dejar de serlo en unos momentos después. Eso facilita la recuperación de la sustancia que se disolvió.

Resultó que el modafinilo presenta una solubilidad aceptable en el CO<sub>2</sub>.

5 La etapa siguiente consistió en pulverizar el principio activo disuelto en un soporte inerte, luego en estudiar la granulometría de las partículas obtenidas así como la forma cristalina de estas mismas partículas.

Se realizaron distintos ensayos, en primer lugar utilizando lactosa anhidra como soporte inerte.

Se modificaron a continuación distintos parámetros:

- cambio del soporte inerte (lactosa anhidra sustituida por el manitol),
- aumento del porcentaje de carga hasta 30% de carga de principio activo,
- 10 - utilización de S modafinilo,
- disolvente supercrítico distinto que el CO<sub>2</sub>.

Los ensayos se recapitulan en la tabla siguiente utilizando el S modafinilo y el manitol:

Ensayo	Cantidad de modafinilo extraída (g)	Solubilidad (g/g)	Cantidad de formulación recogida (g)	Rendimiento de recogida (%)	Tasa de carga teórica (%)
Formulaciones preparadas con CO <sub>2</sub> supercrítico					
Formulación 1	10,0	1,0.E-04	29,54	96	32,65
Formulación 2	9,5	9,3.E-05	29,40	98	31,52
Formulación 3	9,7	9,9.E-05	29,62	98	32,18
Formulaciones preparadas con otro disolvente					
Formulación 4	11,4	2,5.E-04	28,81	86	31,38
Formulación 5	11,5	1,9.E-04	26,68	80	31,66
Formulación 6	11,5	2,7.E-04	30,36	91	34,27

15 Las preparaciones obtenidas anteriormente se formularon para obtener comprimidos en dosis de 2 mg de S modafinilo, siendo estos comprimidos destinados a ser administrados a una rata durante un estudio farmacocinético.

El procedimiento utilizado es el siguiente:

- después de pesado de cada uno de los componentes, los excipientes se introducen sucesivamente por orden ponderal creciente en un mezclador
- la mezcla se filtra a continuación para eliminar los posibles grumos
- 20 - la mezcla obtenida se compacta a continuación, luego calibrado sobre una rejilla con aberturas de 1,25 mm 250 revoluciones/minutos.
- se efectúa a continuación la compresión sobre máquina de comprimir SVIAC.

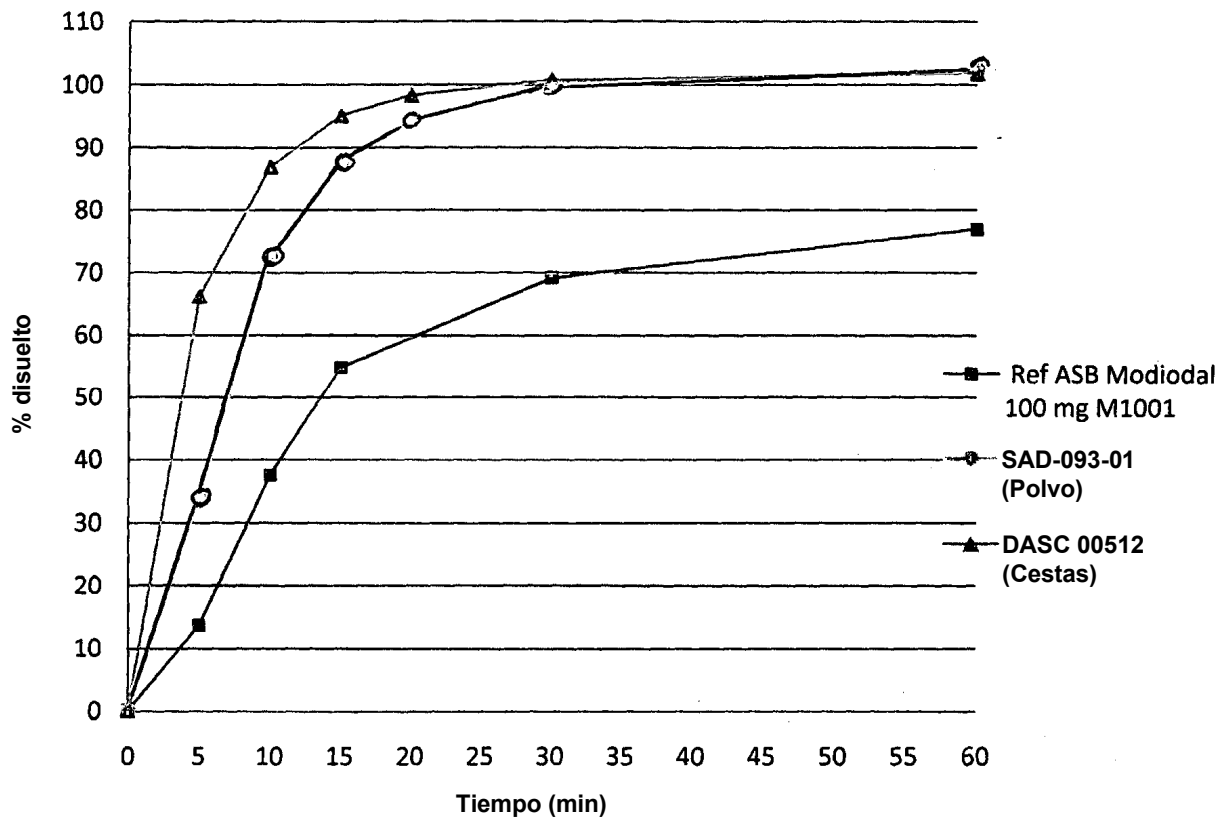
Fórmula realizada

DASC00512

25

Materias primas	g	%
Muestra 4	5,000	55,64
Aérosil 200	1,250	13,91
PVP XL	0,358	3,99
PVP K30	0,765	8,51
Pearlitol 400 CD	1,523	16,95
Estearato de magnesio	0,090	1,00
<b>TOTAL</b>	<b>8,987</b>	<b>100,00</b>

Los resultados de disolución aparecen en la figura siguiente en la cual se compara el Modiodal, la formulación 4 (polvo), y la muestra DASC 00512 (comprimidos con disolución en cestas).



5 Se realizó y se probó también otro tipo de formulación, a saber cápsulas semi sólidas.

**Formulación 1**

Lote: DASC00176-2 Componentes	Fórmula de fabricación (g)	Cantidad por cápsula (mg)	Balance en %
ASC (2x triturado) = enantiómero S	20,00	4,00	28,6
Lipoxol 400 MED	25,00	5,00	35,7

Lote: DASC00176-2 Componentes	Fórmula de fabricación (g)	Cantidad por cápsula (mg)	Balance en %
Polisorbato 80	25,00	5,00	35,7
TOTAL	/	14,00	100,0

**Formulación 2**

Lote: DASC00177-2 Componentes	Fórmula de fabricación (g)	Cantidad por cápsula (mg)	Balance en %
ASC (2x triturado) = enantiómero S	20,00	4,00	28,6
DUB GPE 810	25,00	5,00	35,7
Polisorbato 80	25,00	5,00	35,7
TOTAL	/	14,00	100,0

**Formulación 3**

Lote: DASC00174-2 Componentes	Fórmula de fabricación (g)	Cantidad por cápsula (mg)	Balance en %
ASC (2x triturado) = enantiómero S	20,00	4,00	28,6
Lipoxol 400 MED	16,67	3,33	23,8
DUB GPE 810	16,67	3,33	23,8
Polisorbato 80	16,67	3,33	23,8
TOTAL	/	13,99	100,0

5

**Formulación 4**

Lote: DASB00175-2 Componentes	Fórmula de fabricación (g)	Cantidad por cápsula (mg)	Balance en %
ASB (2x triturado) = racémico	20,00	4,00	28,6
Lipoxol 400 MED	16,67	3,33	23,8
DUB GPE 810	16,67	3,33	23,8
Polisorbato 80	16,67	3,33	23,8
TOTAL	/	13,99	100,0

10

Como ejemplo, se va ahora a detallar el procedimiento de fabricación de la formulación 1, quedando entendido que las otras formulaciones siguen el mismo procedimiento, a saber: pesada de las materias primas y doble trituración del principio activo (como para los comprimidos), dispersión del polvo obtenido en los excipientes y repartición en cápsulas.

1.- En un vaso de precipitados de 100 ml, incorporar 25 g de Lipoxol 400 MED (Polietilenglicol 400)

2.- Poner bajo agitación a 250 rpm

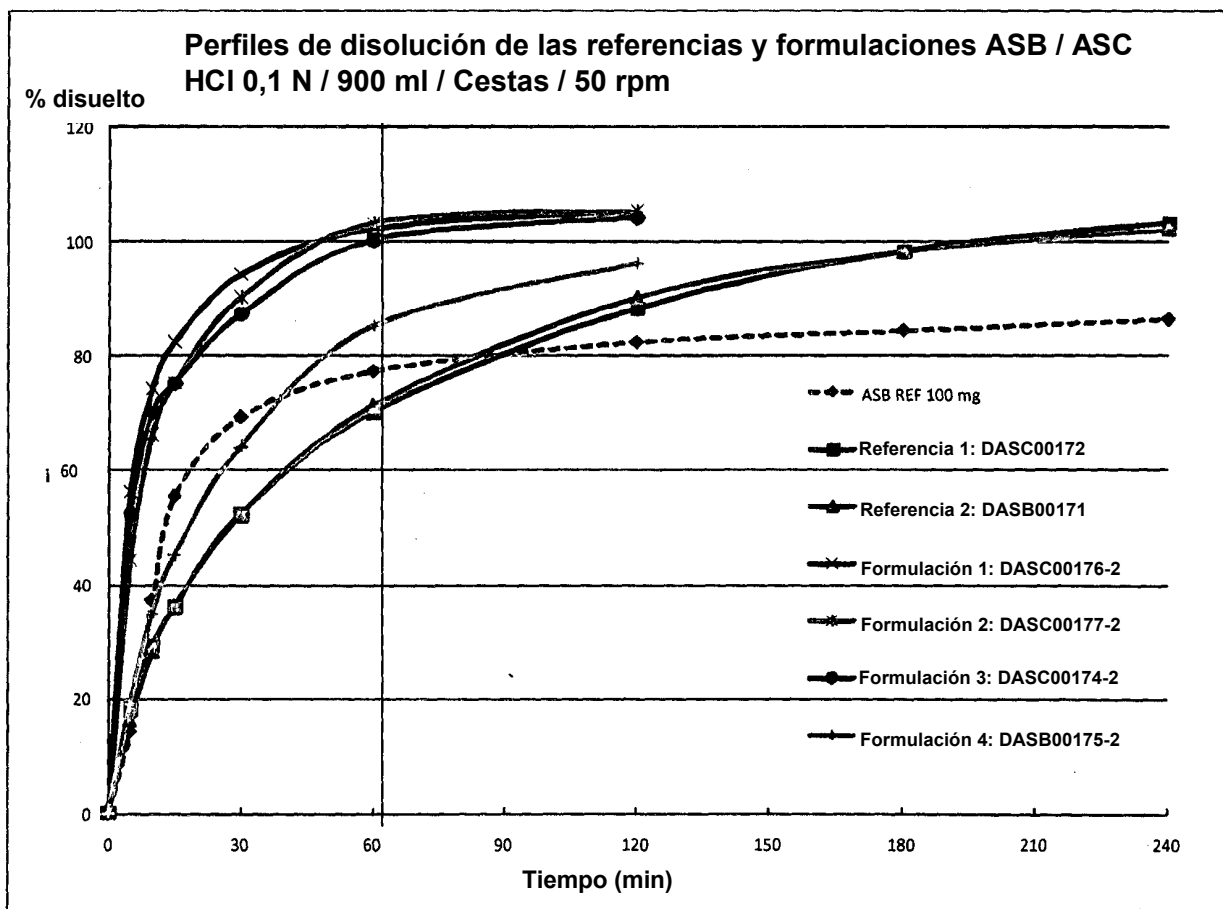
- 3.- Incorporar a temperatura ambiente 25 g de Polisorbato 80 y dejar bajo agitación durante 2 minutos.
- 4.- Incorporar lentamente 20 g de principio activo triturado.
- 5.- Dejar bajo agitación durante 10 minutos a 350 rpm después de la dispersión.

5 Se obtiene una dispersión blanquizca homogénea y ligeramente viscosa a temperatura ambiente titulada a 285,7 mg/g de principio activo.

Esta dispersión será incorporada en la cápsula semisólida modelo HIBAR y se mantiene bajo agitación a 200 rpm con la ayuda de un agitador provisto de una hélice marina con el fin de efectuar el relleno de cápsulas de gelatina.

La temperatura de la tolva y el inyector se regula a 27°C. Se procederá a continuación al cierre de las cápsulas luego a su puesta en estabilidad.

10 La figura siguiente permite comparar los perfiles de disolución de las referencias y formulaciones.



Resulta de esta figura que las cuatro formulaciones en cápsulas presentan un perfil de disolución más rápido que la referencia ASB en dosis de 100 mg.

Todas las formulaciones en cápsulas presentan una disolución superior a la de las referencias internas.

15 Entre las formulaciones, aquella a base de ASB presenta una disolución más lenta que las tres formulaciones ASC cuyos perfiles de disolución son idénticos.

Se observa comparando los perfiles de disolución obtenidos que la utilización del enantiómero S del ASB y la formulación específica aquí presentada permite obtener resultados de disolución *in vitro* muy rápidos en los alrededores de un 90% en 30 minutos comparativamente a los productos de referencia y a la mezcla racémica en una formulación idéntica.

20 Así, que se trate de la formulación S modafinilo de obtenida por el procedimiento del fluido supercrítico, o bien de las cápsulas semi sólidas, se llega al mismo resultado relativo al perfil farmacocinético, a saber una liberación extremadamente rápida, inferior a una hora, y más concretamente del orden de 30 minutos, y un efecto fugaz, es

decir, la desaparición del efecto persistente del modafinilo en cuanto a mayor vigilancia dentro de las 4 horas que siguen la absorción de la composición farmacéutica por el paciente.

Esta doble característica en términos de liberación muy rápida y de efecto fugaz es especialmente interesante en el tratamiento de los cocainómanos.

5 Así como eso ya se mencionó, la dependencia a la cocaína se ha convertido en una plaga principal de la sanidad pública a escala mundial para la cual no existen tratamientos actualmente de fondo eficaces. Los pacientes se benefician en efecto de desintoxicaciones repetidas y costosas en medio hospitalario, al final de las cuales recaen casi ineluctablemente.

10 El tratamiento se limita por otra parte a psicótrpos no específicos durante las desintoxicaciones y se efectúan distintas psicoterapias de eficacia no demostrada entre estos períodos de desintoxicación.

Se probaron numerosos tratamientos con un éxito limitado y el modafinilo es el que parece el más prometedor para los expertos internacionales.

15 En efecto, el objetivo electivo de la cocaína es el sistema dopaminérgico de regiones del cerebro implicadas en los fenómenos de adicción. La cocaína inhibe a los transportadores membrenarios neuronales de la dopamina (DA) y amplía así las respuestas dopaminérgicas.

El modafinilo es un psicoestimulante no amfetamínico cuyo mecanismo de acción incompletamente conocido pero tiene un componente dopaminérgico importante, precisamente a nivel de los DAT. Sus otros efectos, noradrenérgico y glutamatérgico, se vinculan también a las acciones no dopaminérgicas de la cocaína.

20 Estas semejanzas neurofarmacológicas llevaron a considerar el modafinilo como un tratamiento sustitutivo potencial de la dependencia a la cocaína.

El modafinilo se probó en los años 2000 en varios ensayos clínicos en pacientes cocainómanos. Estos ensayos, realizados en los Estados Unidos, versaban sobre una cantidad limitada de pacientes y dieron resultados alentadores pero disociados, siendo la eficacia encontrada sobre algunos pero no todos los criterios de evaluación clínicos y biológicos.

25 La interpretación de estos resultados positivos pero también insuficientes recurrió al concepto de sustitución imperfecta. El modafinilo imita los efectos farmacológicos de la cocaína, pero su perfil farmacocinético es muy diferente que el de la cocaína para realizar una sustitución suficientemente "disuasiva" de la sensación de falta (craving) y del consumo de cocaína en el sujeto dependiente.

30 El objetivo consiste en obtener un principio de acción muy rápida en 15 a 30 minutos que permiten reducir la ventana del craving y permitir al sujeto resistir a la compulsión adictiva. El producto obtenido realiza una sustitución mucho más potente que el de la molécula nativa.

35 La forma farmacéutica según la invención consigue un perfil farmacocinético que permite responder a esta doble exigencia: un principio de acción muy rápido y un efecto estimulante limitado del S modafinilo, inferior a 4 horas y preferentemente inferior a 2 horas, con el fin de evitar el riesgo de insomnio vinculado a la acción estimulante prolongada del R modafinilo. En efecto, la cobertura del período vespertino, uno de los momentos sensibles del craving y de las recaídas, requiere una toma del producto al final de la tarde. No habrá pues inconveniente para que el paciente toma una dosis de composición según la invención en este momento del día. Dicha forma farmacéutica constituye por lo tanto bien una forma terapéutica de sustitución para los cocainómanos; se presenta bajo forma no acuosa, es decir, bajo forma sólida o semi sólido, cada dosis unitaria contendrá 25 a 200 mg de S modafinilo, y  
40 preferentemente de 50 a 100 mg.

Preferentemente, la forma farmacéutica según la invención se presentará bajo forma oral, por ejemplo de comprimidos o de cápsulas, evitando así los riesgos sanitarios vinculados a las tomas por inyecciones.



**REIVINDICACIONES**

- 1.- Composición farmacéutica a base de modafinilo S para su utilización en el tratamiento de sustitución de los cocainómanos, caracterizado porque el modafinilo S se obtiene por la tecnología del fluido supercrítico, estando dicho modafinilo S absorbido en la superficie de gránulos realizados en un soporte inerte.
- 5 2.- Composición para su utilización según la reivindicación 1 caracterizada porque dicho fluido es CO<sub>2</sub>.
- 3.- Composición para su utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 caracterizada porque dicho soporte es lactosa anhidra.
- 4.- Composición para su utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 caracterizada porque dicho soporte es el manitol.
- 10 5.- Composición para su utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizada porque dicha composición se presenta en forma de comprimidos.
- 6.- Composición para su utilización según la reivindicación 5 caracterizada porque dicho comprimido contiene de 25 a 200 mg de modafinilo S.
- 15 7.- Composición para su utilización según la reivindicación 6 caracterizada porque dicho comprimido contiene de 50 a 100 mg de modafinilo S.