

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 852**

51 Int. Cl.:

**C07C 269/08** (2006.01)  
**C07C 271/22** (2006.01)  
**A61K 31/325** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**C07C 329/06** (2006.01)  
**C12P 11/00** (2006.01)  
**C12P 41/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.01.2009 PCT/US2009/031867**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.07.2009 WO09094563**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2009 E 09704800 (3)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2250148**

54 Título: **Forma cristalina de sales de calcio de ácidos (3S)-aminometil-5-metil-hexanoicos y métodos de uso**

30 Prioridad:

**25.01.2008 US 23813 P**  
**25.01.2008 US 23808 P**  
**11.12.2008 US 121859 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.02.2017**

73 Titular/es:

**XENOPORT, INC. (100.0%)**  
**3410 Central Expressway**  
**Santa Clara, CA 95051, US**

72 Inventor/es:

**BARRETT, RONALD W.;**  
**VIRSIK, PETER A.;**  
**GALLOP, MARK A. y**  
**YAO, FENMEI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 601 852 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

Forma cristalina de sales de calcio de ácidos (3S)-aminometil-5-metil-hexanoicos y métodos de uso

5 **Campo**

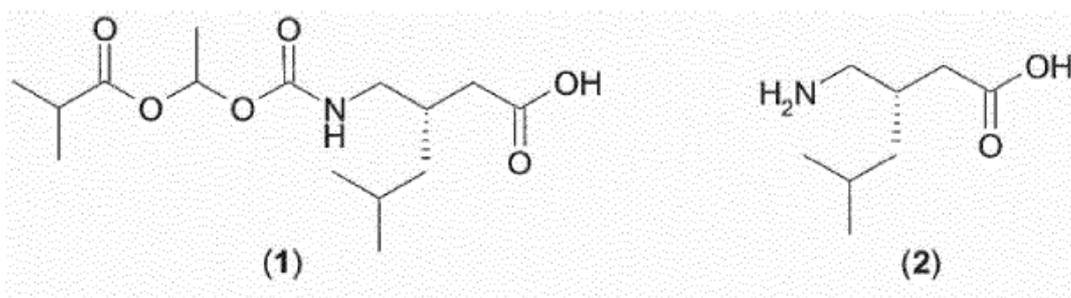
Se desvelan una forma cristalina de un profármaco de ácido (3S)-aminometil-5-hexanoico, composiciones farmacéuticas que comprenden una forma cristalina de un profármaco de ácido (3S)-aminometil-5-hexanoico y métodos de fabricación de una forma cristalina de un profármaco de ácido (3S)-aminometil-5-hexanoico. Dicha forma cristalina de un profármaco de ácido (3S)-aminometil-5-hexanoico se puede usar como agente terapéutico en el tratamiento de ciertas enfermedades y trastornos, incluyendo, por ejemplo, dolor neuropático, epilepsia, trastorno de ansiedad generalizada, fibromialgia, migraña, sofocos, síndrome de piernas inquietas y trastornos del sueño.

15 **Antecedentes**

En general, se prefieren las formas cristalinas de los fármacos frente a las formas amorfas de los mismos, debido, en parte, a su mayor estabilidad. Por ejemplo, en muchos casos, un fármaco amorfo se transforma en una forma cristalina del fármaco durante el almacenamiento. Dado que, normalmente, las formas amorfa y cristalina de un fármaco tienen propiedades físicas y químicas, potencias y/o biodisponibilidades diferentes, dicha interconversión no es deseable en la administración de productos farmacéuticos por razones de seguridad. Una característica clave de cualquier sustancia farmacológica cristalina es el polimorfismo de dicho material. Los polimorfos son cristales de la misma molécula que tienen propiedades físicas diferentes, porque la red cristalina contiene una disposición de moléculas diferente. Las diferentes propiedades físicas que presentan los polimorfos pueden afectar a parámetros farmacéuticos importantes tales como el almacenamiento, la estabilidad, la compresibilidad, la densidad (importante en la formulación y en la preparación del producto) y las velocidades de disolución (importantes en la determinación de la biodisponibilidad). Las diferencias de estabilidad pueden producirse como consecuencia de cambios en la reactividad química (por ejemplo, hidrólisis u oxidación diferencial, de modo que una forma de dosificación se decolora más rápidamente cuando contiene un polimorfo en lugar del otro polimorfo), cambios mecánicos (por ejemplo, los comprimidos se desmenuzan durante el almacenamiento al transformarse una forma cristalina favorecida cinéticamente en una forma cristalina termodinámicamente más estable) o ambos (por ejemplo, los comprimidos de un polimorfo son más susceptibles a la descomposición con alta humedad). En situaciones extremas, las diferencias de solubilidad entre los polimorfos pueden dar lugar a transiciones a formas cristalinas que carecen de potencia y/o son tóxicas. Además, las propiedades físicas de la forma cristalina pueden ser importantes en el procesamiento farmacéutico. Por ejemplo, una determinada forma cristalina puede formar solvatos más fácilmente o puede ser más difícil de filtrar y de lavar para eliminar las impurezas que otras formas (es decir, la forma de las partículas y la distribución del tamaño pueden ser diferentes en una forma cristalina en relación a otras formas).

Los organismos tales como la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos regulan estrictamente el contenido polimórfico del principio activo de un fármaco en formas de dosificación sólidas. En general, el organismo de regulación requiere un control por lotes para los fármacos polimórficos si se comercializa un producto distinto del polimorfo puro, termodinámicamente preferido. Por consiguiente, por razones médicas y comerciales, se favorece la síntesis y la comercialización de fármacos sólidos en forma del polimorfo termodinámicamente estable, esencialmente exento de polimorfos favorecidos cinéticamente.

El ácido (3S)-[1-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil-5-metil-hexanoico (1) es un profármaco del análogo de GABA pregabalina, ácido (3S)-aminometil-5-metil-hexanoico (2), que tiene una alta biodisponibilidad como pregabalina cuando se administra bien por vía oral o directamente en el colon de un mamífero (Gallop *et al.*, documento US 6.972.341; y Gallop *et al.*, documento US 7.186.855).



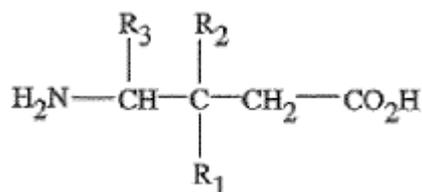
Dicha alta biodisponibilidad oral y/o colónica hace que dicho profármaco sea adecuado para su uso en las formas de dosificación oral (incluyendo formas de dosificación de liberación sostenida), útiles para tratar enfermedades tales como un trastorno del movimiento, un trastorno gastrointestinal, un trastorno sicótico, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, un trastorno del sueño, un trastorno pulmonar, un trastorno neurodegenerativo, una

enfermedad inflamatoria, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor crónico, migraña, sofocos, síncope, incontinencia urinaria, síndrome de abstinencia del etanol y eyaculación precoz.

5 El compuesto (1), preparado como se desvela en Gallop *et al.*, documento US 6.972.341, y en Gallop *et al.*, documento US 7.227.028, consiste en una mezcla de dos diastereómeros ((1S)/(1R)), y se aisló como un aceite espeso tras la concentración a partir de soluciones en disolventes orgánicos. No se desea la naturaleza oleosa de los materiales obtenidos mediante dicho proceso desvelado en Gallop *et al.* desde la perspectiva de la formulación de formas de dosificación oral farmacéuticamente aceptables, estables. Por otra parte, se ha encontrado que la transformación de los compuestos diastereoméricos en ciertas formas de sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio) proporciona materiales sólidos que son claramente higroscópicos. Los sólidos higroscópicos son difíciles de manipular usando las condiciones típicas de procesamiento farmacéutico, debido a las bajas densidades a granel y a las propiedades de flujo insatisfactorias. Por otra parte, la manipulación de sólidos higroscópicos requiere técnicas y equipos especiales para obtener, por ejemplo, cantidades reproducibles de compuesto activo o la estabilidad de la formulación sólida. Además, los fármacos que son higroscópicos se deben envasar en recipientes especiales que sean impermeables al vapor de agua, lo que aumenta sustancialmente el coste de dichos productos.

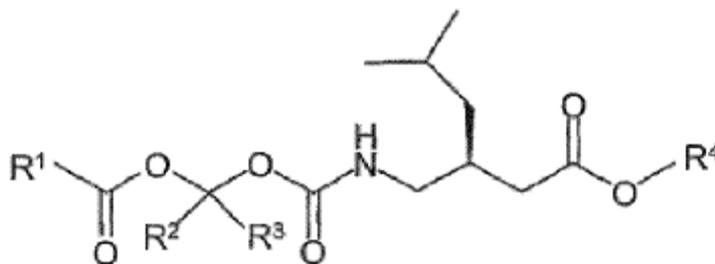
15 El documento WO 2004/054565 A1 (Warner-Lambert Company LLC) describe la preparación de ciertos análogos de GABA de la fórmula que se muestra a continuación, y su uso en el tratamiento de la fibromialgia y de otros trastornos. Dicho documento también describe la pregabalina en la página 10, líneas 29-32, del mismo.

20



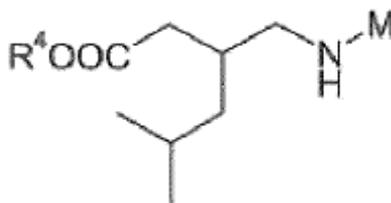
25 El documento WO 2007/027476 A2 (XenoPort Inc.) describe el tratamiento de la eyaculación precoz usando, entre otros, profármacos de pregabalina de la fórmula mostrada a continuación. Dicho documento también describe el ácido 3-[(1-isobutanoiloxietoxi)carbonilaminometil]-5-metil-hexanoico (denominado en dicho documento ácido 3-[(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil]-5-metil-hexanoico), por ejemplo, en el Ejemplo 2, en las páginas 44-45 de dicho documento, y en la reivindicación 9, en la página 53 de dicho documento.

30



35

El documento WO 2005/089872 A2 (XenoPort Inc.) describe el tratamiento y la prevención del dolor o malestar local, en particular, del dolor neuropático local, usando, entre otros, profármacos de pregabalina de la fórmula que se muestra a continuación. Dicho documento también describe el ácido 3-[(1-isobutanoiloxietoxi)carbonilaminometil]-5-metil-hexanoico (denominado en dicho documento ácido 3-[(α-isobutanoiloxi-etoxi)carbonil]aminometil]-5-metil-hexanoico), por ejemplo, en la página 15, líneas 7-8 de dicho documento.



**Sumario de la invención**

- 5 Un primer aspecto de la invención es un compuesto de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino, que presenta ángulos de dispersión característicos ( $2\theta$ ) al menos a  $5,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $7,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$  en un difractograma de rayos X de polvo medido usando radiación de Cu-K $\alpha$ .
- 10 En una realización, el compuesto presenta ángulos de dispersión característicos ( $2\theta$ ) al menos a  $5,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $7,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $15,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,4^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $25,0^\circ \pm 0,2^\circ$  en un difractograma de rayos X de polvo medido usando radiación de Cu-K $\alpha$ .
- 15 En una realización, el compuesto comprende 1,6 moles de agua por mol de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio.
- En una realización, el compuesto comprende del 2,9 % en peso agua al 4,5 % en peso de agua.
- En una realización, el compuesto presenta un intervalo de puntos de fusión de 107 °C a 111 °C.
- 20 En una realización, el compuesto es monohidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino.
- Un segundo aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto del primer aspecto y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 En una realización, la composición farmacéutica es una formulación de dosificación oral de liberación sostenida.
- En una realización, la composición farmacéutica comprende además un agente seleccionado entre un agonista de opioides, un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina y un inhibidor selectivo de la recaptación de la noradrenalina.
- 30 En una realización, la composición farmacéutica comprende además un agonista de opioides.
- En una realización, el agonista de opioides se selecciona entre tramadol, tapentadol y oxicodona.
- 35 En una realización, la proporción de la cantidad del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 con respecto a la cantidad del agonista de opioides en la composición farmacéutica es de 1: 4 a 4:1.
- 40 En una realización, la composición farmacéutica es una formulación de dosificación oral de liberación sostenida, y en la que la formulación de dosificación oral de liberación sostenida comprende: de 50 mg a 1.200 mg del compuesto del primer aspecto; y de 10 mg a 400 mg del agonista de opioides.
- 45 Un tercer aspecto de la invención es un compuesto del primer aspecto para tratar el cuerpo humano o animal mediante terapia.
- 50 Un cuarto aspecto de la invención es un compuesto del primer aspecto para tratar un trastorno del movimiento, un trastorno gastrointestinal, un trastorno sicótico, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, un trastorno del sueño, un trastorno pulmonar, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad inflamatoria, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor crónico, migraña, sofocos, síncope, incontinencia urinaria, síndrome de abstinencia del etanol o eyaculación precoz.
- 55 Un quinto aspecto de la invención es un compuesto del primer aspecto para tratar el dolor crónico, en el que dicho tratamiento del dolor crónico comprende administrar dicho compuesto y un agente seleccionado entre un agonista de opioides, un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina y un inhibidor selectivo de la recaptación de la noradrenalina.
- En una realización, el agente es un agonista de opioides.
- 60 En una realización, el agonista de opioides se selecciona entre tramadol, tapentadol y oxicodona.
- 65 Un sexto aspecto de la invención es el uso de un compuesto del primer aspecto en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno del movimiento, un trastorno gastrointestinal, un trastorno sicótico, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, un trastorno del sueño, un trastorno pulmonar, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad inflamatoria, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor crónico, migraña, sofocos, síncope, incontinencia urinaria, síndrome de abstinencia del etanol o eyaculación precoz.

A séptimo aspecto de la invención es el uso de un compuesto del primer aspecto en la fabricación de un medicamento para tratar el dolor crónico, en el que dicho tratamiento del dolor crónico comprende administrar dicho compuesto y un agente seleccionado entre un agonista de opioides, un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina y un inhibidor selectivo de la recaptación de la noradrenalina.

5 En una realización, el agente es un agonista de opioides.

En una realización, el agonista de opioides se selecciona entre tramadol, tapentadol y oxicodona.

10 Un octavo aspecto de la invención es un kit que comprende una composición farmacéutica del segundo aspecto, e instrucciones para administrar la composición farmacéutica a un paciente que la necesita para tratar un trastorno del movimiento, un trastorno gastrointestinal, un trastorno sicótico, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, un trastorno del sueño, un trastorno pulmonar, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad inflamatoria, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor crónico, migraña, sofocos, síncope, incontinencia urinaria, síndrome de abstinencia del etanol o eyaculación precoz.

Un noveno aspecto de la invención es un kit que comprende una composición farmacéutica del segundo aspecto, e instrucciones para administrar la composición farmacéutica a un paciente que la necesita para tratar el dolor crónico.

20 Un décimo aspecto de la invención es un método de preparación de un compuesto del primer aspecto por etapas, que comprende:

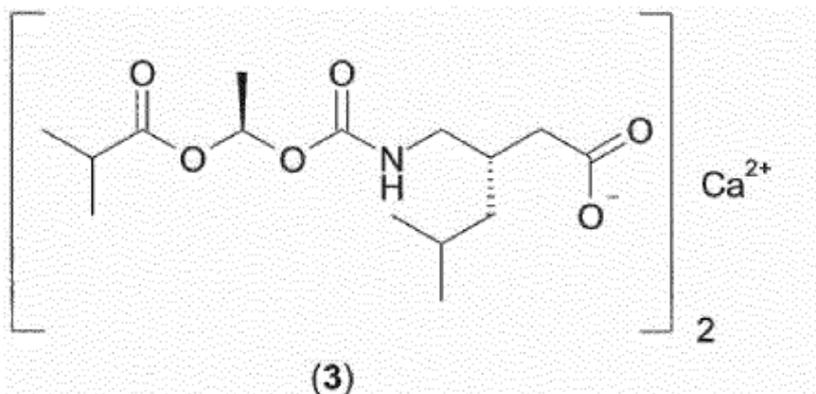
proporcionar una primera solución que comprende (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio y un disolvente alcohólico;

25 añadir agua desionizada a la primera solución para proporcionar una mezcla; ajustar la temperatura de la mezcla para proporcionar una segunda solución; y ajustar la temperatura de la segunda solución para proporcionar hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino.

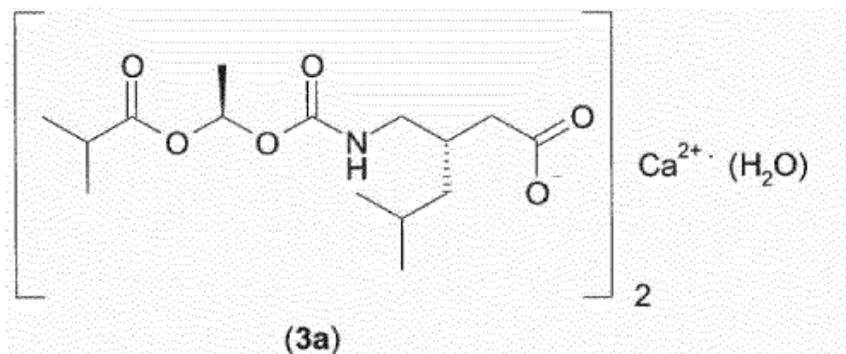
30 En una realización, el disolvente alcohólico se selecciona entre etanol e isopropanol.

Por consiguiente, existe la necesidad de formas cristalinas de ácido (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoico (1) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo con propiedades fisicoquímicas que se puedan usar ventajosamente en el procesamiento farmacéutico y en composiciones farmacéuticas.

35 Se proporciona una forma cristalina de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio (3) que cubre esta y otras necesidades.



40 Más concretamente, se desvelan hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino (3a) y monohidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio.



5 Como se describe en el presente documento, se proporciona hidrato de (3S)-((1R)-isobutanoiloxietoxi)carbonilaminometil-5-metil-hexanoato de calcio cristalino, que presenta ángulos de dispersión característicos ( $2\theta$ ) al menos a  $5,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $7,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$  en un difractograma de rayos X de polvo medido usando radiación de Cu-K $\alpha$ .

10 También como se describe en el presente documento, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden hidrato de (3S)-((1R)-isobutanoiloxietoxi)carbonilaminometil-5-metil-hexanoato de calcio cristalino, que presenta ángulos de dispersión característicos ( $2\theta$ ) al menos a  $5,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $7,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$  en un difractograma de rayos X de polvo medido usando radiación de Cu-K $\alpha$  y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 También como se describe en el presente documento, se proporcionan métodos de preparación del compuesto de hidrato de (3S)-((1R)-isobutanoiloxietoxi)carbonilaminometil-5-metil-hexanoato de calcio cristalino, que presenta ángulos de dispersión característicos ( $2\theta$ ) al menos a  $5,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $7,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$  en un difractograma de rayos X de polvo medido usando radiación de Cu-K $\alpha$ , por etapas que comprende proporcionar una solución que comprende (3S)-((1R)-isobutanoiloxietoxi)carbonilaminometil-5-metil-hexanoato de calcio, agua y un disolvente miscible con agua; y ajustar la temperatura de la solución para proporcionar hidrato de (3S)-((1R)-isobutanoiloxietoxi)carbonilaminometil-5-metil-hexanoato de calcio cristalino.

20 También como se describe en el presente documento, se proporcionan métodos de tratamiento de una enfermedad en un paciente, que comprenden administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende hidrato de (3S)-((1R)-isobutanoiloxietoxi)carbonilaminometil-5-metil-hexanoato de calcio cristalino, en los que la enfermedad se selecciona entre un trastorno del movimiento, un trastorno gastrointestinal, un trastorno sicótico, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, un trastorno del sueño, un trastorno pulmonar, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad inflamatoria, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor crónico, migraña, sofocos, síncope, incontinencia urinaria, síndrome de abstinencia del etanol o eyaculación precoz.

30 También como se describe en el presente documento, se proporcionan kits que comprenden una composición farmacéutica que comprende hidrato de (3S)-((1R)-isobutanoiloxietoxi)carbonilaminometil-5-metil-hexanoato de calcio cristalino e instrucciones para la administración de la composición farmacéutica a un paciente que la necesita para tratar una enfermedad seleccionada entre un trastorno del movimiento, un trastorno gastrointestinal, un trastorno sicótico, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, un trastorno del sueño, un trastorno pulmonar, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad inflamatoria, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor crónico, migraña, sofocos, síncope, incontinencia urinaria, síndrome de abstinencia del etanol o eyaculación precoz.

40 También como se describe en el presente documento, se proporcionan métodos de modulación de la subunidad  $\alpha 28$  del canal del calcio dependiente del voltaje en un paciente que comprenden administrar una composición farmacéutica que comprende hidrato de (3S)-((1R)-isobutanoiloxietoxi)carbonilaminometil-5-metil-hexanoato de calcio cristalino al paciente.

45 También como se describe en el presente documento, se proporcionan kits que comprenden una composición farmacéutica que comprende hidrato de (3S)-((1R)-isobutanoiloxietoxi)carbonilaminometil-5-metil-hexanoato de calcio cristalino, un agente seleccionado entre un agonista de opioides, un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina y un inhibidor selectivo de la recaptación de la noradrenalina, e instrucciones para la administración de la composición farmacéutica a un paciente que la necesita para tratar el dolor crónico.

50

También como se describe en el presente documento, se proporcionan métodos de tratamiento del dolor crónico en un paciente, que comprenden administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una composición farmacéutica que comprende hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino, un agente seleccionado entre un agonista de opioides, un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina y un inhibidor selectivo de la recaptación de la noradrenalina, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

### Breve descripción de las figuras

La **Figura 1** muestra un difractograma de polvo de rayos X de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino cristalizado en etanol/agua.

La **Figura 2** muestra un difractograma de polvo de rayos X de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino cristalizado en isopropanol/agua.

La **Figura 3** muestra un difractograma de polvo de rayos X de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio anhidro cristalizado en acetona/hexano.

La **Figura 4** muestra el análisis termogravimétrico del hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino.

La **Figura 5** muestra un espectro de infrarrojos de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino.

La **Figura 6** muestra difractogramas de polvo de rayos X de diferentes lotes de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino.

La **Figura 7** muestra concentraciones medias (DT) de pregabalina en sangre de monos tras la administración intracolónica de pregabalina o de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino a 10 mg-eq de pregabalina/kg.

La **Figura 8** muestra perfiles de disolución que contienen el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino.

La **Figura 9** muestra concentraciones medias (DT) de pregabalina en sangre de monos tras la administración oral de formulaciones de pregabalina o de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino.

### Descripción detallada

#### Definiciones

"Biodisponibilidad" se refiere a la cantidad de un fármaco que alcanza la circulación sistémica de un paciente tras la administración del fármaco o profármaco del mismo al paciente, y se puede determinar mediante la evaluación de, por ejemplo, el perfil de concentración en plasma o sangre frente al tiempo para un fármaco. Los parámetros útiles en la caracterización de una curva de concentración en plasma o sangre frente al tiempo incluyen el área bajo la curva (AUC), el tiempo hasta la concentración máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ) y la concentración máxima de fármaco ( $C_{m\acute{a}x}$ ), donde  $C_{m\acute{a}x}$  es la concentración máxima de un fármaco en el plasma o la sangre de un paciente tras la administración de una dosis del fármaco o profármaco del mismo al paciente, y  $T_{m\acute{a}x}$  es el tiempo hasta que se alcanza la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de un fármaco en el plasma o en la sangre de un paciente tras la administración de una dosis del fármaco o profármaco del mismo al paciente.

"(3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio" (**3**) se refiere a una sal que comprende el anión (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato y el catión de calcio (2+) en una relación molar de [2:1]. Otros nombres químicos para el (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio incluyen la sal calcio del ácido 3-({[(1R)-1-(2-metilpropanoiloxi)etoxi]-carbonilamino}metil)-(3S)-5-metilhexanoico y la sal calcio del ácido (1-(R)-3-({[(1-(2-metilpropanoiloxi)-etoxi]carbonilamino}metil)-(3S)-5-metilhexanoico.

"Cristalino/a" significa que tiene una disposición de moléculas que se repite regularmente.

"Enfermedad" se refiere a una enfermedad, un trastorno, una afección, un síntoma o una indicación.

"Hidrato" significa asociado con el agua.

"Hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino" (**3a**) se refiere a un compuesto en el que el (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio anhidro se asocia con moléculas de agua, incluyendo fracciones de moléculas de agua. Por ejemplo, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino puede contener menos de una fracción molar de agua, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 moles de agua, incluyendo fracciones de moles de agua, por mol de hidrato (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino. El hidrato (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino, por ejemplo, puede contener del aproximadamente 2 % en peso de agua al aproximadamente 5 % en peso de agua. La una o más moléculas de agua se pueden incorporar a la red cristalina o unirse débilmente a la red cristalina. En ciertas realizaciones, se incorpora una molécula de agua por molécula de (3S)-{[(1R)-

isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio anhidro a la red cristalina, y se une cualquier contenido de agua adicional al exterior de la red cristalina. El hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino incluye el monohidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino y el dihidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino. Otros nombres químicos del monohidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino son el monohidrato (2:1) de la sal calcio de ácido 3-{[(1R)-1-(2-metilpropanoiloxi)etoxi]carbonilamino}metil}(3S)-5-metilhexanoico; sal de calcio de ácido 3-{[(1R)-1-(2-metilpropanoiloxi)etoxi]carbonilamino}metil}(3S)-5-metilhexanoico, monohidrato; y ácido (1-(R)-3-{[(1-(2-metilpropanoiloxi)-etoxi]carbonilamino}metil}(3S)-5-metilhexanoico, sal calcio, monohidrato

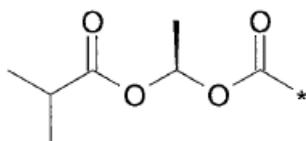
"Paciente" incluye mamíferos tales como, por ejemplo, los seres humanos.

"Composición farmacéutica" se refiere a una composición que comprende al menos un compuesto proporcionado por la presente divulgación y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable con el que el compuesto se administra a un paciente.

"Farmacéuticamente aceptable" se refiere a aprobado o que se va a aprobar por un organismo regulador de un gobierno federal o estatal, recogido en la Farmacopea de EE.UU., o recogido en otra farmacopea reconocida en general para su uso en mamíferos, incluyendo seres humanos.

"Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente farmacéuticamente aceptable, un adyuvante farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable, un portador farmacéuticamente aceptable o una combinación de cualquiera de los anteriores con los que el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede administrar a un paciente y que no destruye la actividad farmacológica del mismo y que no es tóxico cuando se administra a dosis suficientes para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto.

Un "Prorresto" se refiere a un grupo unido a un fármaco, por lo general, a un grupo funcional del fármaco, a través de uno o varios enlaces que se pueden escindir en las condiciones especificadas de uso. El/los enlace/s entre el fármaco y prorresto se pueden escindir mediante medios enzimáticos o no enzimáticos. En las condiciones de uso, por ejemplo, tras la administración a un paciente, el/los enlace/s entre el fármaco y el prorresto se pueden escindir para liberar el fármaco precursor. La escisión del prorresto puede producirse de forma espontánea tal como, por ejemplo, a través de una reacción de hidrólisis, o puede estar catalizada o inducida por otro agente tal como por una enzima, por la luz, por ácido o por un cambio de o una exposición a un parámetro físico o ambiental tal como un cambio de temperatura, de pH, etc. El agente puede ser endógeno a las condiciones de uso, tal como una enzima presente en la circulación sistémica en la que se administra el profármaco o a las condiciones ácidas del estómago, o el agente se puede suministrar exógenamente. Por ejemplo, el prorresto de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato es:



"Liberación sostenida" se refiere a la liberación de una cantidad terapéutica o preventiva de un fármaco o un metabolito activo del mismo durante un período de tiempo que es más largo que el de una formulación de liberación inmediata del fármaco. Para las formulaciones orales, la expresión "liberación sostenida" normalmente significa la liberación del fármaco dentro de la luz del tracto gastrointestinal durante un período de tiempo que varía, por ejemplo, de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 horas, y en ciertas realizaciones, durante un período de tiempo que varía de aproximadamente 4 a aproximadamente 24 horas. Las formulaciones de liberación sostenida alcanzan concentraciones terapéuticamente eficaces del fármaco en la circulación sistémica durante un período prolongado de tiempo con respecto al que se alcanza mediante la administración oral de una formulación de liberación inmediata del fármaco.

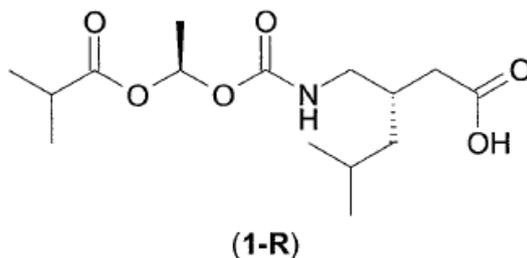
"Tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere a detener o mejorar una enfermedad, un trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o de un trastorno, reducir el riesgo de adquirir una enfermedad, de un trastorno o de al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o de un trastorno, reducir el desarrollo de una enfermedad, un trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad o del trastorno, o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad o un trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o de un trastorno. "Tratar" o "tratamiento" también se refiere a inhibir la enfermedad o el trastorno, bien físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo,

estabilización de un parámetro físico), o ambos, y a inhibir al menos un parámetro físico que pueda ser o no discernible para el paciente. En ciertas realizaciones, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar el comienzo de la enfermedad o del trastorno, o de al menos uno o más de sus síntomas en un paciente que puede estar expuesto o predispuesto a una enfermedad o a un trastorno a pesar de que el paciente todavía no ha experimentado o  
5 mostrado síntomas de la enfermedad o del trastorno.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad o un trastorno, o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o de un trastorno, es suficiente para afectar a dicho tratamiento de la enfermedad, del trastorno o del síntoma. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar dependiendo, por ejemplo, del compuesto, de la enfermedad, del trastorno y/o de los síntomas de la enfermedad o del trastorno, la gravedad de la enfermedad, del trastorno y/o de los síntomas de la enfermedad o del trastorno, la edad, el peso y/o la salud del paciente que se va a tratar, y el juicio del médico prescriptor. Una cantidad apropiada en cualquier caso dado puede ser fácilmente determinada por los expertos en la materia o se puede determinar mediante experimentación rutinaria.  
10  
15

### Forma cristalina de un profármaco de ácido (3S)-aminometil-5-metil-hexanoico

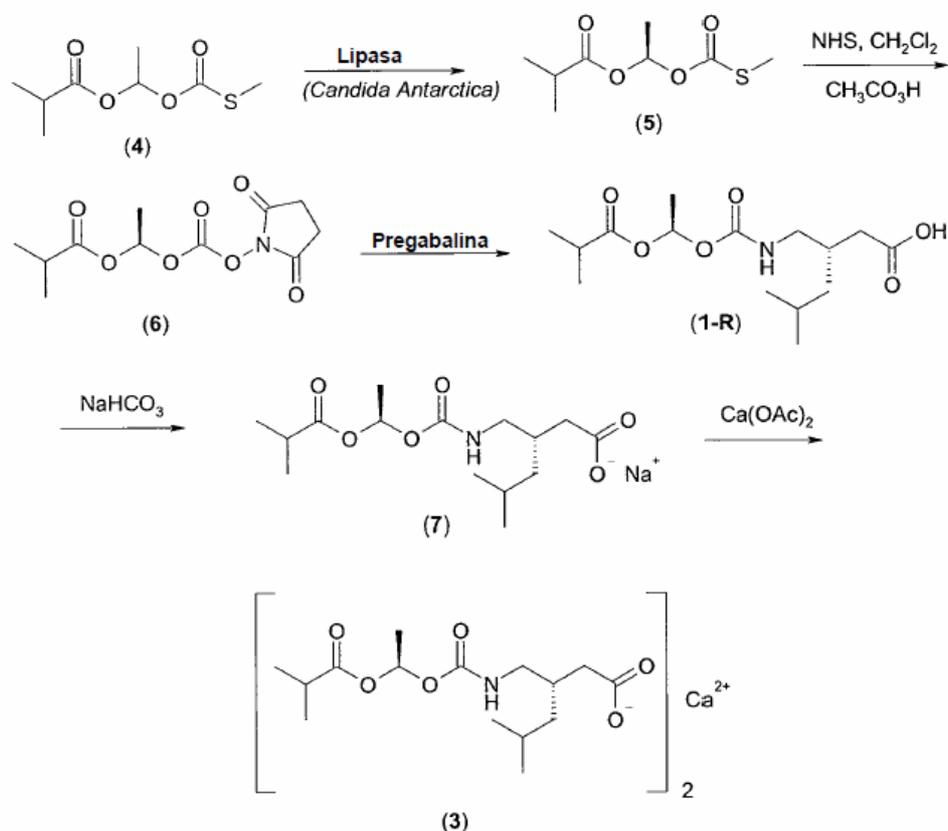
Los diastereómeros individuales del compuesto (1) forman sales de calcio que difieren en su propensión a ser aisladas en forma de sólidos cristalinos. Por lo tanto, para las sales diastereoméricas del ácido (3S)-{[1-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoico (1), es decir, el (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio y el (3S)-{[(1S)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio, un isómero, el (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio (1-R):  
20



se aísla más fácilmente en la forma morfológicamente cristalina. El (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino (3) se puede aislar en forma de hidrato (3a), y este material se puede cristalizar para proporcionar un sólido que presente una red cristalina altamente ordenada según lo demuestra un amplio patrón de reflexiones tanto de bajo ángulo como de alto ángulo del difractograma de difracción de rayos X de polvo (XRPD).  
25  
30

La referencia a (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio (3) incluye todas las posibles formas tautoméricas de la estructura química convencional para este compuesto y todos los derivados marcados isotópicamente de este compuesto (por ejemplo,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ , etc.).  
35

El (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio (3) se puede sintetizar siguiendo los métodos descritos en el Esquema 1.



Esquema 1

El O-(1-isobutanoiloxietil)-S-metil-tiocarbonato (**4**), preparado como una mezcla racémica de acuerdo con procedimientos desvelados en Gallop *et al.*, documento US 7.227.028, se puede tratar con una esterasa o lipasa apropiada (por ejemplo, lipasa de *Candida antarctica*) en medios acuosos (opcionalmente tamponados a un pH de aproximadamente 7) para degradar selectivamente el enantiómero S y proporcionar el enantiómero R deseado (**5**) con una alta enantioselectividad y un buen rendimiento. La conversión de (**5**) en [(1R)-isobutanoiloxietoxi]carboniloxi]succinimida (**6**) y el acoplamiento con pregabalina siguiendo los protocolos descritos en Gallop *et al.*, documento US 7.227.028 proporciona la forma de ácido libre del profármaco pregabalina (**1-R**). El tratamiento de (**1-R**) en una mezcla disolvente acuosa/orgánica con 1 equivalente molar de una base de sodio adecuada (por ejemplo, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, alcóxido de sodio) proporciona la sal de sodio (**7**) que, opcionalmente, puede aislarse en forma de un sólido higroscópico tras la eliminación del disolvente al vacío. El tratamiento de una solución acuosa de (**7**) con una sal de calcio hidrosoluble (por ejemplo, acetato de calcio o cloruro de calcio) proporciona el compuesto (**3**) en forma de un sólido blanco que precipita de la solución y se aísla por filtración o centrifugación.

La cristalización de (**3**) a partir de una mezcla disolvente acuosa proporciona hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio (**3a**) en forma de un sólido cristalino blanco. En ciertas realizaciones, la mezcla disolvente comprende agua y un alcohol miscible con agua, y el compuesto (**3**) se puede aislar como una sal hidrato cristalina blanca (**3a**). En ciertas realizaciones, el alcohol miscible con agua se selecciona entre metanol, etanol, *n*-propanol, *n*-butanol e isopropanol. En ciertas realizaciones, el alcohol miscible con agua se selecciona entre metanol e isopropanol. En ciertas realizaciones, la mezcla disolvente acuosa comprende agua y etanol, y el compuesto (**3**) se aísla como una sal hidrato cristalina blanca (**3a**). En ciertas realizaciones, la mezcla disolvente acuosa comprende agua e isopropanol, y el compuesto (**3**) se aísla como una sal hidrato cristalina blanca (**3a**).

También se describe en el presente documento hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino que presenta ángulos de dispersión característicos ( $2\theta$ ) al menos a  $5,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $7,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $7,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $15,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,2^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$  en un difractograma de rayos X de polvo medido usando radiación de Cu-K $\alpha$ . También se describe en el presente documento hidrato de (3S)-{[(1R)-



isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio a aproximadamente 3 moles de agua por mol de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio. En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino comprende aproximadamente 1 mol de agua por mol de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio. En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino comprende del aproximadamente 2 % en peso de agua al aproximadamente 5 % en peso de agua. En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino comprende aproximadamente el 2,6 % en peso agua. En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino sufre una fusión/transición de fase entre aproximadamente 105 °C y aproximadamente 120 °C. En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino sufre una fusión/transición de fase entre aproximadamente 107 °C y aproximadamente 115 °C. En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino sufre una fusión/transición de fase entre aproximadamente 107 °C y aproximadamente 111 °C. En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino sufre una fusión/transición de fase entre aproximadamente 91 °C y aproximadamente 129 °C.

En ciertas realizaciones, el (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede preparar mediante la adición de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio a una mezcla disolvente para formar una solución o suspensión. Como se usa en el presente documento, los términos solución y suspensión se usan indistintamente y pretenden incluir realizaciones en las que un compuesto está en un disolvente o en una mezcla disolvente, independientemente de la solubilidad. Una combinación de disolventes puede ser aquella que un compuesto en solución presente solubilidad dependiente de la temperatura. En general, en los métodos de cristalización desvelados en el presente documento, se pueden usar combinaciones de disolventes en las que un compuesto sea soluble en un primer intervalo de temperaturas y poco soluble en un segundo intervalo de temperaturas. También se pueden usar mezclas de un "buen" disolvente y un "antidisolvente" con la solubilización dependiente de la temperatura, es decir, disolviendo a temperatura elevada y cristalizando a temperatura ambiente. Los ejemplos de "buenos" disolventes adecuados, es decir, de un disolvente en el que el (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio sea soluble, incluyen metanol, etanol, isopropanol, acetona, metilisobutilcetona, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-etanodiol, 1,2-propanodiol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol y una mezcla de cualquiera de los anteriores. Los ejemplos de "antidisolventes adecuados", es decir, un disolvente en el que el (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio presente una baja solubilidad, incluyen agua, éter dietílico, éter diisopropílico, *t*-butiléter metílico, tolueno, clorobenceno, alcanos tales como pentano, hexano, heptano, octano, nonano, decano, undecano, dodecano, *cis*- o *trans*-decalina, ciclohexano, metilciclohexano, y una mezcla de cualquiera de los anteriores.

En ciertas realizaciones, el proceso de disolución se puede llevar a cabo a temperatura elevada, hasta e incluyendo el punto de ebullición de la combinación disolventes. Por consiguiente, en ciertas realizaciones, el (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio se puede disolver en una mezcla disolvente acuosa con calentamiento y, opcionalmente, sacudiendo o agitando. La solución calentada se puede mantener a temperatura elevada para garantizar la disolución completa del compuesto. La solución calentada también se puede filtrar a temperatura elevada para eliminar cualquier componente no disuelto.

A continuación, se puede enfriar lentamente la solución calentada para que cristalice hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio, que se puede separar del disolvente residual por filtración y/o secado a presión reducida. En ciertas realizaciones, la solución se puede enfriar hasta entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 25 °C. También se pueden emplear otros métodos conocidos por los expertos en las técnicas de cristalización, (por ejemplo, evaporación del disolvente, ahogamiento, reacción química, siembra con una pequeña cantidad de la forma cristalina deseada, etc.) para que cristalice el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio.

El hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio se puede preparar mediante etapas que comprenden proporcionar una solución que comprenda (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio, agua y un disolvente miscible con agua; y ajustar la temperatura de la solución para proporcionar hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino. En ciertas realizaciones, el disolvente miscible con agua se selecciona entre etanol e isopropanol. En ciertas realizaciones, la solución comprende agua en una cantidad que varía del aproximadamente 40 % v/v al aproximadamente 75 % v/v.

El hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio se puede preparar mediante etapas que comprenden proporcionar una primera solución que comprenda (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio y etanol absoluto; añadir agua desionizada a la primera solución para proporcionar una mezcla; ajustar la temperatura de la mezcla para proporcionar una segunda solución; y ajustar la temperatura de la segunda solución para proporcionar hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino. En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino preparado usando dicho

método presenta un intervalo de puntos de fusión de aproximadamente 107 °C a aproximadamente 111 °C. En algunas de las realizaciones anteriores, el agua desionizada se puede añadir a la primera solución para proporcionar una mezcla turbia.

5 El hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio se puede preparar mediante etapas que comprenden proporcionar una primera solución de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio e isopropanol; añadir agua desionizada a la primera solución para formar una mezcla; ajustar la temperatura de la mezcla para proporcionar una segunda solución; ajustar la temperatura de la segunda solución a aproximadamente la temperatura ambiente para proporcionar una tercera solución; y ajustar la temperatura de la tercera solución para proporcionar hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino. En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino preparado usando dicho método presenta un intervalo de puntos de fusión de aproximadamente 112 °C a aproximadamente 117 °C. En algunas de las realizaciones anteriores, se puede añadir agua desionizada a la primera solución para proporcionar una mezcla turbia.

### Usos terapéuticos

20 Se cree que la actividad farmacológica del ácido (3S)-aminometil-5-hexanoico se efectúa a través de la unión a la subunidad  $\alpha 2\delta$  de los canales de calcio dependientes del voltaje y la reducción concomitante de la liberación sináptica de neurotransmisores tales como la noradrenalina, el glutamato y la sustancia P (véase, por ejemplo, Tailor *et al.*, *Epilepsy Res* 2007, 73, 137-50). Por consiguiente, cabe esperar que la administración de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino a un paciente sea útil en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con la subunidad  $\alpha 2\delta$  de los canales de calcio dependientes del voltaje. En ensayos clínicos, se ha demostrado que el ácido (3S)-aminometil-5-hexanoico es eficaz en el tratamiento de enfermedades y trastornos que incluyen, por ejemplo, el dolor postoperatorio (Dahl *et al.*, *Acta Anaesthesiol Scand* 2004, 48, 1130-1136); el dolor neuropático (Zareba, *Drugs Today*, 2005, 41(8), 509-16; y Blommel y Blommel, *Am J Health Syst Pharm* 2007, 64(14), 1475-1482); el dolor inducido por quimioterapia (Rao *et al.*, *Cancer* 2007, 110(9), 2110-8; y Saif y Hashmi, *Cancer Chemother Pharmacol* 2008, 61, 349-354); el trastorno de ansiedad general (Rickels *et al.*, *Arch Gen Psychiatry* 2005, 62, 1022-1030); ansiedad (Pohl *et al.*, *J Clin Psychopharmacol* 2005, 25, 151-8); neuralgia postherpética y neuropatía periférica diabética dolorosa (Freyenhagen *et al.*, *Pain* 2005, 115, 254-63); trastornos del sueño (Sabatowski *et al.*, *Pain* 2004, 109, 26-35; y Hindmarch *et al.*, *Sleep* 2005, 28(2), 187-93); síndrome de abstinencia del etanol (Becker *et al.*, *Alcohol & Alcoholism* 2006, 41(4), 399-406); fibromialgia (Crofford *et al.*, *Arthritis and Rheumatism* 2005, 52, 1264-73); síndrome de piernas inquietas (Sommer *et al.*, *Acta Neurol Scand* 2007, 115(5), 347-50); dolor asociado con lesión de la médula espinal (Siddall *et al.*, *Neurology* 2006, 67(10), 1792-800); fobia social (Pande *et al.*, *J Clin Psychopharmacol* 2004, 24(2), 141-149); y otros. Una serie de estudios ha demostrado que la gabapentina, otro análogo de GABA con afinidad por la subunidad  $\alpha 2\delta$ , es útil para la prevención de la migraña (véase, por ejemplo, Mathew *et al.*, *Headache* 2001, 41, 119-128; Mathew, *Cephalalgia* 1996, 16, 367; y Wessely *et al.*, *Cephalalgia* 1987, 7(Supl 6), 477-478).

40 El hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo se pueden administrar a un paciente, tal como un ser humano, que sufra como consecuencia del tratamiento de una enfermedad seleccionada de entre un trastorno del movimiento, un trastorno gastrointestinal, un trastorno sicótico, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, un trastorno del sueño, un trastorno pulmonar, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad inflamatoria, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor crónico, migraña, sofocos, síncope, incontinencia urinaria, síndrome de abstinencia del etanol y eyaculación precoz. Además, en ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o la composición farmacéutica del mismo se pueden administrar a un paciente que tenga una predisposición a un trastorno del movimiento, un trastorno gastrointestinal, un trastorno sicótico, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, un trastorno del sueño, un trastorno pulmonar, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad inflamatoria, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor crónico, migraña, sofocos, síncope, incontinencia urinaria, síndrome de abstinencia del etanol y eyaculación precoz. Por consiguiente, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo se pueden usar para la prevención de una enfermedad o de un trastorno y, al mismo tiempo, para tratar otro (por ejemplo, la prevención de la psicosis durante el tratamiento de un trastorno gastrointestinal; la prevención del dolor neuropático durante el tratamiento del síndrome de abstinencia del etanol).

65 La eficacia de la administración de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio para tratar un trastorno del movimiento, un trastorno gastrointestinal, un trastorno sicótico, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, un trastorno del sueño, un trastorno pulmonar, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad inflamatoria, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor crónico, migraña, sofocos, síncope, incontinencia urinaria, síndrome de abstinencia del etanol o eyaculación precoz se

puede evaluar usando modelos animales y humanos de fibromialgia y los resultados clínicos obtenidos usando métodos conocidos en la técnica.

5 El hidrato de (3S)- $[[1R]$ -isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil]-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo se pueden usar para tratar un trastorno del movimiento, un trastorno gastrointestinal, un trastorno sicótico, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, un trastorno del sueño, un trastorno pulmonar, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad inflamatoria, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor crónico, migraña, sofocos, síncope, incontinencia urinaria, síndrome de abstinencia del etanol o eyaculación precoz usando procedimientos conocidos descritos en la técnica.

10 El hidrato de (3S)- $[[1R]$ -isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil]-5-metil-hexanoato de calcio puede ser más eficaz que la molécula de fármaco precursor (es decir, la pregabalina) en el tratamiento de un trastorno del movimiento, un trastorno gastrointestinal, un trastorno sicótico, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, un trastorno del sueño, un trastorno pulmonar, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad inflamatoria, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor crónico, migraña, sofocos, síncope, incontinencia urinaria, síndrome de abstinencia del etanol o eyaculación precoz, porque, cuando se administra por vía oral, el compuesto proporciona concentraciones en sangre terapéuticamente eficaces sostenidas de ácido (3S)-aminometil-5-hexanoico. Se cree que los metabolitos de hidrato de (3S)- $[[1R]$ -isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil]-5-metil-hexanoato de calcio cristalino tales como el anión (3S)- $[[1R]$ -isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil]-5-metil-hexanoato o la forma protonada del mismo se absorben desde la luz gastrointestinal a la sangre por un mecanismo diferente al mecanismo de absorción de la pregabalina y de otros análogos de GABA conocidos. Por ejemplo, se cree que la pregabalina es transportada de manera activa a través de la pared intestinal por un vehículo ubicado en el intestino delgado humano. En comparación con la pregabalina, se cree que los compuestos desvelados en el presente documento se absorben a través de la pared intestinal a lo largo de una mayor parte del tracto gastrointestinal, incluyendo el colon.

20 Dado que los metabolitos de hidrato de (3S)- $[[1R]$ -isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil]-5-metil-hexanoato de calcio cristalino, tales como el anión (3S)- $[[1R]$ -isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil]-5-metil-hexanoato o la forma protonada del mismo, se pueden absorber a través del tracto gastrointestinal, incluyendo el colon, el compuesto se puede formular ventajosamente en formulaciones orales de liberación sostenida que proporcionen una liberación sostenida del compuesto durante un período de horas en el tracto gastrointestinal y, en particular, liberarse en el colon, el hidrato de (3S)- $[[1R]$ -isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil]-5-metil-hexanoato de calcio cristalino también puede ser más eficaz que la pregabalina en el tratamiento de un trastorno del movimiento, un trastorno gastrointestinal, un trastorno sicótico, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, un trastorno del sueño, un trastorno pulmonar, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad inflamatoria, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor crónico, migraña, sofocos, síncope, incontinencia urinaria, síndrome de abstinencia del etanol o eyaculación precoz. La capacidad del hidrato de (3S)- $[[1R]$ -isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil]-5-metil-hexanoato de calcio cristalino que se usará en las formas de dosificación oral de liberación sostenida puede facilitar los regímenes terapéuticos que tengan una frecuencia de dosificación reducida necesaria para mantener una concentración de pregabalina terapéuticamente eficaz en sangre.

30 En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)- $[[1R]$ -isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil]-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo se pueden administrar a un paciente para tratar un trastorno del movimiento tal como epilepsia, hipocinesia, espasticidad y síndrome de piernas inquietas. En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)- $[[1R]$ -isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil]-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede administrar a un paciente para tratar el síndrome de piernas inquietas y, por ejemplo, los pacientes con síntomas graves tales como los síntomas diurnos.

45 En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)- $[[1R]$ -isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil]-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede administrar a un paciente para tratar un trastorno gastrointestinal tal como el síndrome del intestino irritable.

50 En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)- $[[1R]$ -isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil]-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede administrar a un paciente para tratar un trastorno sicótico tal como la esquizofrenia.

55 En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)- $[[1R]$ -isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil]-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede administrar a un paciente para tratar un trastorno del estado de ánimo tal como trastorno depresivo, trastorno distímico, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico y trastorno del estado de ánimo. En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)- $[[1R]$ -isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil]-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo se pueden administrar a un paciente para tratar el trastorno bipolar I y el trastorno bipolar II.

60 En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)- $[[1R]$ -isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil]-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede administrar a un paciente para tratar un trastorno de ansiedad tal como trastorno de ansiedad generalizado, ansiedad inducida por drogas o problemas médicos, ataques de pánico, trastorno de pánico, trastornos fóbicos tales como agorafobia, fobia social y fobia específica, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de

estrés postraumático y trastorno de estrés agudo.

En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)- $\{[(1R)\text{-isobutanoiloxietoxi}]\text{carbonilaminometil}\}$ -5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede administrar a un paciente para tratar un trastorno del sueño tal como insomnio primario, hipersomnio primario, narcolepsia, trastorno del sueño relacionado con la respiración, trastorno del ritmo circadiano del sueño, parasomnias, un trastorno del sueño debido a una afección médica general y trastorno del sueño inducido por sustancias.

En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)- $\{[(1R)\text{-isobutanoiloxietoxi}]\text{carbonilaminometil}\}$ -5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede administrar a un paciente para tratar un trastorno pulmonar tal como asma, tos y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)- $\{[(1R)\text{-isobutanoiloxietoxi}]\text{carbonilaminometil}\}$ -5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede administrar a un paciente para tratar un trastorno neurodegenerativo tal como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica.

En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)- $\{[(1R)\text{-isobutanoiloxietoxi}]\text{carbonilaminometil}\}$ -5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede administrar a un paciente para tratar una enfermedad inflamatoria tal como un trastorno inflamatorio crónico de las vías respiratorias incluyendo asma, broncoespasmo inducido por el ejercicio (BIE) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; una enfermedad inflamatoria crónica del intestino incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; una enfermedad inflamatoria crónica del tejido conjuntivo incluyendo lupus eritematoso, esclerodermia, síndrome de Sjogren, poli- y dermatomiositis, vasculitis y MCTD; una enfermedad articular inflamatoria crónica incluyendo artritis reumatoide, artritis crónica juvenil (enfermedad de Still), espondilitis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y artritis reactiva; una enfermedad inflamatoria de la piel crónica, incluyendo soriasis, lupus eritematoso discoide, esclerodermia, urticaria, rosácea, dermatitis y dermatitis atópica; y otras enfermedades asociadas con la inflamación incluyendo espondiloartropías, cardiomiopatía, aterosclerosis, vasculitis, enfermedad renal aguda, enfermedad renal crónica, glomerulonefritis, trastornos inflamatorios del ojo, tuberculosis, colecistitis crónica, bronquiectasias, tiroiditis de Hashimoto, silicosis y otras neumoconiosis, y enfermedad hiper-IgG4,

En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)- $\{[(1R)\text{-isobutanoiloxietoxi}]\text{carbonilaminometil}\}$ -5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede administrar a un paciente para tratar el dolor. El dolor incluye el dolor nociceptivo causado por una lesión en los tejidos corporales y el dolor neuropático causado por anomalías en los nervios, la médula espinal y/o el cerebro. El dolor incluye alodinia mecánica, alodinia térmica, hiperplasia, dolor central, dolor neuropático periférico, neuropatía diabética, dolor irruptivo, dolor por cáncer, dolor de desafrenciación, disestesia, síndrome de fibromialgia, hiperpatía, dolor incidente, dolor relacionado con el movimiento, dolor miofacial y parestesia.

En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)- $\{[(1R)\text{-isobutanoiloxietoxi}]\text{carbonilaminometil}\}$ -5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede administrar a un paciente para tratar el dolor neuropático. Existen varios tipos de dolor neuropático. Una clasificación que se relaciona con el tipo de daño o la fisiopatología relacionada que causa una neuropatía dolorosa incluye neuropatías asociadas con la lesión nerviosa mecánica, tal como el síndrome del túnel carpiano, hernia de disco vertebral, neuropatías por atrapamiento, neuropatía cubital y síndrome de salida torácica neurogénica; neuropatías asociadas con enfermedades metabólicas tales como la polineuropatía diabética; neuropatías asociadas con la enfermedad viral neurotrópica tales como herpes zoster y la enfermedad del virus de inmunodeficiencia humana (VIH); neuropatías asociadas con la neurotoxicidad tales como la quimioterapia del cáncer o la tuberculosis, radioterapia, neuropatía inducida por fármacos y neuropatía alcohólica; neuropatías asociadas con los mecanismos inflamatorios y/o inmunológicos, tales como esclerosis múltiple, neuropatías de anticuerpos anti-sulfátidos, neuropatía asociada con la gammapatía monoclonal, enfermedad de Sjogren, lupus, neuropatía vasculítica, neuropatías inflamatorias policlonales, síndrome de Guillain-Barre, neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, neuropatía motora multifocal, neuropatía autonómica paraneoplásica, neuropatía autonómica de anticuerpos de receptores ganglionares de acetilcolina, síndrome miasténico de Lambert-Eaton y miastenia grave; neuropatías asociadas con la isquemia focal del sistema nervioso tales como síndrome talámico (anestesia dolorosa); neuropatías asociadas con la disfunción de múltiples sistemas de neurotransmisores tales como el síndrome de dolor regional complejo (CRPS); neuropatías asociadas con el dolor neuropático/crónico, como la osteoartritis, dolor lumbar, fibromialgia, dolor por cáncer de hueso, dolor crónico en el muñón, dolor del miembro fantasma y neuropatías paraneoplásicas; neuropatías tóxicas (por ejemplo, exposición a productos químicos tales como la exposición a la acrilamida, 3-clorofeno, carbamatos, disulfuro de carbono, óxido de etileno, *n*-hexano, metil-*n*-butilcetona, bromuro de metilo, organofosforados, bifenilos policlorados, pirimililo, tricloroetileno o dicloroacetileno), neuropatías traumáticas focales, dolor fantasma y en el muñón, monorradiculopatía y neuralgia del trigémino; y neuropatías centrales, incluyendo la lesión isquémica cerebrovascular (apoplejía), esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, siringomielia, neoplasias, aracnoiditis y dolor postoperatorio/postquirúrgico (dolor perioperatorio); neuropatías mixtas tales como neuropatías diabéticas (incluyendo las polineuropatías simétricas tales como polineuropatía sensitiva o sensitivomotora, polineuropatía selectiva de fibras pequeñas y neuropatía autonómica; neuropatías focales y multifocales tales como neuropatía craneal, mononeuropatía de las extremidades, mononeuropatía del tronco, mononeuropatía múltiple y neuropatía motora asimétrica de extremidades inferiores) y dolor mantenido por el simpático. Otras neuropatías

incluyen la neuropatía focal; neuralgia glossofaríngea; dolor isquémico; neuralgia trigeminal; dolor facial atípico asociado con la enfermedad de Fabry, enfermedad celíaca, neuropatía sensorial hereditaria o deficiencia de B<sub>12</sub>; mononeuropatías; polineuropatías; neuropatías periféricas hereditarias tales como la enfermedad de Carcot-Marie-Tooth, la enfermedad de Refsum, la enfermedad de Strumpell-Lorrain y retinitis pigmentosa; polirradiculoneuropatía aguda; y polirradiculoneuropatía crónica. Las neuropatías paraneoplásicas incluyen neuropatía sensorial subaguda paraneoplásica, enfermedad neuronal motora paraneoplásica, neuromiotonía paraneoplásica, neuropatías desmielinizantes paraneoplásicas, neuropatía de vasculitis paraneoplásica e insuficiencia autonómica paraneoplásica. El hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede usar para tratar cualquiera de los tipos anteriores de dolor neuropático. En ciertas realizaciones, el dolor neuropático se selecciona entre dolor postoperatorio/postquirúrgico (dolor perioperatorio), neuralgia postherpética, neuropatía periférica, dolor neuropático relacionado con el VIH, dolor relacionado con el cáncer y dolor inducido por quimioterapia.

En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo se pueden administrar a un paciente para tratar artralgias, mialgias y/o dolor neuropático inducidos por la quimioterapia. En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo se pueden administrar a un paciente para tratar la neuropatía inducida por el VIH. En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede administrar a un paciente para tratar la neuropatía postherpética. En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo se pueden administrar a un paciente para tratar la neuropatía diabética dolorosa. En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo se pueden administrar a un paciente para tratar la fibromialgia.

En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede administrar a un paciente para tratar el dolor musculoesquelético. Las afecciones musculoesqueléticas que causan sensibilidad y espasmos musculares incluyen fibromialgia, dolores de cabeza tensionales, síndrome de dolor miofascial, dolor en las articulaciones facetarias, interrupción de disco interno, disfunción somática, fracturas de columna, osteomielitis vertebral, polimialgia reumática, inestabilidad atlanto-axial, dolor en las articulaciones atlanto-occipitales, fractura por compresión vertebral osteoporótica, enfermedad de Scheuermann, spondilolisis, espondilolistesis, superposición de apófisis espinosas, dolor de la articulación sacroilíaca, fractura por estrés en el sacro, coccigodinia, síndrome de cirugía fallida de la espalda y dolor lumbar o de cuello mecánico. En dichas afecciones, el espasmo muscular está relacionado con factores locales que incluyen los grupos musculares afectados sin el aumento del tono o reflejo característico de la espasticidad. Los músculos, los tendones, los ligamentos, los discos intervertebrales, el cartilago articular y el hueso pueden estar implicados en el dolor musculoesquelético. Los trastornos que pueden producir dolor de cuello y espalda incluyen distensión muscular, esguince de ligamento, dolor miofascial, fibromialgia, dolor en las articulaciones facetarias, interrupción de disco interno, disfunción somática, fractura de columna, osteomielitis vertebral y polimialgia reumática, inestabilidad atlantoaxial y dolor en las articulaciones atlanto-occipitales. El hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede usar para tratar cualquiera de los tipos anteriores de dolor musculoesquelético. En ciertas realizaciones, el dolor musculoesquelético es fibromialgia.

En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede administrar a un paciente para tratar la migraña, incluyendo la prevención de la migraña en los pacientes que tienen una predisposición a padecer o antecedentes de migrañas.

En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede administrar a un paciente para tratar una enfermedad seleccionada entre sofocos, síncope, incontinencia urinaria, síndrome de abstinencia de etanol y eyaculación precoz.

En ciertas realizaciones, los métodos de tratamiento comprenden administrar a un paciente el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino en una formulación de dosificación oral. En ciertas realizaciones, los métodos de tratamiento comprenden administrar a un paciente el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino en una formulación de dosificación oral de liberación sostenida. En ciertas realizaciones, los métodos de tratamiento comprenden administrar a un paciente el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino en una formulación de dosificación oral en la que el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se libera a través del tracto gastrointestinal, incluyendo el colon, para proporcionar una concentración sostenida de ácido (3S)-aminometil-5-hexanoico en la circulación sistémica del paciente. En dichas realizaciones, la concentración sostenida de ácido (3S)-aminometil-5-hexanoico se puede mantener durante al menos 6 horas, al menos 12 horas, al menos 18 horas o al menos 24 horas después de la administración de una dosis de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino al paciente.

**Modos de administración**

El hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo se pueden usar ventajosamente en la medicina humana. Como se devela en el presente documento, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo son útiles para el tratamiento de un trastorno del movimiento, un trastorno gastrointestinal, un trastorno sicótico, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, un trastorno del sueño, un trastorno pulmonar, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad inflamatoria, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor crónico, migraña, sofocos, síncope, incontinencia urinaria, síndrome de abstinencia de etanol o eyaculación precoz.

Cuando se usan para tratar las enfermedades anteriores, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo se pueden administrar o aplicarse individualmente, o en combinación con otros agentes. El hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo también se pueden administrar o aplicarse individualmente o en combinación con otros agentes farmacéuticamente activos, incluyendo otros análogos de GABA.

Los métodos de tratamiento incluyen administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo. El paciente puede ser un animal, tal como un mamífero, por ejemplo, un ser humano.

El hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo se pueden administrar por vía oral. El hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo se pueden administrar por cualquier otra vía conveniente, por ejemplo, por infusión o inyección en bolo, o por absorción a través los revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.). La administración puede ser sistémica o local. Se conocen diversos sistemas de administración, (por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc.) que se pueden usar para administrar el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo. Los métodos de administración incluyen, pero sin limitación, la administración intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intranasal, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, por inhalación o tópica, particularmente en los oídos, la nariz, los ojos o la piel.

En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo se pueden administrar mediante sistemas de liberación sostenida tales como un sistema de liberación sostenida oral.

El hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo proporciona pregabalina tras la administración *in vivo* a un paciente. El hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o un metabolito del mismo incluyendo (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio, (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato y/o ácido (3S)-aminometil-5-metil-hexanoico se pueden absorber en la circulación sistémica desde el tracto gastrointestinal bien por difusión pasiva, transporte activo, o por procesos tanto pasivos como activos.

El proreosto de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato se puede escindir bien química y/o enzimáticamente. Una o más enzimas presentes en el estómago, lumen intestinal, tejido intestinal, sangre, hígado, cerebro o cualquier otro tejido de un mamífero pueden escindir el proreosto de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato. El proreosto de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato puede escindirse antes de la absorción por el tracto gastrointestinal (por ejemplo, dentro del lumen del estómago o intestinal) y/o después de la absorción por el tracto gastrointestinal (por ejemplo, en el tejido intestinal, la sangre, el hígado u otro tejido adecuado de un mamífero). Cuando el proreosto de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato se escinde antes de la absorción por el tracto gastrointestinal, la pregabalina se puede absorber en la circulación sistémica de manera convencional (por ejemplo, mediada, en parte, a través del gran transportador de aminoácidos neutros que se encuentra en el intestino delgado). Cuando el proreosto de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato se escinde después de la absorción por el tracto gastrointestinal, este profármaco pregabalina se puede absorber en la circulación sistémica, bien por difusión pasiva, transporte activo o por ambos procesos tanto pasivos como activos.

5 Cuando el proreosto de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato se escinde después de la absorción por el tracto gastrointestinal, este profármaco pregabalina se puede absorber en la circulación sistémica desde el intestino grueso. Cuando el profármaco pregabalina es absorbido por el intestino grueso, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato cristalino o una composición farmacéutica del mismo se pueden administrar ventajosamente como un sistema de liberación sostenida. En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo se pueden administrar mediante administración de liberación sostenida oral. Cuando se administran usando una formulación de liberación sostenida, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo se pueden administrar dos veces al día o una vez al día.

15 En ciertas realizaciones, la administración oral de una forma de dosificación oral de liberación sostenida que comprende el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino puede proporcionar una concentración terapéuticamente eficaz de ácido (3S)-aminometil-5-hexanoico en el plasma sanguíneo de un paciente durante un período de tiempo de al menos aproximadamente 4 horas después de la administración de la forma de dosificación; en ciertas realizaciones, durante un período de tiempo de al menos aproximadamente 8 horas, y en ciertas realizaciones, durante un período de tiempo de al menos aproximadamente 12 horas, y en ciertas realizaciones, durante una período de tiempo de al menos aproximadamente 24 horas.

## 20 Composiciones farmacéuticas

25 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente divulgación contienen hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino junto con una cantidad adecuada de un vehículo farmacéuticamente aceptable para proporcionar una forma adecuada para la administración oral a un paciente. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente divulgación contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino junto con una cantidad adecuada de un vehículo farmacéuticamente aceptable para proporcionar una forma adecuada para la administración oral a un paciente. Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, yeso, 30 gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol, etc. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente divulgación también pueden contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes de tamponamiento del pH. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes.

35 Las composiciones farmacéuticas que comprenden hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se pueden fabricar mediante medios de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento, liofilización o otro proceso conocido por los expertos en la materia de la formulación farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables que facilitan el procesamiento del hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino en formulaciones de dosificación oral, tales como una formulación de dosificación oral de liberación sostenida.

45 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente divulgación pueden adoptar la forma de soluciones, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, comprimidos, píldoras, microgránulos, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, gránulos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, jarabes, elixires o cualquier otra forma adecuada para la administración oral. Las composiciones farmacéuticas administradas por vía oral pueden contener uno o más agentes opcionales, por ejemplo, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina, agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria o agentes colorantes de cereza y agentes conservantes para proporcionar un preparado farmacéutico agradable al paladar. Además, cuando están en forma de comprimido o píldora, las composiciones farmacéuticas se pueden recubrir para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando de ese modo una acción sostenida durante un período prolongado de tiempo. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto activador osmóticamente activo también son adecuadas para la administración oral de los compuestos y de las composiciones que se desvelan en el presente documento. En estas últimas plataformas, el fluido del entorno que rodea la cápsula es absorbido por el compuesto activador, que se hincha para desplazar el agente o la composición del agente a través de una abertura. Dichas plataformas de administración pueden proporcionar un perfil de administración esencialmente de orden cero en oposición a los perfiles con adiciones de las formulaciones de liberación inmediata. También se puede usar un material de retardo temporal tal como el monoestearato de glicerol o el estearato de 50 glicerol. Las composiciones farmacéuticas orales pueden incluir vehículos farmacéuticamente aceptables tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, y similares.

65 Para los preparados líquidos orales tales como, por ejemplo, las suspensiones, los elixires y las soluciones, los vehículos adecuados incluyen agua, solución salina, alquilenglicoles (por ejemplo, propilenglicol), polialquilenglicoles (por ejemplo, polietilenglicol), aceites, alcoholes, tampones ligeramente ácidos entre pH 4 y pH 6 (por ejemplo, acetato, citrato, ascorbato a entre aproximadamente 5 mM y aproximadamente 50 mM), etc. Además, se pueden

añadir agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes, sales biliares, acilcarnitinas y similares.

El hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede formular en composiciones rectales o vaginales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, los que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede formular como un solo agente activo. En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede formular como una mezcla con uno o más de otros profármacos de pregabalina o sales de los mismos tales como (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato, (3S)-{[(1S)-isobutanoiloxiisobutoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato, (3S)-{[(1R)-benzoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato, (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio, (3S)-{[(1S)-isobutanoiloxiisobutoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio y/o (3S)-{[(1R)-benzoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio.

### Perfiles de disolución de las formas de dosificación

Las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación que comprenden el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se pueden caracterizar, en parte, por el perfil de disolución *in vitro*. Los métodos de determinación de los perfiles de disolución de las formas de dosificación son bien conocidos para los expertos en las técnicas farmacéuticas. Se pueden usar metodologías convencionales establecidas en la Farmacopea de EE.UU. Por ejemplo, se puede medir un perfil de disolución bien con el aparato de tipo I de la Farmacopea de EE.UU. (cestas) o el aparato de tipo II de la Farmacopea de EE.UU. (paletas). Los procedimientos de determinación del perfil de disolución para las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación se describen en el Ejemplo 15.

En ciertas realizaciones, la liberación del hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino de las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación presenta un perfil de disolución *in vitro* en tampón de fosfato de sodio monobásico 50 mM a pH 6,8 y 37 °C agitado a 100 rpm (USP, Tipo II) en el que aproximadamente el 27 % del hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se libera en el transcurso de aproximadamente 3 horas; aproximadamente el 49 % del hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se libera en el transcurso de aproximadamente 6 horas; aproximadamente el 75 % del el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se libera en aproximadamente 12 horas; y aproximadamente el 100 % del hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se libera en aproximadamente 18 horas.

En ciertas realizaciones, la liberación del hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino de las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación presenta un perfil de disolución *in vitro* en tampón de fosfato de sodio monobásico 50 mM a pH 6,8 y 37 °C agitado a 100 rpm (USP, Tipo II) en el que aproximadamente el 46 % del hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se libera en el transcurso de aproximadamente 3 horas; aproximadamente el 72 % del hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se libera en el transcurso de aproximadamente 6 horas; y aproximadamente el 100 % del hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se libera en aproximadamente 12 horas.

En ciertas realizaciones, la liberación del hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino de las formas de dosificación proporcionadas por la presente divulgación presenta un perfil de disolución *in vitro* en tampón de fosfato de sodio monobásico 50 mM a pH 6,8 y 37 °C agitado a 100 rpm (USP, Tipo II) en el que aproximadamente el 83 % del hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se libera en el transcurso de aproximadamente 3 horas; y aproximadamente el 100 % del hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se libera en el transcurso de aproximadamente 6 horas. En algunas de dichas realizaciones, una forma de dosificación en comprimidos pesa aproximadamente 500 mg y comprende aproximadamente el 32,7 % en peso (aproximadamente 163,5 mg) de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino. En ciertas realizaciones, se prepara una forma de dosificación en comprimidos de acuerdo con el Ejemplo 13.

### Kits

El hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo se pueden incluir en un kit que se puede usar para administrar el compuesto a un paciente para tratar una enfermedad. Un kit puede incluir una composición farmacéutica que comprende hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino adecuado para la

administración a un paciente y las instrucciones para administrar la composición farmacéutica a un paciente. Un kit puede incluir uno o más recipientes para contener una o más composiciones farmacéuticas, y puede incluir recipientes divididos tales como un frasco dividido o un envase de aluminio dividido. Un recipiente puede ser de cualquier forma adecuada hecha de un material farmacéuticamente aceptable. Un determinado recipiente puede depender de la forma de dosificación y del número de formas de dosificación proporcionadas. Las instrucciones proporcionadas con un kit pueden incluir instrucciones para la administración y pueden incluir una ayuda mnemotécnica. Las instrucciones suministradas con un kit pueden estar impresas y/o suministrarse, por ejemplo, como un medio electrónico, una cinta de vídeo, una cinta de audio, un dispositivo de memoria flash, o pueden estar publicadas en un sitio Web de Internet o distribuirse a un paciente por correo electrónico. Una ayuda mnemotécnica puede ser una ayuda mnemotécnica escrita que contenga información y/o instrucciones para el médico, farmacéutico y/o paciente con el fin de facilitar el cumplimiento de una pauta posológica. Una ayuda mnemotécnica también puede ser mecánica o electrónica. Cuando un régimen terapéutico incluye la administración de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino y al menos otro agente terapéutico, un kit puede incluir el al menos otro agente terapéutico en el mismo recipiente que el o en un recipiente separado del hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino.

En ciertas realizaciones, un kit comprende una composición farmacéutica que comprende hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino y las instrucciones para administrar la composición farmacéutica a un paciente que la necesita para tratar una enfermedad seleccionada entre un trastorno del movimiento, un trastorno gastrointestinal, un trastorno sicótico, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, un trastorno del sueño, un trastorno pulmonar, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad inflamatoria, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor crónico, migraña, sofocos, síncope, incontinencia urinaria, síndrome de abstinencia de etanol y eyaculación precoz.

En ciertas realizaciones, un kit comprende una composición farmacéutica de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino y las instrucciones para administrar la composición farmacéutica a un paciente que la necesita para tratar el dolor crónico. En ciertas realizaciones, un kit comprende una composición farmacéutica que comprende hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato y un agonista de opioides, así como las instrucciones para administrar la composición farmacéutica a un paciente que la necesita para tratar el dolor crónico. En ciertas realizaciones, un kit comprende una composición farmacéutica que comprende hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato y un agonista de opioides, así como las instrucciones para administrar la composición farmacéutica a un paciente que la necesita para tratar el dolor lumbar, dolor muscular, dolor por cáncer, dolor por artritis, dolor por osteoartritis, dolor por osteoporosis, fibromialgia, dolor asociado con la enfermedad inflamatoria del intestino, dolor asociado con el síndrome del intestino irritable o dolor asociado con la artritis reumatoide.

Los métodos proporcionados por la presente divulgación incluyen un método de aumento de la vida útil de almacenamiento del (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato, que comprende la formación de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino. En ciertas realizaciones, un método de aumento de la vida útil de almacenamiento del (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato comprende la formación de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino que presenta ángulos de dispersión característicos ( $2\theta$ ) al menos a  $5,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $7,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$  en un difractograma de rayos X de polvo medido usando radiación Cu-K $\alpha$ .

## Dosis

En general, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo se pueden usar en una cantidad eficaz para conseguir el objetivo pretendido, tal como para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos tales como un trastorno del movimiento, un trastorno gastrointestinal, un trastorno sicótico, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, un trastorno del sueño, un trastorno pulmonar, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad inflamatoria, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor crónico, migraña, sofocos, síncope, incontinencia urinaria, síndrome de abstinencia de etanol o eyaculación precoz. El hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo puede administrarse en una cantidad terapéuticamente eficaz.

La cantidad de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o de una composición farmacéutica del mismo que será eficaz en el tratamiento de una determinada enfermedad o trastorno dependerá de la naturaleza del trastorno o de la afección, y puede determinarse mediante técnicas clínicas convencionales conocidas en la materia como se ha descrito anteriormente. Además, opcionalmente, se pueden emplear ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar los intervalos de dosificación óptimos. La cantidad de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o de una composición farmacéutica del mismo administrada dependerá, entre otros factores, del sujeto que se esté tratando, del peso del sujeto, de la gravedad de la afección, de la manera de administración y del juicio del médico prescriptor.

Se puede administrar una dosis en una composición farmacéutica mediante una sola administración o mediante múltiples aplicaciones de una o más formas de dosificación. En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo se puede administrar mediante administración oral de liberación sostenida. Una formulación de liberación sostenida que comprende hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo se pueden administrar dos veces al día o una vez al día. La dosificación puede repetirse intermitentemente, puede proporcionarse sola o en combinación con otros fármacos, y puede continuarse tanto tiempo como sea necesario para el tratamiento eficaz de la enfermedad o del trastorno.

En ciertas realizaciones, una dosis o múltiples dosis de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o de una composición farmacéutica del mismo pueden proporcionar entre aproximadamente 10 mg/día y aproximadamente 2.000 mg/día de ácido (3S)-aminometil-5-metil-hexanoico, en ciertas realizaciones, entre aproximadamente 50 mg/día y aproximadamente 1.000 mg/día de ácido (3S)-aminometil-5-metil-hexanoico, y en ciertas realizaciones, entre aproximadamente 100 mg/día y aproximadamente 600 mg/día de ácido (3S)-aminometil-5-metil-hexanoico. Los intervalos de dosificación apropiados para tratar una determinada enfermedad se pueden determinar fácilmente mediante métodos conocidos por el experto en la materia.

El hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo pueden ensayarse *in vitro* e *in vivo*, para determinar la actividad terapéutica o profiláctica deseada, antes de su uso en seres humanos. Una dosis terapéuticamente eficaz de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o de una composición farmacéutica del mismo puede proporcionar un beneficio terapéutico sin causar toxicidad sustancial ni efectos secundarios adversos. La toxicidad y los efectos secundarios adversos del hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o de una composición farmacéutica del mismo se pueden determinar usando procedimientos farmacéuticos convencionales, y pueden determinarse fácilmente por el experto en la materia. La relación de dosis entre los efectos tóxicos y los efectos secundarios adversos y el efecto terapéutico es el índice terapéutico. Una dosis de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o de una composición farmacéutica del mismo puede proporcionar una concentración circulante de ácido (3S)-aminometil-5-metil-hexanoico que esté en una concentración terapéuticamente eficaz con poca o ninguna toxicidad ni efectos secundarios adversos.

### Terapia de combinación

En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo se pueden usar en terapia de combinación con al menos otro agente terapéutico. El hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo y el al menos otro agente terapéutico pueden actuar de forma aditiva o sinérgica. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede administrar simultáneamente con la administración de otro agente terapéutico, que puede formar parte de la misma composición farmacéutica en forma de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino, o el otro agente terapéutico puede estar en una composición farmacéutica diferente. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede administrar antes o después de la administración de otro agente terapéutico.

En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede administrar en combinación con una forma amorfa de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio, (3S)-{[(1S)-isobutanoiloxiisobutoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio o (3S)-{[(1R)-benzoiioxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio; otra forma cristalina de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio, (3S)-{[(1S)-isobutanoiloxiisobutoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio o (3S)-{[(1R)-benzoiioxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio; pregabalina; gabapentina; o una combinación de cualquiera de los anteriores.

El agente terapéutico adicional puede ser eficaz para tratar un trastorno del movimiento, un trastorno gastrointestinal, un trastorno sicótico, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, un trastorno del sueño, un trastorno pulmonar, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad inflamatoria, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor crónico, migraña, sofocos, síncope, incontinencia urinaria, síndrome de abstinencia del etanol o eyaculación precoz; o puede ser eficaz para tratar una enfermedad que no sea un trastorno del movimiento, un trastorno gastrointestinal, un trastorno sicótico, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, un trastorno del sueño, un trastorno pulmonar, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad inflamatoria, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor crónico, migraña, sofocos, síncope, incontinencia urinaria, síndrome de abstinencia del etanol y eyaculación precoz. En ciertas realizaciones en las que el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se administra junto con un agente

terapéutico adicional para tratar un trastorno del movimiento, un trastorno gastrointestinal, un trastorno sicótico, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, un trastorno del sueño, un trastorno pulmonar, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad inflamatoria, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor crónico, migraña, sofocos, síncope, incontinencia urinaria, síndrome de abstinencia del etanol y eyaculación precoz, cada uno de los agentes activos se puede usar a dosis más bajas que cuando se usan solos.

La proporción en peso del hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino con respecto a un segundo agente terapéutico puede variar y puede depender de la dosis eficaz de cada agente. Se puede usar una dosis terapéuticamente eficaz de cada compuesto. Así pues, por ejemplo, cuando el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se combina con otro agente terapéutico, la proporción en peso del compuesto proporcionado por la presente divulgación con respecto al segundo agente terapéutico puede ser de aproximadamente 1.000:1 a aproximadamente 1:1.000, de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200, de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 1:20, y en ciertas realizaciones, de aproximadamente 50:1 a aproximadamente 1:5.

Las combinaciones de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino y un segundo agente terapéutico también puede estar dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, se puede usar una dosis eficaz de cada compuesto activo. En dichas combinaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino y el segundo agente terapéutico se pueden administrar por separado o en conjunto. Además, la administración de un elemento puede ser anterior a, concurrente con o posterior a la administración de otro/s agente/s terapéutico/s. Por consiguiente, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede usar solo o en combinación con otros agentes terapéuticos que se sabe que son beneficiosos en el tratamiento de un trastorno del movimiento, un trastorno gastrointestinal, un trastorno sicótico, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, un trastorno del sueño, un trastorno pulmonar, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad inflamatoria, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor crónico, migraña, sofocos, síncope, incontinencia urinaria, síndrome de abstinencia del etanol o eyaculación precoz, u otros agentes terapéuticos que afecten a los receptores o a las enzimas que bien aumentan la eficacia, la seguridad o la conveniencia, o reducen los efectos secundarios no deseados o la toxicidad del hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino y/o de sus metabolitos. El hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino y el otro agente terapéutico se pueden administrar, bien en terapia concomitante o en una combinación fija. El agente terapéutico adicional se puede administrar por la misma vía o por una vía diferente a la usada para administrar el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo.

En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo se pueden administrar a un paciente para tratar un trastorno del movimiento, un trastorno gastrointestinal, un trastorno sicótico, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, un trastorno del sueño, un trastorno pulmonar, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad inflamatoria, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor crónico, migraña, sofocos, síncope, incontinencia urinaria, síndrome de abstinencia del etanol o eyaculación precoz en combinación con una terapia o un agente terapéutico conocido o que se sepa que es eficaz en el tratamiento de un trastorno del movimiento, un trastorno gastrointestinal, un trastorno sicótico, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, un trastorno del sueño, un trastorno pulmonar, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad inflamatoria, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor crónico, migraña, sofocos, síncope, incontinencia urinaria, síndrome de abstinencia del etanol o eyaculación precoz, respectivamente, o en ciertas realizaciones, una enfermedad, un trastorno o una afección asociado con un trastorno del movimiento, un trastorno gastrointestinal, un trastorno sicótico, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, un trastorno del sueño, un trastorno pulmonar, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad inflamatoria, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor crónico, migraña, sofocos, síncope, incontinencia urinaria, síndrome de abstinencia del etanol o eyaculación precoz, respectivamente.

En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo se pueden administrar a un paciente para tratar la migraña en combinación con una terapia u otro agente terapéutico conocido o que se cree que es eficaz en el tratamiento de la migraña. Los fármacos útiles para tratar la migraña pueden evitar que ocurra una migraña, abortar una migraña que está comenzando o aliviar el dolor durante el episodio de migraña.

Los tratamientos profilácticos para la migraña reducen la frecuencia de las migrañas e incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), beta-bloqueadores adrenérgicos, bloqueadores del canal del calcio, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, anticonvulsivos, antagonistas del receptor de NMDA, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), bloqueadores de los receptores de la angiotensina (BRA), antagonistas de leucotrienos, agonistas de la dopamina, agonistas selectivos de 5HT-1D, agonistas selectivos de 5HT-1F, antagonistas de AMPA/KA, antagonistas de CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina), inhibidores de NOS (óxido nítrico sintasa), bloqueadores de la difusión de la depresión cortical y

otra terapia. Los ejemplos de AINE útiles para la prevención de la migraña incluyen aspirina, ibuprofeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, ácido mefenámico y naproxeno. Los ejemplos de beta-bloqueadores adrenérgicos útiles para la prevención de la migraña incluyen acebutolol, atenolol, imilol, metoprolol, nadolol, pindolol, propranolol y timolol. Los ejemplos de bloqueadores de los canales del calcio útiles para la prevención de la migraña incluyen amlodipina, diltiazem, dotarizina, felodipina, flunarizina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina y verapamilo. Los ejemplos de antidepresivos tricíclicos útiles para la prevención de la migraña incluyen amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina y protriptilina. Los ejemplos de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) útiles para la prevención de la migraña incluyen fluoxetina, metisergida, nefazodona, paroxetina, sertralina y venlafaxina. Los ejemplos de otros antidepresivos útiles para la prevención de la migraña incluyen bupropión, nefazodona, norepinefrina y trazodona.

Los ejemplos de anticonvulsivos (antiepilépticos) útiles para la prevención de la migraña incluyen divalproex sódico, felbamato, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato, valproato y zonisamida. Los ejemplos de antagonistas del receptor de NMDA útiles para la prevención de la migraña incluyen dextrometorfano, magnesio y ketamina. Los ejemplos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) útiles para la prevención de la migraña incluyen lisinopril. Los ejemplos de bloqueadores del receptor de la angiotensina (BRA) útiles para la prevención de la migraña incluyen candesartán. Los ejemplos de antagonistas de los leucotrienos útiles para la prevención de la migraña incluyen zileuton, zafirlukast, montelukast y pranlukast. Los ejemplos de agonistas de la dopamina útiles para la prevención de la migraña incluyen  $\alpha$ -dihidroergocriptina. Los ejemplos de otras terapias útiles para la prevención de la migraña incluyen toxina botulínica, magnesio, terapia hormonal, riboflavina, metiloergonovina, ciproheptadina y fenelzina, y terapias complementarias tales como asesoramiento/psicoterapia, técnicas de relajación, relajación muscular progresiva, terapia imaginativa guiada, respiración diafragmática, biorretroalimentación, acupuntura, fisioterapia y masajes.

Los tratamientos para la migraña aguda destinados a eliminar o reducir la gravedad de la cefalea y cualquier síntoma asociado después de una migraña han comenzado a incluir agonistas de los receptores de la serotonina, tales como triptanos (agonistas de 5-hidroxitriptófano (5-HT)) tales como almotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán y zolmitriptán; compuestos a base de ergotamina tales como dihidroergotamina y ergotamina; antieméticos tales como metoclopramida y proclorperazina; y compuestos que proporcionan efectos analgésicos.

Otros ejemplos de fármacos usados para tratar la migraña una vez iniciada incluyen acetaminofeno-aspirina, cafeína, ciproheptadina, metisergida, ácido valproico, AINE tales como diclofenaco, flurbiprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, ibuprofeno, indometacina, meclufenamato, y naproxeno sódico, opioides tales como codeína, meperidina y oxycodona, y glucocorticoides incluyendo dexametasona, prednisona y metilprednisolona.

El hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino también se puede administrar en combinación con fármacos que son útiles para tratar los síntomas asociados con la migraña tales como náuseas y vómitos, y depresión. Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir los vómitos incluyen, pero sin limitación, antagonistas del receptor de 5-HT<sub>3</sub> tales como ondansetrón, dolasetrón, granisetron y tropisetron; antagonistas del receptor de la dopamina tales como proclorperazina, tietilperazina, clorpromazina, metoclopramida y domperidona; glucocorticoides tales como dexametasona; y benzodiazepinas tales como lorazepam y alprazolam. Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la depresión incluyen, pero sin limitación, antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina, amoxapina, bupropión, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nefazadona, nortriptilina, protriptilina, trazodona, trimipramina y venlafaxina; inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina tales como fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y setralina; inhibidores de la monoaminoxidasa tales como isocarboxazid, pargilina, fenizina y tranilcipromina; y psicoestimulantes tales como dextroanfetamina y metilfenidato.

En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo se pueden administrar a un paciente para tratar el dolor neuropático en combinación con una terapia u otro agente terapéutico conocido o que se cree que es eficaz en el tratamiento del dolor neuropático. Los ejemplos de fármacos útiles para tratar el dolor incluyen analgésicos de opioides tales como morfina, codeína, fentanilo, meperidina, metadona, propoxifeno, levorfanol, hidromorfona, oxycodona, oximorfona, tramadol y pentazocina; analgésicos no opioides tales como aspirina, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno y acetaminofeno; fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como aspirina, trisalicilato de colina y magnesio, diflunisal, salsalato, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenaco, etodolac, fenoprofeno, flubiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, meclofanamato, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, sulindac y tometin; antiepilépticos tales como gabapentina, pregabalina, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina y topiramato; antidepresivos tales como duloxetina, amitriptilina, venlafaxina, nortriptilina, imipramina y desipramina; anestésicos locales tales como lidocaína y mexiletina; antagonistas de los receptores de NMDA tales como dextrometorfano, memantina y ketamina; bloqueadores de los canales del calcio de tipo N tales como ziconotida; moduladores del receptor-1 vaniloide tales como capsaicina; moduladores del receptor de cannabinoides tales como sativex; antagonistas del receptor de la neuroquinina tales como lanepitant; otros analgésicos tales como neurotropina; y otros fármacos tales como desipramina, clonazepam, divalproex, oxcarbazepina, divalproex, butorfanol, valdecoxib, vicoprofeno, pentazocina, propoxiheno, fenoprofeno,

piroxicam, indometracina, hidroxizina, buprenorfina, benzocaína, clonidina, flurbiprofeno, meperidina, lacosamida, desvenlafaxina y bicifadina.

5 En ciertas realizaciones, un fármaco útil para tratar el dolor neuropático se selecciona entre propoxifeno, meperidina, hidromorfona, hidrocodona, morfina, codeína, 2-piperidinol-1-alcanol, eliprodil, ifenprodil, rofecoxib, celecoxib, ácido salicílico, diclofenaco, indometracina de piroxicam, ibuprofeno, naproxeno, gabapentina, carbamazepina, pregabalina, topiramato, ácido valproico, sumatriptán, eletriptán, rizatriptán, zolmitriptán, naratriptán, flexeril, carisoprodol, robaxisal, norgesic, dantrium, diazepam, clordiazepóxido, alprazolam, lorazepam, acetaminofén, óxido nitroso, halotano, lidocaína, etidocaína, ropivacaína, cloroprocaína, sarapin, bupivacaína, capsicina, desipramina, amitriptilina, doxepina, perfenazina, protriptilina, tranilcipromina, baclofeno, clonidina, mexelitina, difenhidramina, hidroxizina, cafeína, prednisona, metil-prednisona, decadron, sertralina, paroxetina, fluoxetina, tramadol, levodopa, dextrometorfano, antagonistas de la sustancia P y toxina botulínica. En ciertas realizaciones, un fármaco útil para  
10 tratar el dolor neuropático se puede seleccionar entre un agonista parcial del receptor de la nicotina. Las terapias no farmacológicas para tratar el dolor neuropático incluyen la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, la estimulación nerviosa eléctrica percutánea y la acupuntura.

15 En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{(1R)-isobutanoiloxietoxi}carbonilaminometil-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo se pueden administrar a un paciente para tratar la neuralgia postherpética en combinación con una terapia u otro agente terapéutico conocido o que se cree que es eficaz en el tratamiento de la neuralgia postherpética. Los ejemplos de fármacos útiles para tratar la neuralgia postherpética incluyen agentes antivirales tales como amantadina, aciclovir, cidofovir, desciclovir, deoxiciclovir, famciclovir, foscarnet, ganciclovir, penciclovir, azidouridina, anasmicina, amantadina, bromovinildesoxusidina, clorovinildesoxusidina, citarbina, didanosina, desoxinjirimicina, didesoxicidina, didesoxiinosina, didesoxinucleósido, edoxuidina, enviroxima, fiacitabina, foscarnet, fluorotimidina, floxuridina, hipericina, interferón, interleucina, isetionato, nevirapina, pentamidina, ribavirina, rimantadina, estavirdina, sargramostina, suramina, tricosantina, tribromotimidina, triclortimidina, vidarabina, zidoviridina, zalcitabina-3-azido-3-desoxitimidina, 2',3'-didesoxiadenosina (ddA), 2',3'-didesoxiguanosina (ddG), 2',3'-didesoxicidina (ddC), 2',3'-didesoxitimidina (ddT), 2',3'-didesoxi-didesoxitimidina (d4T), 2'-desoxi-3'-tia-citosina (3TC o lamivudina), 2',3'-didesoxi-2' fluoroadenosina, 2',3'-didesoxi-2'-fluoroinosina, 2',3'-didesoxi-2'-fluorotimidina, 2',3'-didesoxi-2'-fluorocitosina, 2',3'-didesoxi-2',3'-didesoxi-2'-fluorotimidina (Fd4T), 2',3'-didesoxi-2'-beta-fluoroadenosina (F-ddA), 2',3'-didesoxi-2'-beta-fluoro-  
20 inosina (F-ddI) y 2',3'-didesoxi-2'-beta-fluorocitosina (F-ddC), fosfomonoformiato trisódico, trifluorotimidina, 3'-azido-3'-timidina (AZT), didesoxiinosina (ddl) e idoxuridina.

25 En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{(1R)-isobutanoiloxietoxi}carbonilaminometil-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo se pueden usar para tratar o manejar el dolor perioperatorio y postquirúrgico agudo. El manejo del dolor perioperatorio se refiere, en general, a las 3 fases de la cirugía: preoperatoria, intraoperatoria y postoperatoria, así como las etapas o medidas instituidas para prevenir y aliviar el dolor agudo asociado con la cirugía. El dolor postquirúrgico, en sí, es una respuesta compleja al traumatismo de los tejidos durante la cirugía, que estimula la hipersensibilidad del sistema nervioso central. El resultado es el dolor en las zonas no afectadas directamente por el procedimiento quirúrgico. Cuando un paciente se somete a cirugía, los tejidos y las terminaciones nerviosas quedan traumatizados, lo que produce dolor en la incisión quirúrgica. Este traumatismo sobrecarga los receptores del dolor que envían mensajes a la médula espinal, que se sobreestimula. Hay un aluvión aferente inicial de señales dolorosas y una respuesta inflamatoria secundaria. Esta combinación contribuye significativamente al dolor postquirúrgico. La sensibilización central resultante es un tipo de estrés  
30 postraumático para la médula espinal, que interpreta cualquier estimulación como dolorosa y desagradable. Es lo que se cree que es la sensibilización periférica y la sensibilización central (aumento de la excitabilidad de las neuronas espinales). Estos dos procesos causan lo que ahora se conoce como aumento progresivo en la percepción del dolor espinal, que es responsable de una disminución del umbral de dolor en la zona de la lesión (sitio quirúrgico) y en el tejido circundante sano. Una forma óptima de tratamiento del dolor es proporcionar tratamiento pre-, intra- y postoperatorio para evitar el desarrollo de la hipersensibilidad al dolor. No es raro para un paciente sentir dolor en movimiento o por contacto físico en ubicaciones alejadas de la zona quirúrgica. Dado que el dolor señala la presencia de daño o enfermedad en el cuerpo, el objetivo del manejo del dolor perioperatorio es prevenir, reducir o eliminar el dolor y el malestar asociados con la cirugía, reduciendo al mínimo a la vez los posibles efectos secundarios y aumentando al máximo la comodidad del paciente. El mal manejo del dolor perioperatorio aumenta la posibilidad de complicaciones postquirúrgicas e interfiere en la recuperación y el retorno del paciente a las actividades normales de su vida diaria. El dolor agudo en el entorno perioperatorio también se puede definir como el dolor que está presente en un paciente quirúrgico por causa de una enfermedad preexistente, el procedimiento quirúrgico o una combinación de fuentes relacionadas con la enfermedad y relacionadas con el procedimiento.

35 Se espera que la exposición óptima a la pregabalina para el manejo perioperatorio del dolor postquirúrgico agudo pueda ser una concentración en plasma terapéutica estable con menos variabilidad de máximo a mínimo. Al mantener la exposición a la pregabalina sostenida en un intervalo terapéutico estrecho, particularmente durante la cirugía y las 24 primeras horas después de la cirugía, se prevé que el hidrato de (3S)-{(1R)-isobutanoiloxietoxi}carbonilaminometil-5-metil-hexanoato de calcio cristalino pueda tener una mejor eficacia en la reducción del dolor y el uso de opioides en la población diana. El hidrato de (3S)-{(1R)-isobutanoiloxietoxi}carbonilaminometil-5-metil-hexanoato de calcio cristalino puede formularse como formulaciones  
40 45 50 55 60 65

de liberación inmediata (LI) y formulaciones de liberación sostenida (LS). El hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se pueden formular para que tenga componentes tanto de LI como de LS en un solo comprimido. El componente de LI se puede incluir para generar una liberación inmediata de las concentraciones de pregabalina en sangre con el fin de proporcionar niveles terapéuticos de pregabalina durante el procedimiento quirúrgico que puedan prevenir la hipersensibilidad al dolor (Woolf, *Anesth Analg* 1993, 77, 362-79; y Dahl *et al.*, *Acta Anesthesiol Scand* 2004, 48(8), 1130-39). Se espera que la formulación de LS genere concentraciones de pregabalina en sangre constantes para proporcionar un alivio más duradero del dolor.

La pregabalina ha demostrado ser útil en el tratamiento o el control del dolor perioperatorio y postquirúrgico agudo (Hill *et al.*, *Eur J Pain* 2001, 5, 119-124; Tiippana *et al.*, *Anesth Analg* 2007, 104, 1545-56; Jokela *et al.*, *Pain* 2008, 134, 106-112; Gilron, *Curr Opin Anaesthesiol* 2007, 20, 456-472; y Freedman y O'Hara, *Aesthetic Surgery J* 2008, 28(4), 421-424). En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 900 mg/día, y en ciertas realizaciones, de aproximadamente 150 mg/día a aproximadamente 600 mg/día, a un paciente para tratar el dolor perioperatorio. En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede administrar en una cantidad que permita proporcionar de aproximadamente 25 mg-equivalentes de pregabalina/día a aproximadamente 450 mg-equivalentes de pregabalina/día, y en ciertas realizaciones, de aproximadamente 75 mg-equivalentes de pregabalina/día a aproximadamente 300 mg-equivalentes de pregabalina/día a un paciente para tratar el dolor perioperatorio. La administración puede ser previa a la cirugía tal como, por ejemplo, uno o dos días antes de la cirugía, en el día de la cirugía y/o de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 días después de la cirugía de otro período de tiempo apropiado.

El hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede administrar junto con otro agente terapéutico útil para tratar el dolor perioperatorio tal como, por ejemplo, un agonista de opioides. En ciertas realizaciones, el otro agente terapéutico tal como un agonista de opioides se administra a un paciente para tratar el dolor perioperatorio como una sola composición farmacéutica, que puede ser como una formulación oral de liberación sostenida. En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se administra junto con un agonista de opioides seleccionado entre tramadol, tapentadol y oxycodona para tratar el dolor perioperatorio.

El hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o la composición farmacéutica del mismo se pueden administrar solos o en combinación con otro agente terapéutico usado para tratar o manejar el dolor crónico en un paciente. El dolor crónico es un dolor que persiste durante tres meses o más, e incluye el dolor lumbar, dolor muscular, dolor por cáncer, dolor por artritis, dolor por osteoartritis, dolor por osteoporosis, fibromialgia, dolor neuropático crónico, dolor postoperatorio crónico, dolor asociado con la enfermedad inflamatoria del intestino, dolor asociado con el síndrome del intestino irritable y dolor asociado con la artritis reumatoide.

Los ejemplos de agentes usados para tratar o manejar el dolor crónico incluyen, por ejemplo, acetaminofeno, amitriptilina, amitriptilina, aspirina, butorfanol, celecoxib, salicilato de colina, diclofenaco, diflunisal, duloxetina, etodolac, fentanilo, gabapentina, hidromorfona, hidroxizina, ibuprofeno, imipramina, indometacina, ketoprofeno, lidocaína, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, naproxeno, oxycodona, oximorfona, pentazocina, pramoxina, pregabalina, propoxifeno, rofecoxib, tapentadol, tolmetina, tramadol, salicilato de trolamina y valdecoxib.

En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede administrar junto con un agonista de opioides para tratar el dolor crónico en un paciente. Los ejemplos de agonistas de opioides incluyen un fenantreno tal como codeína, morfina, tebaina, oripavina; un derivado semisintético tal como diacetilmorfina (heroína), dihidrocodeína, hidrocodona, hidromorfona, nicomorfina, oxycodona y oximorfona; una anilidopiperidina tal como fentanilo, alfametilfentanilo, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo, carfentanilo y ohmefentanilo; una fenilpiperidina tal como petidina (meperidina), cetobemidona, MPPP, alilprodina, prodina y PEPAP; un derivado de difenilpropilamina tal como propoxifeno, dextropropoxifeno, dextromoramida, bezitramida, piritramida, metadona, dipipanona, acetato de levometadilo (LAAM), loperamida y difenoxilato; un derivado de benzomorfolo tal como dezocina, pentazocina, fenazocina; un derivado de oripavina tal como buprenorfina, dihidroetorfina; y etorfina; un derivado de morfina tal como butorfanol, nalbufina, levorfanol y levomethorfanol; y otros tales como lefetamina, meptazinol, tilidina, tramadol y tapentadol. En ciertas realizaciones, un agonista de opioides se selecciona entre alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, brifentanil, buprenorfina, butorfanol, carfentanil, clonitaceno, codeína, ciclorfén, ciprenorfina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxiacetil-butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidroximetilmorfina, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptacinol, metazocina, metadona, metilmorfina, metopón, mirfentanil, morfina, morfina-6-glucurónido, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nociceptina/orfanina FQ (N/OFQ), normorfina, nopipanona, ohmefentanil, opio, oxycodona, oximorfona, papaverina, pentazocina, fenadoxona, fenomorfolo, fenazocina, fenoperidina,

folcodina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, profadol, properidina, propiram, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tapentadol, tramadol, trefentanil y tilidina. Los agonistas de opioides incluyen los compuestos que muestran un efecto agonista en un receptor de opioides incluyendo un receptor de  $\mu$ -,  $\kappa$ -,  $\delta$ - y/o nociceptina. Un agonista de opioides también puede presentar actividad agonista o antagonista en otros receptores.

5 En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede administrar junto con un agonista de opioides seleccionado entre tramadol, tapentadol y oxycodona para tratar el dolor crónico en un paciente.

10 El tramadol (1R,2R o 1S,2S)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)-ciclohexanol es un analgésico de acción central, sintético, que se ha usado ampliamente para manejar el dolor crónico. Su efecto analgésico se debe a dos acciones farmacológicas diferentes. El tramadol muestra un efecto agonista débil en los receptores  $\mu$ - y  $\delta$ -opioides y una afinidad más débil por los receptores  $\kappa$ -opioides (Grond y Sablotzky, *Clin Pharmacokinet* 2004, 43(13), 879-923). El tramadol se formula como una mezcla racémica que consiste en dos enantiómeros. La principal actividad  
15 del enantiómero (-) es la inhibición de la recaptación neuronal de la noradrenalina, mientras que el enantiómero (+) interactúa con los receptores  $\mu$ -opioides y aumenta las concentraciones sinápticas de serotonina mediante el bloqueo de la recaptación de la serotonina. Se conocen las formulaciones de tramadol de una vez al día. (Coluzzi y Mattia, *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007, 3(5), 819-29). El tramadol ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del dolor lumbar crónico (Ruoff *et al.*, *Clinical Ther* 2003, 25(4), 1123-1141). El tramadol incluye el compuesto (1R,2R)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)-ciclohexanol, (1S,2S)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-  
20 metoxifenil)-ciclohexanol, el derivado de O-desmetilo de cualquiera de los anteriores, sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, N-óxidos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores y solvatos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. Se ha informado de los efectos sinérgicos del tramadol y de los fármacos anticonvulsivos tales como la gabapentina y la pregabalina para tratar el dolor (Codd  
25 *et al.*, documento WO 2001/013904; Codd *et al.*, documento US 6.562.865; Codd *et al.*, *Pain* 2008, 134, 254-262; Armenta *et al.*, documento WO 2007/052999; y Keskinbora *et al.*, *J Pain Symptom Manage* 2007, 34, 183-189).

30 El tapentadol (clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol; HCl de tapentadol) es un fármaco analgésico que tiene inhibición moderada de los agonistas del receptor  $\mu$ -opioides y de la recaptación de la norepinefrina, y ha demostrado tener una eficacia en modelos de dolor agudo y crónico (Tzschentke *et al.*, *J. Pharm Expt'l Ther* 2007, 323(1), 265-276).

35 Se han reconocido las ventajas de la administración conjunta de la oxycodona y la pregabalina para tratar el dolor neuropático (Gatti *et al.*, *Eur Neurol* 2009, 61, 129-137; y Hanna *et al.*, *Eur J Pain* 2008, 12, 804-13).

40 El hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino y un agonista de opioides se pueden formular en la misma composición farmacéutica o composiciones farmacéuticas separadas. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino y el agonista de opioides es una  
45 formulación de liberación sostenida. En ciertas realizaciones, la formulación de liberación sostenida se puede adaptar a la administración a un paciente una vez al día o dos veces al día. En ciertas realizaciones, una forma de dosificación puede comprender de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1.200 mg del hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino, y de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 400 mg del agonista de opioides. En ciertas realizaciones, la proporción de la cantidad del hidrato  
de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino con respecto a la cantidad de agonista de opioides en una forma de dosificación es de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1.

50 En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede administrar junto con inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (SSRI) para tratar el dolor crónico en un paciente. En ciertas realizaciones, un SSRI se selecciona entre cericlamina, citalopram, cianodotiepina D,L-fenfluramina, dapoxetina, demetilsertalina, desmetilcitalopram, escitalopram, femoxetina, fluoxetina, fluvoxamina, ifoxetina, litoxetina, nefazadona, norfluoxetina, paroxetina, sertralina, trazodona y zimelidina. Un SSRI funciona mediante la inhibición de la recaptación de la serotonina por las neuronas aferentes.

55 En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede administrar junto con inhibidor selectivo de la recaptación de la noradrenalina/norepinefrina (SNRI) para tratar el dolor crónico en un paciente. En ciertas realizaciones, un SNRI se selecciona entre atomoxetina, bicifadina, bupropión, desipramina, fezolamina, hidroxibupropión, lofepramina, maprotilina, mianserina, sibutramina, mirtazepina, nomifensina, oxaprotalina, reboxetina y viloxazina.

60 En ciertas realizaciones, el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se puede administrar junto con un compuesto que inhibe la recaptación de la serotonina y la norepinefrina para tratar el dolor crónico en un paciente. En ciertas realizaciones, un compuesto que inhibe la recaptación de la serotonina y de la norepinefrina se selecciona entre clomipramina, desmetilclomipramina, duloxetina, imipramina, milnacipran, O-desmetilvenlafaxina y venlafaxina.

65 Otros agentes que se pueden administrar conjuntamente con el hidrato de (3S)-{[(1R)-

isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil]-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o una composición farmacéutica del mismo para tratar el dolor crónico incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como aspirina, diclofenac, diflusal, etodolac, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulindac, tolmetina y zomepirac; sedantes barbitúricos tales como amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal y tiopental; benzodiazepinas tales como clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam y triazolam, antagonistas de H<sub>1</sub> tales como la difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina y clorciclizina; otros sedantes tales como glutetimida, meprobamato, metacualona y dicloralfenazona; relajantes musculoesqueléticos tales como baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol y orfenadina; antagonistas de los receptores de NMDA tales como dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-*N*-metilmorfinano), dextrorfano ((+)-3-hidroxi-*N*-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinona y ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidincarboxílico; compuestos activos  $\alpha$ -adrenérgicos tales como doxazosina, tamsulosina, clonidina y 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina; antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina, amoxapina, butriptilina, clomipramina, desipramina, dosulepina clorhidrato, doxepina, imipramina, iprindol, lofepramina, nortriptilina, opipramol, protriptilina y trimipramina; anticonvulsivos tales como carbamazepina y valproato; antagonistas de la taquiquinina (NK) tales como antagonistas, ( $\alpha R,9R$ )-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10-,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7-*H*-[1,4]diazocino[2,1-*g*][1,7]naftiridina-6-13-diona, 5-[[2*R*,3*S*]-2-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3-*H*-1,2,4-triazol-3-ona, lanepitant, dapitant y 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2-fenil-piperidina (2*S*,3*S*); antagonistas muscarínicos tales como oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de tropisio y darifenacina; inhibidores de COX-2 tales como celecoxib, rofecoxib y valdecoxib; inhibidores no selectivos de COX tales como nitroflurbiprofeno; analgésicos de alquitrán de hulla tales como paracetamol; neurolépticos tales como droperidol; agonistas del receptor vaniloide tales como resiniferatoxina; compuestos  $\beta$ -adrenérgicos tales como propranolol; anestésicos locales tales como mexiletina; corticosteroides tales como dexametasona; agonistas y antagonistas de los receptores de la serotonina; analgésicos colinérgicos (nicotínicos); e inhibidores de PDEV tales como sildenafil, vardenafilo y taladafil.

El hidrato de (3*S*)-{[(1*R*)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil]-5-metil-hexanoato de calcio cristalino y el otro agente para tratar el dolor tal como un SSRI, SNRI, un compuesto que inhibe la recaptación tanto de la serotonina como de la norepinefrina, u otro agente para tratar el dolor se pueden formular en la misma composición farmacéutica o en composiciones farmacéuticas separadas. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende hidrato de (3*S*)-{[(1*R*)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil]-5-metil-hexanoato de calcio cristalino y el otro agente para tratar el dolor crónico es una formulación de liberación sostenida. En ciertas realizaciones, la formulación de liberación sostenida se puede adaptar a la administración a un paciente una vez al día o dos veces al día. En ciertas realizaciones, una forma de dosificación puede comprender de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1.200 mg del hidrato de (3*S*)-{[(1*R*)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil]-5-metil-hexanoato de calcio cristalino, y de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.200 mg del otro agente para tratar el dolor. En ciertas realizaciones, la proporción de la cantidad de hidrato de (3*S*)-{[(1*R*)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil]-5-metil-hexanoato de calcio cristalino con respecto a la cantidad de agonista de opioides en una forma de dosificación es de aproximadamente 1:200 a aproximadamente 200:1; de aproximadamente 1:50 a aproximadamente 50:1, de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1, y en ciertas realizaciones, de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1.

En ciertas realizaciones, el (3*S*)-{[(1*R*)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil]-5-metil-hexanoato de calcio, el (3*S*)-{[(1*S*)-isobutanoiloxiisobutoxi]carbonilaminometil]-5-metil-hexanoato de calcio o el (3*S*)-{[(1*R*)-benzoioloxietoxi]carbonilaminometil]-5-metil-hexanoato de calcio se pueden administrar junto con baclofén o un profármaco de baclofén tal como ácido (3*R*)-4-[(1*S*)-2-metil-1-(2-metilpropanoiloxi)propoxi]carbonilamino]-3-(4-clorofenil)butanoico u otros profármacos de baclofén desvelados en Gallop *et al.*, documento US 7.109.239.

## Ejemplos

Los siguientes ejemplos describen con detalle la preparación, las propiedades y los usos de (3*S*)-{[(1*R*)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil]-5-metil-hexanoato de calcio y el hidrato de (3*S*)-{[(1*R*)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil]-5-metil-hexanoato de calcio cristalino. Será evidente para los expertos en la materia que se pueden poner en práctica muchas modificaciones, tanto en los materiales como en los métodos.

### Ejemplo de referencia 1

#### **O-[(1*R*)-isobutanoiloxietil]-*S*-metil-tiocarbonato (5)**

Se agitó en solución salina tamponada con fosfato, a pH 7,2, (1,6 l) a temperatura ambiente O-(1-isobutanoiloxietil)-*S*-metil-tiocarbonato (180 g), preparado como se describe en Gallop *et al.*, documento US 7.227.028, y lipasa de *Candida antarctica*, inmovilizada en resina acrílica (8,0 g). El progreso de la reacción se controló por RMN de <sup>1</sup>H usando el agente de solvatación quiral [(*R*)-(+)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol], y se completó en 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con éter y se separó la capa de éter y se filtró a través de un lecho corto de Celite para eliminar

la enzima. Se lavó la fase de éter repetidamente con agua y después con salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó un rendimiento cuantitativo (90 g) del compuesto del título (5) como un solo enantiómero. La configuración absoluta se estableció por: (i) la conversión en el compuesto (6) (véase el Ejemplo 2 que figura más adelante); (ii) la reacción de (6) con gabapentina, proporcionando ácido 1-[[ $\alpha$ -(*R*)-isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexano-acético; e (iii) la correlación con el producto formado por la oxidación estereoselectiva de Baeyer-Villiger de ácido 1-[[ $\alpha$ -(*R*)-isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexano-acético como se describe en Gallop *et al*, documento US 6.927.036. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  1,16 (3H, d, *J* = 7,6 Hz), 1,18 (3H, d, *J* = 7,0 5 Hz), 1,50 (3H, d, *J* = 5,6 Hz), 2,34 (3H, s), 2,55 (1H, hept, *J* = 7,2 Hz), 6,92 (1H, c, *J* = 5,6 Hz). RMN de <sup>1</sup>H en presencia del agente de solvatación quiral (*R*)-(-)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol: 1,18 (6H, m), 1,495 (1,5H, d, *J* = 5,2 Hz), 1,498 (1,5H, d, *J* = 5,6 Hz), 2,334 (1,5H, s), 2,337 (1,5H, s), 2,555 (0,5H, sept, *J* = 7,2 Hz), 2,558 (0,5H, sept, *J* = 7,2 Hz), 6,917 (0,5H, c, *J* = 5,6 Hz), 6,921 (0,5H, c, *J* = 5,6 Hz).

### Ejemplo de referencia 2

#### 15 [[1*R*]-Isobutanoiloxietoxi]carboniloxi]succinimida (6)

El compuesto del título (6) se preparó a partir del compuesto (5) siguiendo el método desvelado en el Ejemplo 9 de Gallop *et al.*, documento US 7.227.028. Por ejemplo, a una solución de compuesto (5) (1 g, 4,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml), se añadió *N*-hidroxisuccinimida (1,1 g, 9,5 mmol), y se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C. Se añadió una solución de ácido peracético al 32 % (v/v) (3,4 ml, 1,1 g, 14,4 mmol) gota a gota durante un período de 10 min, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con éter (50 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml), solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y salmuera (10 ml), después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío, dando el compuesto del título (6) en forma de un aceite incoloro (1 g, 77 %). Tras la trituración con hexano (20 ml), se obtuvo el compuesto del título (6) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  1,17 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,56 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,82 (s, 4H), 6,80 (c, *J* = 5,2 Hz, 1H).

### Ejemplo de referencia 3

#### 30 Ácido (3*S*)-[[1*R*]-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil]-5-metil-hexanoico (1-R)

Se agitaron el Compuesto (6) (52,8 g, 0,193 mol) y pregabalina (31,7 g, 0,199 mol) en una mezcla de acetonitrilo y agua (200 ml, 4:1) a temperatura ambiente durante 16 h, y se retiró el acetonitrilo al vacío. Se repartió el residuo entre MTBE y agua, y se lavó la capa de MTBE con agua y después con salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó el compuesto del título (1-R) (61,3 g, 100 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  0,90 (3H, d, *J* = 6,4 Hz), 0,92 (3H, d, *J* = 6,4 Hz), 1,17 (8H, m), 1,47 (2,7H, d, *J* = 5,6 Hz), 1,50 (0,3H, d, *J* = 5,6 Hz), 1,66 (1H, hept, *J* = 6,8 Hz), 2,19 (m, 1H), 2,27 (1H, dd, *J* = 15,2; 7,6 Hz), 2,37 (1H, dd, *J* = 15,2; 5,2 Hz), 2,54 (1H, hept, *J* = 6,8 Hz), 3,08 (1H, m), 3,32 (1H, m), 5,00 (0,9H, t a, *J* = 6,2 Hz), 5,91 (0,1H, t a, *J* = 6,2 Hz), 6,76 (1H, 35 c, *J* = 5,6 Hz).

### Ejemplo 4

#### 45 (3*S*)-[[1*R*]-Isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil]-5-metil-hexanoato de calcio (3)

A una solución agitada del compuesto (1-R) (16,63 g, 52,5 mmol) en acetonitrilo a 0 °C, se añadió una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (4,28 g, 50,9 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla resultante y se trató con ultrasonidos durante 1 h, después se concentró a presión reducida para eliminar completamente el acetonitrilo. Se añadió a la solución resultante gota a gota una solución acuosa de Ca(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (4,48 g, 25,4 mmol) con agitación a 0 °C. El compuesto del título (3) precipitó en forma de un sólido blanco que se filtró, se lavó con agua fría, luego se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título (3) en forma de un sólido blanco (10,33 g). Se liofilizó el sobrenadante, y se lavó el polvo blanco resultante con agua, proporcionando una segunda cosecha (3,83 g) del compuesto del título (3). El compuesto del título (3) se cristalizó adicionalmente en varios sistemas de disolventes como se describe a continuación. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz):  $\delta$  0,90 (6H, t, *J* = 6,6 Hz), 1,14 (3H, d, *J* = 7,2 Hz), 1,15 (3H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,19 (2H, m), 1,46 (2,7H, d, *J* = 5,6 Hz), 1,48 (0,3H, d, *J* = 5,6 Hz), 1,70 (1H, hept, *J* = 6,8 Hz), 2,08 (2H, 50 m), 2,15 (1H, m), 2,52 (1H, hept, *J* = 6,8 Hz), 3,05 (1 H, dd, *J* = 13,6; 5,6 Hz), 3,13 (1H, dd, *J* = 13,6; 5,6 Hz), 6,74 (1H, c, *J* = 5,6 Hz).

En una síntesis alternativa del Compuesto (3), a una solución agitada de (1-R) (73 g, 0,23 mol) en 450 ml de etanol absoluto a -5 °C, se añadió gota a gota una solución de NaOH (0,83 g, 0,22 mol) en 80 ml de etanol (la adición tardó ~2 h en completarse). La temperatura se mantuvo por debajo de -5 °C durante la adición de la solución básica. Se agitó la mezcla de reacción durante otra hora a -5 °C y después se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente. A esta solución agitada, se añadió una solución de CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (16,2 g, 0,11 mol) en 100 ml de etanol. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 3 h a temperatura ambiente y después se enfrió en un baño de hielo sin agitación. Se retiró el NaCl cristalino por filtración y se concentró el sobrenadante por evaporación rotatoria hasta aproximadamente un tercio del volumen original. Se añadió agua desionizada a la solución para formar el compuesto del título (3) (70,2 g, en dos cosechas, 91 % de rendimiento), p.f. 111,4-116,0 °C.

**Ejemplo 5****Cristalización de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio (3)****En etanol-agua:**

Se disolvió el compuesto **(3)** (4 g) en 15 ml de etanol absoluto a 45 °C para formar una solución clara. A esta solución, se añadió lentamente agua desionizada hasta la aparición de turbidez (~15,5 ml de agua). A continuación, se calentó la mezcla hasta 45 °C para formar una solución clara. Se enfrió la solución hasta la temperatura ambiente para potenciar la cristalización. Se filtró el sólido, se secó en un desecador de vacío a temperatura ambiente, y después se secó a 45 °C en un horno de vacío durante la noche, proporcionando el compuesto cristalino **(3a)** en forma de un hidrato (3,51 g, recuperación de 87 %) como un sólido cristalino blanco, p.f. 107,1-110,9 °C. En la **Figura 1**, se muestra un difractograma de rayos X de polvo del hidrato cristalino **(3a)** preparado de acuerdo con dicho método, obtenido como se describe en el Ejemplo 10. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 6,74 (1H, c, J = 5,6 Hz), 3,13 (1H, dd, J = 13,6; 5,6 Hz), 3,05 (1H, dd, J = 13,6; 5,6 Hz), 2,53 (1H, heptet, J = 6,4 Hz), 2,08-2,15 (3H, m), 1,68 (1H, heptet, J = 6,8 Hz), 1,48 (0,3H, d, J = 5,2 Hz), 1,45 (2,7H, d, J = 5,2 Hz), 1,10-1,25 (9H, m), 0,88-0,94 (m, 7H).

**En etanol-agua (condiciones alternativas):**

Se disolvió el Compuesto **(3)** (2 g) en 12 ml de etanol absoluto a 45 °C para formar una solución clara. A esta solución, se añadió lentamente agua desionizada hasta que la solución se volvió turbia (~24 ml de agua). A continuación, se calentó la mezcla hasta 45 °C para formar una solución clara. Se enfrió la solución lentamente hasta la temperatura ambiente durante la noche con el producto cristalizando en la solución. Se filtró el sólido, se secó en un desecador de vacío a temperatura ambiente, y después se secó a 45 °C en un horno de vacío durante la noche, proporcionando el hidrato cristalino **(3a)** (1,4 g, recuperación del 70 %) en forma de un sólido blanco, p.f. 110,1-117,0 °C.

**En isopropanol-agua:**

Se disolvió el Compuesto **(3)** (6,87 g) en 30 ml de isopropanol a 45 °C para formar una solución clara, y, a continuación, se añadieron 70 ml de agua, proporcionando una mezcla turbia. Se calentó la mezcla hasta 50 °C para formar una solución clara, que luego se enfrió primero hasta la temperatura ambiente y luego hasta 4 °C durante la noche para potenciar la cristalización. Se filtró el sólido, se secó en un desecador de vacío a temperatura ambiente, y después se secó a 45 °C en un horno de vacío durante la noche, proporcionando hidrato cristalino **(3a)** (5,06 g, recuperación del 74 %) en forma de un sólido blanco, p.f. 111,7-117,0 °C. En la **Figura 2**, se muestra un difractograma de rayos X de polvo del hidrato cristalino **(3a)** preparado de acuerdo con dicho método, obtenido como se describe en el Ejemplo 7.

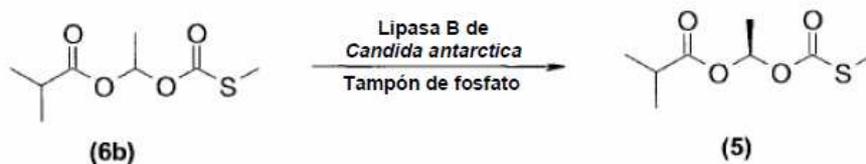
**Ejemplo de referencia 6****Síntesis alternativa de ácido (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoico (3)****Etapas A: 1-Cloro-2-metilpropil-metilformiato (6a)**

A una solución agitada de 1-cloro-2-metilpropil-metilformiato en diclorometano (DCM), se añadió una solución de metanotiolato de sodio (CH<sub>3</sub>-SNa) (1,0 eq.) en agua a 0 °C y 0,02 eq. de bromuro de tetrabutamonio. Se agitaron los reactivos a 0 °C durante 30 min y luego se diluyeron con diclorometano (DCM). Se dejó separar la capa de diclorometano, después se lavó con agua y salmuera, y se secó con sulfato de sodio anhidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Tras la evaporación rotatoria para eliminar el disolvente, se obtuvo el compuesto del título **(6a)**. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,05 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 6,34 (d, J = 5,6 Hz, 1H) ppm.

**Etapas B: 1-Metilcarboniltoxietyl-2-metilpropanoato (6b)**

Se añadió 1-cloro-2-metilpropil-metilformiato **(6a)** a una mezcla de un ácido carboxílico (4 eq.) y diisopropiletilamina (DIEA) (2 eq.). Se agitó la mezcla a 75 °C durante 24 h. Después, se repartió la mezcla entre agua y metil-*terc*-butiléter (MTBE). Se lavó la capa de MTBE tres veces con agua, bicarbonato de sodio acuoso (NaHCO<sub>3</sub>), agua y salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Una vez eliminado el disolvente por evaporación rotativa, se obtuvo el compuesto racémico del título **(6b)** con un rendimiento del 60-80 %. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,18 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 1,50 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,55 (septuplete, J = 7,2 Hz, 1H), 6,92 (c, J = 5,6 Hz, 1H) ppm, RMN de <sup>1</sup>H con el agente de solvatación quiral (*R*)-(-)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol: δ 1,18 (m, 6H), 1,495 (d, J = 5,2 Hz, 1,5H), 1,50 (d, J = 5,6 Hz, 1,5H), 2,33 (s, 1,5H), 2,34 (s, 1,5H), 2,56 (septuplete, J = 7,2 Hz, 0,5H), 2,56 (septuplete, J = 7,2 Hz, 0,5H), 6,92 (c, J = 5,6 Hz, 0,5H), 6,92 (c, J = 5,6 Hz, 0,5H) ppm.

**Etapas C: (1R)-1-Metilcarboniloxietil-2-metilpropanoato (5)**

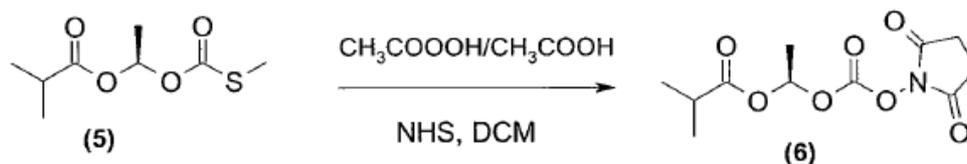


Se cargó un reactor cilíndrico, de múltiples bocas y de 20 l de capacidad, dotado de un agitador mecánico, una entrada de nitrógeno y una salida conectada a un baño de oxidación y un baño de blanqueo (NaOCl al 14 %) para oxidar el metanol y el acetaldehído liberados, con 1-metilcarboniloxietil-2-metilpropanoato racémico **(6b)** (5,32 kg, 25,8 mol) y tampón fosfato 0,8 M (10 l, pH 7,0). Se añadió lentamente lipasa B de *Candida antarctica* apoyada en un sólido (125 g, Novozyme 435), mientras que se agita. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente (22-24 °C) durante aproximadamente 18 horas.

Se diluyó la mezcla de reacción con metil-*tert*-butiléter (MTBE) (8 l) y la fase orgánica separada. Se lavó la fase orgánica con tampón fosfato (0,57 M, 2 x 5 l), agua (10 l) y salmuera (7 l). Se eliminó la enzima apoyada en un sólido por filtración y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró por evaporación rotatoria, proporcionando el compuesto del título **(5)** en forma de un aceite de color amarillo claro. Se concentró el producto adicionalmente a 65 °C bajo presión reducida, proporcionando 2,45 kg del compuesto del título **(5)** (rendimiento del 92 %). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,17 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,18 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,59 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,55 (septuplete, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,92 (c, *J* = 5,6 Hz, 1 H) ppm. RMN de <sup>1</sup>H en presencia del agente de solvatación quiral (*R*)-(-)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,17 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,18 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,48 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,56 (septuplete, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,92 (c, *J* = 5,6 Hz, 1H) ppm.

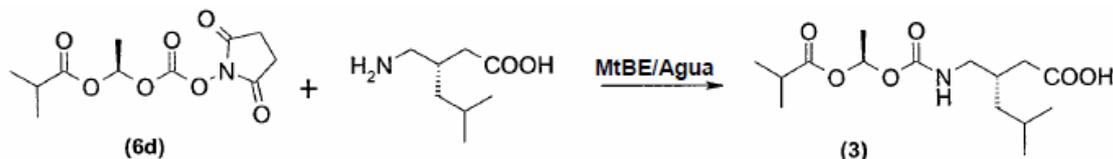
A modo comparativo, 1-metilcarboniloxietil-2-metilpropanoato racémico: RMN de <sup>1</sup>H en presencia del agente de solvatación quiral (*R*)-(-)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,18 (m, 6H), 1,49 (d, *J* = 5,2 Hz, 1,5H), 1,50 (d, *J* = 5,6 Hz, 1,5H), 2,33 (s, 1,5H), 2,34 (s, 1,5H), 2,55 (septuplete, *J* = 7,2 Hz, 0,5H), 2,56 (septuplete, *J* = 7,2 Hz, 0,5H), 6,92 (c, *J* = 5,6 Hz, 0,5H), 6,92 (c, *J* = 5,6 Hz, 0,5H) ppm.

#### Etapa D: {[*(1R)*-Isobutanoiloxietoxi]carboniloxi}succinimida **(6)**



En un recipiente de reacción con camisa de 20 l, dotado de un agitador mecánico, un termómetro interno y una entrada de nitrógeno, se añadió (*1R*)-1-metilcarboniloxietil-2-metilpropanoato **(5)** (1,44 kg, 7 mol) y *N*-hidroxisuccinimida (1,61 kg, 14 mol) en diclorometano (DCM) (8 l). Se enfrió la suspensión resultante hasta 9 °C. Se añadió lentamente una solución de ácido peracético en ácido acético (32 %, 4,98 kg, 4,4 l; 21 mol) mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 9 °C y 15 °C. Entonces, se agitó la mezcla de reacción a 9 °C durante aproximadamente 23 horas.

Se diluyó la mezcla de reacción con agua (3 l) y se separó la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica con agua (2 x 2 l), solución saturada de bicarbonato de potasio (4 l) y una solución de tiosulfato de sodio (350 g en 4 l de agua). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminaron las sustancias volátiles al vacío, dando lugar al producto en bruto en forma de un sólido blanco. A este sólido, se añadieron 2-propanol (3 l) y hexano (3 l). Se calentó la suspensión resultante hasta 30 °C durante 30 minutos. Se enfrió la suspensión resultante durante dos horas usando un baño de hielo. Se recogió el producto por filtración. Se lavó la torta del filtro con hexano (4 l) y se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título **(6)** en forma de un sólido blanco (1 kg, rendimiento del 50 %). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,17 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,60 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,83 (s, 4H), 6,80 (c, *J* = 5,2 Hz, 1H) ppm.

**Etapa E: Ácido (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoico (3)**

- 5 Se cargó una planta piloto de 20 l dotada de un agitador mecánico y una entrada de nitrógeno con NHS-carbonato, (1R)-1-(5-n-len-2-oxazolidiniloxiacarboniloxi)etil-2-metilpropanoato (**6**), 1,31 kg, 4,7 mol) y (S)-pregabalina (431 g; 1,2 eq en total de pregabalina) en una mezcla de metil-*tert*-butiléter (MTBE) y agua (3:1; 10 l). Se agitó la suspensión resultante durante 24 horas a temperatura ambiente.
- 10 Se diluyó la mezcla de reacción con agua (3 l). Se separó la fase orgánica y se lavó con agua (3 x 3 l), ácido sulfúrico acuoso (5 %, 4 l) y agua (4 l). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminaron las sustancias volátiles al vacío, proporcionando el compuesto del título (**3**) en forma de un aceite viscoso, claro, (1,33 kg, rendimiento del 89 %).

**Ejemplo 7****Contenido de agua y análisis elemental del hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino**

- 20 Los análisis termogravimétricos se realizaron usando un analizador termogravimétrico 2950 de TA Instruments. Se colocó cada muestra en un recipiente de muestras de aluminio y se introdujo en el horno termogravimétrico. El horno se equilibró primero a 25 °C, y después se calentó en una atmósfera de nitrógeno a una velocidad de 10 °C/min hasta una temperatura final de 350 °C. Se usaron níquel y Alumel™ como patrones de calibración. El análisis termogravimétrico del hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalizado en etanol/agua de acuerdo con el Ejemplo 5 mostró aproximadamente un 3 % de pérdida de peso de 25 °C a 75 °C, y una pérdida de peso del 2,75 % de 75 °C a 125 °C. La pérdida de peso entre 75 °C y 125 °C se puede atribuir a la pérdida de agua del hidrato. En la **Figura 4**, se muestra el análisis termogravimétrico de una muestra del hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino con una pérdida de peso del 2,86 % entre aproximadamente 75 °C y 125 °C.

- 30 El análisis coulométrico de Karl Fischer (KF) de la determinación del agua se realizó usando un titulador de Karl Fischer Mettler Toledo DL39. Se disolvieron aproximadamente 14 mg de la muestra en aproximadamente 3,8 g de Hydranal-Coulomat AD. Se dispusieron de aproximadamente 0,9 g a 1,0 g de la solución extraída en el recipiente de valoración KF que contenía Hydranal-Coulomat AD y se mezclaron durante 10 segundos para garantizar la disolución. A continuación, se valoró la muestra por medio de un electrodo generador, que produce yodo por oxidación electroquímica. El análisis de Karl Fischer del hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalizado en etanol/agua de acuerdo con el Ejemplo 5 determinó un contenido de agua del aproximadamente 4,1 % de agua. El contenido de agua de otros lotes de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino determinado mediante el análisis de Karl Fischer varió del aproximadamente 2,9 % al aproximadamente 4,5 %.

- 45 El microanálisis elemental de los compuestos fue realizado por Desert Analytics (Tucson, AZ). El análisis elemental teórico para el (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio (C<sub>30</sub>H<sub>52</sub>CaN<sub>2</sub>O<sub>12</sub>) proporciona la siguiente composición elemental: C: 53,55 %; H: 7,79 %; N: 4,16 %; y Ca: 5,96 %. El análisis elemental teórico para el monohidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio (C<sub>30</sub>H<sub>54</sub>CaN<sub>2</sub>O<sub>13</sub>) proporciona la siguiente composición elemental: C: 52,16 %; H: 7,88 %; N: 4,05 %; y Ca: 5,80 %. El contenido teórico de agua del monohidrato es del aproximadamente 2,6 % (p/p).

- 50 El análisis elemental experimental del hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino cristalizado en etanol/agua de acuerdo con el Ejemplo 5 proporcionó la siguiente composición elemental: C: 51,70 %; H: 7,66 %; N: 3,92 %; y Ca: 5,78 %. Este análisis elemental experimental corresponde a un contenido de agua del aproximadamente 3,9 % (p/p), que equivale a aproximadamente 1,6 moles de agua por mol de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio. El análisis elemental de otro lote de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino mostró la siguiente composición elemental: C: 52,02 %; H: 7,97 %; N: 4,00 %; y Ca: 5,81 %.

También se determinó el contenido de calcio del hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino mediante cromatografía iónica. Se disolvió hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino en una pequeña cantidad de metanol, y

se diluyó con ácido metanosulfónico 20 mM, y luego se analizó el contenido de calcio mediante cromatografía iónica. El método emplea IonPac CS12A (250 x 4 mm, Art. 46073 Dionex) como columna de separación y IonPac CG12A (250 x 4 mm, Art. 46074 Dionex) como columna previa, funcionando a temperatura ambiente con detección de la conductividad. La fase móvil es isocrática (ácido metanosulfónico 20 mM) a un caudal de 1,0 ml/min. El contenido de calcio en % p/p se determinó comparando las áreas de los picos de IC con el patrón de referencia de cloruro de calcio, dihidrato. El contenido de  $\text{Ca}^{2+}$  de varios lotes de hidrato de (3S)-{(1R)-isobutanoiloxietoxi}carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato calcio cristalino determinado mediante cromatografía iónica varió del aproximadamente 5,4 % al aproximadamente 5,8 %.

Los resultados de un análisis termogravimétrico del contenido de agua, análisis de Karl Fischer del contenido de agua, análisis elemental y XRPD (véanse los Ejemplos 7 y 10) coinciden con el hidrato de (3S)-{(1R)-isobutanoiloxietoxi}carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino que tiene una molécula de agua por molécula de (3S)-{(1R)-isobutanoiloxietoxi}carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio incorporada en la red cristalina; es decir, el monohidrato de (3S)-{(1R)-isobutanoiloxietoxi}carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino, con un contenido de agua débilmente unido. En otros experimentos, el hidrato de (3S)-{(1R)-isobutanoiloxietoxi}carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino mostró ser higroscópico.

### Ejemplo 8

#### **Calorimetría de barrido diferencial del hidrato de (3S)-{(1R)-isobutanoiloxietoxi}carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino**

La calorimetría de barrido diferencial se realizó usando un calorímetro de barrido diferencial Puris Diamond (DSC) de Perkin Elmer. Tras el equilibrado a 30 °C, se calentaron las celdas de muestra bajo una atmósfera de nitrógeno a una velocidad de 10 °C/min hasta una temperatura final de 150 °C. Se usó metal indio como patrón de calibración.

El hidrato de (3S)-{(1R)-isobutanoiloxietoxi}carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino preparado a partir de etanol/agua de acuerdo con el Ejemplo 5 mostró una transición de fusión de aproximadamente 101 °C a aproximadamente 116 °C, con un pico máximo a aproximadamente 110 °C y  $\Delta H$  de aproximadamente 42,5 J/g.

El hidrato de (3S)-{(1R)-isobutanoiloxietoxi}carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino preparado a partir de isopropanol/agua de acuerdo con el Ejemplo 5 mostró una transición de fusión de aproximadamente 105 °C a aproximadamente 122 °C, con un pico máximo a aproximadamente 115 °C y  $\Delta H$  de aproximadamente 38,8 J/g.

Se realizó la calorimetría de barrido diferencial de otro lote de hidrato de (3S)-{(1R)-isobutanoiloxietoxi}carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino usando un calorímetro de barrido diferencial Q2000 de TA Instruments. Se dispuso la muestra en un recipiente de aluminio de DSC, y se registró el peso con precisión. Se cubrió el recipiente con una tapa y luego se corrugó. Se equilibró la celda de muestra a 25 °C y se calentó bajo una purga de nitrógeno a una velocidad de 10 °C/minuto, hasta una temperatura final de 250 °C. Se usó metal indio como patrón de calibración. El termograma DSC del hidrato de (3S)-{(1R)-isobutanoiloxietoxi}carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino presentó una forma de transición de fusión de 91 °C a aproximadamente 129 °C, con un máximo de pico a aproximadamente 117 °C. La transición amplia coincide con una transición de fase de una forma cristalina a una forma mesofásica del hidrato de (3S)-{(1R)-isobutanoiloxietoxi}carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio.

### Ejemplo 9

#### **Espectroscopia de IR del hidrato de (3S)-{(1R)-isobutanoiloxietoxi}carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino**

En la Figura 5, se muestra un espectro de FT-IR del hidrato de (3S)-{(1R)-isobutanoiloxietoxi}carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino. El espectro se adquirió en el espectrofotómetro de infrarrojos con transformada de Fourier (FT-IR) Nicolet Avatar 370 DTGS (Thermo-Nicolet) dotado de un divisor de haz de bromuro de potasio (KBr) de intervalo convencional y un detector de sulfato de triglicina deuterado (DTGS). La muestra se disolvió en  $\text{CHCl}_3$  a una concentración de 100 mg/ml. Se dispuso la muestra líquida en la celda desmontable de longitud de la trayectoria (Thermo-Nicolet) antes del análisis. Los espectros se obtuvieron usando 32 barridos a resolución de 4  $\text{cm}^{-1}$ , y no se realizó un procesamiento posterior. En la **Tabla 1**, figuran las asignaciones para las principales frecuencias de absorbancia.

**Tabla 1.** Asignaciones para las frecuencias de absorbancia de FT-IR basadas en el espectro de la **Figura 5**

Números de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )	Grupos funcionales
3.375	Estiramiento de N-H
2.956,2873	Estiramiento de C-H
1.741	Estiramiento de C = O

1.552	Estiramiento de -C(=O)-NH-
1.250 (ancho)	Estiramiento de -C(=O)-O-
	Estiramiento de -C(=O)-O-R

## Ejemplo 10

### Análisis de difracción de rayos X de polvo

5 Los análisis de difracción de rayos X de polvo se realizaron usando un difractómetro de rayos X de polvo Shimadzu XRD-6000 o un difractómetro Inel XRG-3000 usando radiación Cu-K $\alpha$  (1,54178 Å). El instrumento Shimadzu estaba dotado de un tubo de rayos X de enfoque fino y largo. El voltaje y el amperaje del tubo se establecieron en 40 kV y 40 mA, respectivamente. Las hendiduras de divergencia y de dispersión se ajustaron a 1 ° y la hendidura receptora se ajustó a 150  $\mu$ m. La radiación difractada se detectó con un detector de centelleo de NaI. Se usó un barrido continuo  $\theta$ -2 $\theta$  a 3°/min de 2,5° a 40° 2 $\theta$ . Se analizó un patrón de silicio para confirmar el alineamiento del instrumento. Los datos se recogieron y se analizaron usando el software XRD-6100/7000 v.5.0. Las muestras se prepararon para el análisis mediante la colocación de un compuesto sobre un soporte de aluminio con una inserción de silicio.

15 Los datos se recogieron en el instrumento Inel a una resolución de 0,03° 2 $\theta$ . El voltaje y el amperaje del tubo se establecieron en 40 kV y 30 mA, respectivamente. La hendidura del monocromador se estableció en 5 mm x 160  $\mu$ m. Los patrones de difracción se mostraron de 2,5° a 40° 2 $\theta$ . Las muestras se prepararon para el análisis envasando un compuesto en capilares de vidrio de paredes finas. Se montó cada capilar en un cabezal de un goniómetro que se controló para permitir el giro del capilar durante la adquisición de los datos. Las muestras se analizaron durante 5 minutos, y la calibración del instrumento se realizó usando un patrón de referencia de silicio.

25 En la **Figura 1** y la **Figura 2**, se muestran los difractogramas de rayos X de polvo para diversos lotes de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato calcio cristalino, y presentan las mismas reflexiones para cada lote, lo que sugiere que se ha producido la misma forma cristalina. Una serie de lotes mayores de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino preparado mediante la cristalización en etanol/agua o isopropanol/agua a la temperatura de 45 °C hasta la temperatura ambiente resultaron tener espectros de XPRD similares a los mostrados en la **Figura 6**, lo que sugiere que, en estas condiciones de cristalización, solo se ha generado una forma de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato calcio cristalino. En la **Tabla 2**, se presentan los ángulos de dispersión característicos para diversos lotes de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio mostrados en las **Figuras 1, 2 y 6**.

**Tabla 2.** Ángulos de dispersión de XRPD

Lote A	Lote B	Lote C	Lote D
$\theta$ 2 $\theta$ (°)			
5,0	5,1	5,1	5,16
	5,3	5,3	5,34
7,4	7,3	7,32	7,38
7,9	7,96	7,98	8,02
	11,24	11,24	11,30
11,6	11,52	11,54	11,58
	12,92	12,92	
	13,04	13,08	13,12
15,5			15,50
16,3	16,26	16,28	16,32
16,6			16,70
17,2	17,28	17,30	17,36
			17,54
	18,08	18,10	18,16
	18,58		18,56
19,0	19,18	19,20	19,24
	19,68	19,68	19,74
	20,88	20,90	20,94
	21,30	21,30	21,36
22,2	22,34	22,34	22,42
24,9	25,08	25,10	25,16

25,94                      25,98                      26,04

---

### Ejemplo 11

#### Disponibilidad intracolónica del (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio en monos

En estos estudios, se usaron monos cynomolgus macho que pesaban aproximadamente 2,3 kg. Los monos se mantuvieron en ayunas durante la noche antes del estudio hasta 4 horas después de la dosificación. Se proporcionó agua a voluntad.

Se preparó (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio preparado de acuerdo con el Ejemplo 4 (tras la liofilización y antes de la cristalización de acuerdo con el Ejemplo 5) como una suspensión (21,4 mg/ml) en metilcelulosa al 0,5 %/Tween-80 al 0,1 % en NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 7,02.

Se administró (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio (1 ml/kg; 10 mg-eq. de pregabalina/kg) por vía intracolónica a 4 monos. Se recogieron muestras de sangre antes de las dosis y a las 0,17, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18 y 24 horas después de la dosis. Se recogieron aproximadamente 0,3 ml de sangre en tubos de K<sub>2</sub>EDTA previamente enfriados. Se agitaron suavemente los contenidos a baja velocidad para garantizar que la sangre muestreada entrara en contacto con EDTA, manteniendo al mismo tiempo hielo en las muestras en todo momento. Se añadieron aproximadamente 0,1 ml de la sangre anticoagulada a cada uno de los 2 crioviales previamente enfriados que contenían cada uno aproximadamente 0,3 ml de medios de inactivación (es decir, metanol) en los 5 minutos de la extracción. Se agitó suavemente cada criovial para garantizar la mezcla completa de los medios de inactivación. Entonces, se almacenaron las muestras a -70 °C.

Las muestras de sangre se analizaron mediante un método de LC-MS/MS sensible y específico para la determinación simultánea del (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato y la pregabalina.

Se determinó que la biodisponibilidad intracolónica (F [%]) de la pregabalina tras la administración intracolónica de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato resultó ser al menos 5 veces superior a la biodisponibilidad intracolónica de la pregabalina tras la administración intracolónica de una dosis equivalente de pregabalina.

### Ejemplo 12

#### Farmacocinética de la pregabalina tras la administración colónica de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato calcio cristalino

Se determinó la farmacocinética de la pregabalina y del hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino tras la administración intracolónica en monos.

Un grupo de cuatro monos cynomolgus macho recibió una dosis intracolónica de pregabalina o de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino (10 mg-eq de pregabalina/kg). Se dejó un período de eliminación de 7 días entre los tratamientos. Se recogieron muestras de sangre (300 µl) de todos los animales antes de la dosificación y a intervalos de hasta 24 horas después de la dosificación, y se inactivaron de inmediato en tubos que contenían K<sub>2</sub>EDTA para evitar la hidrólisis. Dos partes alícuotas (de 100 µl cada una) se inactivaron de inmediato con 300 µl de metanol. Todas las muestras de sangre inactivadas se analizaron posteriormente para determinar el ácido libre de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato y la pregabalina mediante LC-MS/MS.

La pregabalina se obtuvo en Teva (Peteh Tiqva, Israel). El hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se sintetizó a partir de pregabalina comercial de acuerdo con los Ejemplos 1-6.

En el estudio, se usaron monos cynomolgus (que pesaban aproximadamente de 2,5 kg a 5,0 kg). Los monos se mantuvieron en ayunas durante la noche y durante la 4 primeras horas posteriores a la dosificación de las dosis. Se proporcionó agua a voluntad. Para la administración intracolónica, se suspendió pregabalina o hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino en metilcelulosa al 0,5 %/Tween 80 al 0,1 % en tampón fosfato de sodio a pH 7,4. Las muestras de sangre se analizaron y el análisis farmacocinético se realizó como se describe en el Ejemplo 14.

La **Tabla 3** muestra los parámetros farmacocinéticos medios para la pregabalina en sangre tras la administración intracolónica de pregabalina o hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino.

**Tabla 3.** Parámetros farmacocinéticos medios (DT) para la pregabalina en sangre tras la administración intracolónica de pregabalina o hidrato de (3S)-[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil]-5-metil-hexanoato de calcio cristalino en monos

Compuesto	Dosis (mg-eq de PG/kg)	Dosis de profármaco <sup>a</sup> (mg/kg)	Vehículo	Parámetros PK medios (DT) para la pregabalina					
				C <sub>máx</sub> (µg/ml)	T <sub>máx</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>final</sub> (µg x h/ml)	AUC <sub>inf</sub> (µg x h/ml)	F (%)
Pregabalina	10	nd	MC al 0,5 %/Tween 80 al 0,1 % en tampón de fosfato de sodio, pH 7,5	0,24 (0,10)	0,50 (0,43)	6,15	2,2 (1,2)	3,1	2,7 (1,5)
<b>(3a)</b>	10	20	MC al 0,5 %/Tween 80 al 0,1 % en tampón de fosfato de sodio, pH 7,4	7,54 (1,89)	0,88 (0,25)	4,17 (1,15)	54,5 (11,3)	55,9 (12,1)	63,0 (16,3)

Abreviaturas: PG = pregabalina; DT = desviación típica; C<sub>máx</sub> = concentración máxima alcanzada; T<sub>máx</sub> = Tiempo para alcanzar la concentración máxima; T<sub>1/2</sub> = semivida; AUC<sub>final</sub> = área bajo la curva de concentración frente al tiempo desde el punto de tiempo cero hasta el último punto de tiempo con la concentración medible; AUC<sub>inf</sub> = área bajo la curva de concentración frente al tiempo extrapolada hasta el infinito; F = % de biodisponibilidad relativo a la pregabalina IV a 8 mg/kg.  
<sup>a</sup>Equivalentes de ácido libre.

La **Figura 7** muestra los perfiles de concentración-tiempo medios de la pregabalina en sangre tras la dosificación intracolónica bien de pregabalina o de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino.

- 5 La biodisponibilidad enormemente mejorada en el colon de la pregabalina tras la administración de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino apoya el desarrollo de formulaciones de liberación sostenida del profármaco.

### Ejemplo 13

#### 10 Formas de dosificación oral del hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino

15 Se prepararon formulaciones de dosificación en comprimidos que comprendían hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino. El hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se sintetizó a partir de pregabalina comercial de acuerdo con los Ejemplos 1-6. Se obtuvo hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K100M Premium) de FMC Biopolymer; lactosa (Direct Tableting 5X59009 (LI), Impalpable 5X73240 (LS)) en Kerry Bioscience); la celulosa microcristalina (Avicel PH 102 o Avicel PH 302) se obtuvo en Dow Chemical; el dióxido de silicio coloidal (Cab-O-Sil M5P) se obtuvo en Cabot; el estearato de magnesio se obtuvo en Mallinckrodt; y la croscarmelosa sódica (Ac-di-sol SD-711) se obtuvo en FMC Biopolymer.

25 En la **Tabla 4**, se proporciona la composición de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino usada en los estudios farmacocinéticos con monos que tenían dosis de 651 mg/unidad. En la **Tabla 5**, se proporciona la composición de las formulaciones en comprimidos adicionales de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino.

**Tabla 4.** Composición de formulaciones de comprimidos orales de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino

Componente	Comprimidos de LI	Comprimidos de LS	Comprimidos de LS1	Comprimidos de LS2	Función
	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	
<b>(3a)</b>	25,0 <sup>a</sup>	25,0 <sup>a</sup>	25,0 <sup>a</sup>	25,0 <sup>a</sup>	Sustancia farmacológica
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102 o Avicel PH 302)	17,75	15,25	12,12	8,25	Carga/Diluyente
Lactosa anhidra (LS Impalpable 5X73240 o Direct Tableting 5X59009IR)	53,25	45,75	36,38	24,75	Carga/Diluyente
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K100M Premium)	-	12,5	25,0	40,0	Polímero de control de la liberación
Dióxido de silicio coloidal (Cab-O-Sil M5P)	-	0,5	0,5	1,0	Sustancia de deslizamiento
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0	1,0	Lubricante
Croscarmelosa de sodio (Ac-di-sol SD-711)	3,0	-	-	-	Disgregante
<b>Neto total</b>	100,0	100,0	100,0	100,0	nd

<sup>a</sup>25,0 mg de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino equivalen a 22,9 mg del ácido libre del hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino.

**Tabla 5.** Composición de formulaciones de comprimidos orales de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino

Componente	Comprimidos de LI		Comprimidos de LS1		Comprimidos de LS2		Función
	% p/p	mg/dosis unitaria	% p/p	mg/dosis unitaria	% p/p	mg/dosis unitaria	
<b>(3a)</b>	32,7 <sup>a</sup>	163,5	32,7	163,5 <sup>a</sup>	32,7	163,5 <sup>a</sup>	Sustancia farmacológica
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	15,7	78,5	10,2	51,0	6,5	32,5	Carga/Diluyente
Lactosa anhidra (LS: Impalpable 5X73240, LI: Direct Tableting 5X59009)	47,1	235,5	30,6	153,0	19,3	96,5	Carga/Diluyente
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K100M Premium)	--	--	25,0	125,0	40,0	200,0	Polímero de control de la liberación
Dióxido de silicio coloidal (Cab-O-Sil M5P)	---	--	0,5	2,5	0,5	2,5	Sustancia de deslizamiento
Estearato de magnesio	1,5	7,5	1,0	5,0	1,0	5,0	Lubricante
Croscarmelosa de sodio (Ac-disol SD-711)	3,0	15,0	--	--	--	--	Disgregante
<b>Neto total</b>	100,0	500,0	100,0	500,0	100,0	500,0	nd

<sup>a</sup>163 mg de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino (**3a**) equivalen a 150 mg del ácido libre del hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino y a 75 mg-equivalentes de pregabalina.

5 Se usó un proceso de granulación por compactación con rodillo para la fabricación de comprimidos de liberación inmediata y de liberación sostenida de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino. Para preparar los comprimidos, se pesaron todos los componentes. Se tamizó el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino a través de una malla n.º 20 o más pequeña. Todos los excipientes excepto el estearato de magnesio se tamizaron a través de una malla n.º 30. Se mezclaron el hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino y todos los excipientes (excepto el estearato de magnesio) en un mezclador en V. Se pasó el estearato de magnesio por un tamiz de malla n.º 70 y se añadió a la mezcla, y se mezcló 1/3 del estearato de magnesio total en el mezclador en V. Se pasó la mezcla a través de un compactador de rodillos Alexanderwerk WP 120 x 40V (rodillos estriados de 25 mm) para producir cintas. Se trituraron las cintas pasándolas a través de la granuladora en el compactador de rodillos (tamaños de tamiz: 2 mm y 0,8 mm). Se añadió el resto de estearato de magnesio a los gránulos y se mezclaron en un mezclador en V. Los gránulos lubricados se conformaron en comprimidos de 500 mg usando un utillaje de forma ovalada modificado, cóncavo, (1,50 cm x 0,70 cm [0,5910 x 0,2750 pulgadas]).

20 Se realizó el ensayo de disolución usando el método del Aparato II USP (paleta). Para preparar el ensayo de disolución con paleta, se llenaron seis recipientes de disolución para que contuvieran 900 ml de tampón fosfato de sodio monobásico 50 mM (pH 6,8) con laurilsulfato sódico al 1 %, y se equilibraron a 37 °C. Se echó un comprimido en cada recipiente y se agitó el medio de disolución a 100 rpm. En caso necesario, se usó una platina japonesa. Se retiraron las muestras en viales de HPLC a los 15, 30, 45 y 60 minutos para los comprimidos de LI, y a las 0,5, 2, 4, 6, 8, 12, 18 y 24 horas para los comprimidos de LS. El contenido de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino en el medio de disolución se determinó mediante HPLC de fase inversa (Sunfire® C18, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm) dotado de un detector de UV a 210 nm. Se usó una fase móvil isocrática (tampón fosfato/acetronitrilo). En la **Figura 8**, se muestran los perfiles de disolución para las formulaciones de comprimidos de LI y LS de 651 mg/unidad de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino preparadas de acuerdo con el procedimiento anterior y que tienen las composiciones proporcionadas en la Tabla 4.

30

**Ejemplo 14****Farmacocinética de la pregabalina tras la administración de las formulaciones en comprimidos orales**

5 Para este estudio, se usó un grupo de cuatro monos cynomolgus macho. El peso corporal medio era de aproximadamente 2,9 kg al inicio del estudio y se aumentó durante los 9 meses del estudio hasta aproximadamente 3,4 kg. Los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche y durante las 4 primeras horas del estudio tras la administración de cada formulación de ensayo. Se proporcionó agua a voluntad.

10 Todas las formulaciones se evaluaron en un solo grupo de cuatro monos cynomolgus macho en ayunas con al menos 5 días de eliminación entre los tratamientos. La formulación en comprimidos de LI se administró a 75 mg-eq de pregabalina (1 comprimido por animal). Se administraron tres formulaciones de comprimidos de LS diferentes por vía oral, bien de 75 mg-eq de pregabalina o 69 mg-eq de pregabalina (1 comprimido de cada por animal).

15 Se obtuvieron muestras de sangre de todos los animales en intervalos de hasta 24 horas después de la dosificación. Se recogieron aproximadamente 0,3 ml de sangre en tubos de K<sub>2</sub>EDTA previamente enfriados que contenían 0,3 ml de metanol. En el transcurso de 30 minutos, las muestras de sangre se almacenaron a o por debajo de -70 °C.

20 Se congelaron las muestras de sangre inactivadas y se almacenaron a -20 °C antes del análisis. Las muestras se analizaron mediante un método de LC-MS/MS sensible y específico para la determinación simultánea de las concentraciones de ácido libre de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato y de pregabalina.

25 Los datos de concentración en sangre de todos los analitos se analizaron mediante métodos no compartimentales usando WinNonlin (Software WinNonlin™, versión 5.2, Pharsight Corp. Mountain View, CA). El análisis no compartimental se realizó en perfiles individuales en cada animal. Todos los valores de concentración por debajo del límite de cuantificación (BLQ) se trataron como 0 (cero) para el análisis farmacocinético. Los valores bajos de concentración previos a la dosis se trataron como BLQ. Se usaron puntos de tiempo nominales de recogida de muestras para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos. Todos los datos de concentración se representaron usando SigmaPlot (SigmaPlot™, versión 9.0, Systat Software Inc., Richmond, CA).

30 La concentración máxima (C<sub>máx</sub>) y el tiempo hasta la C<sub>máx</sub> (T<sub>máx</sub>) se obtuvieron mediante observación. La semivida de eliminación aparente (T<sub>1/2</sub>) se obtuvo por regresión lineal de tres o más puntos de datos con transformación logarítmica en la fase terminal. El área bajo la curva de concentración frente el tiempo (AUC<sub>final</sub>) se obtuvo mediante el método trapezoidal lineal usando datos de concentración hasta la última concentración cuantificable. El valor de AUC extrapolado al infinito (AUC<sub>inf</sub>) se calculó como:

$$AUC_{inf} = AUC_{final} + C_{final}/\lambda_z$$

40 en la que t<sub>final</sub> es el tiempo de la última concentración cuantificable (C<sub>final</sub>) y λ<sub>z</sub> es la constante de velocidad de la fase de eliminación terminal aparente.

45 La biodisponibilidad (F) de la pregabalina tras la dosificación extravascular de la pregabalina o del profármaco se calculó mediante la comparación con los datos obtenidos tras la administración intravenosa de la pregabalina de la siguiente manera:

$$F (\%) = 100 \times (AUC_{ex}/Dosis_{ex})/(AUC_{iv}/Dosis_{iv})$$

50 en la que AUC<sub>ex</sub> es el área bajo la curva de concentración de pregabalina frente al tiempo en µg x h/ml tras la administración extravascular de la formulación de pregabalina o de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino; Dosis<sub>ex</sub> es la dosis extravascular expresada en mg-equivalentes de pregabalina/kg de peso corporal; AUC<sub>iv</sub> es el área bajo la curva de concentración de pregabalina frente al tiempo en µg x h/ml tras la administración intravenosa de pregabalina; y Dosis<sub>iv</sub> es la dosis intravenosa expresada en mg-equivalentes de pregabalina/kg de peso corporal.

55 La biodisponibilidad relativa (F<sub>rel</sub>) de la pregabalina tras la dosificación oral de formulaciones de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino se calculó mediante la comparación con los datos obtenidos tras la administración oral de LYRICA ( pregabalina; Pfizer) de la siguiente manera:

$$F_{rel} (\%) = 100 \times (AUC_{PO}/Dosis_{PO})/(AUC_{Lyrica}/Dosis_{Lyrica})$$

60 en la que AUC<sub>PO</sub> es el área bajo la curva de concentración de pregabalina frente al tiempo en µg x h/ml tras la administración oral de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino; Dosis<sub>PO</sub> es la dosis de pregabalina expresada en mg-equivalentes de pregabalina en formulaciones de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino; AUC<sub>Lyrica</sub> es el

área bajo la curva de concentración de pregabalina frente al tiempo en  $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$  tras la administración oral de la formulación de LYRICA; y  $\text{Dosis}_{\text{Lyrica}}$  es la dosis oral expresada en mg de pregabalina en la formulación de LYRICA.

La **Tabla 6** muestra los parámetros farmacocinéticos medios (DT) de la pregabalina en sangre de los monos tras la administración oral de formulaciones en comprimidos de pregabalina o de hidrato de (3S)-{(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino.

**Tabla 6.** Parámetros farmacocinéticos de la pregabalina en sangre tras la administración oral de cápsulas de pregabalina o hidrato de (3S)-{(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino en monos.

Compuesto	Dosis (mg- eq de PG)	DOSIS (mg- eq PG/kg)	Formulación	Parámetros PK medios (DT) para la pregabalina			
				$C_{\text{máx}}$ (mg/ml)	$T_{\text{máx}}$ (h)	$\text{AUC}_{\text{final}}$ ( $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ )	F (%)
Pregabalina	150	52,4	LYRICA	21,9 (1,9)	3,0 (1,2)	188 (12)	41 (9)
(3a)	75	22,4	LI	19,3 (2,4)	2,0 (1,4)	163 (25)	82(13)
(3a)	75	21,7	LS	13,5 (3,2)	3,2 (1,5)	137 (40)	70(16)
(3a)	75	22,3	LS1	7,2 (1,2)	8,0 (6,9)	104(16)	52(6)
(3a)	69	21,1	LS2	5,0 (0,3)	14,0 (3,5)	70 (1)	35 (9)

Abreviaturas: PG = pregabalina; DT = desviación típica;  $C_{\text{máx}}$  = concentración máxima alcanzada;  $T_{\text{máx}}$  = Tiempo para alcanzar la concentración máxima;  $\text{AUC}_{\text{final}}$  = área bajo la curva de concentración frente al tiempo desde el punto de tiempo cero hasta el último punto de tiempo con la concentración medible; F = % de biodisponibilidad (basado en la  $\text{AUC}_{\text{final}}$ ) con respecto a la  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  de pregabalina intravenosa a 8 mg/kg en el mismo mono.

La **Figura 9** muestra los perfiles de concentración-tiempo medios de la pregabalina en sangre tras la dosificación oral de las formulaciones en comprimidos de pregabalina o de hidrato de (3S)-{(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino. A modo comparativo, las concentraciones de pregabalina para la formulación de LYRICA y LS2 se normalizaron con respecto a 75 mg-eq de pregabalina.

### Ejemplo 15

#### Ensayos clínicos para evaluar la eficacia en el manejo del dolor perioperatorio

Basándose en los últimos ensayos clínicos realizados en pacientes sometidos a diversos procedimientos quirúrgicos tales como histerectomía abdominal total, histerectomía laparoscópica, cirugía laparoscópica principal y cirugía de fusión espinal, las dosis de pregabalina de 150 mg a 300 mg administradas de 1 a 2 horas antes de la cirugía fueron eficaces para reducir el dolor y reducir el uso de opioides (Reuben *et al.*, *Anesth Analg* 2006, 103(5), 1271-7; Reuben *et al.*, *J Bone and Joint Surgery* 2007, 89, 1343-58; Buvanendran *et al.*, *Anesthesiology* 2007, 107, 358-359; y Jokela, *Pain* 2008, 134, 106-112). Basándose en estos y en otros estudios, se espera que los valores de  $C_{\text{máx}}$  y  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  para las dosis eficaces de pregabalina para el manejo perioperatorio del dolor postquirúrgico agudo estén en el intervalo de 4,73 a 9,46  $\mu\text{g/ml}$  y de 33,2 a 66,3  $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ , respectivamente.

La eficacia en el tratamiento y el control del dolor puede evaluarse usando uno o más criterios de valoración que incluyen la escala visual analógica (VAS) para el dolor, la escala de intensidad del dolor, la escala visual analógica para la ansiedad, el consumo de opioides suplementario, la evaluación global del control del dolor del paciente, el deterioro cognitivo tras la cirugía y la amplitud del movimiento compuesto. La escala visual analógica (VAS) es una línea recta, representando el extremo izquierdo de la línea nada de dolor, y representando el extremo derecho de la línea el peor dolor.

La escala de puntuación de la intensidad del dolor es una de las varias herramientas de intensidad del dolor disponibles para calificar el dolor. La intensidad del dolor se puede medir en un formato numérico en el que se pide a los individuos que identifiquen cuánto dolor están teniendo seleccionando un número de 0 (sin dolor) a 10 (el peor dolor) de una escala numérica. En la escala VAS de la ansiedad, los pacientes valoran la ansiedad en una línea horizontal de izquierda a derecha, donde 0 = sin ansiedad y 100 = la peor ansiedad. El consumo de opioides suplementario refleja la cantidad de opioide adicional usada para controlar el dolor durante un período de tiempo especificado. En la evaluación global del control del dolor por parte de los pacientes, los pacientes responden a intervalos predeterminados tras la cirugía sobre cómo se sienten en relación con el control del dolor. En la evaluación global del control del dolor por parte de los médicos, el médico responde a intervalos predeterminados tras la cirugía sobre cómo se sienten en relación con el control del dolor en el paciente. El deterioro cognitivo se puede evaluar en un entorno postquirúrgico mediante el uso de la escala de puntuación del método de evaluación de la confusión (CAM), que se desarrolló como un instrumento de selección basado en los criterios del DSM-III-R para

los médicos no psiquiatras en entornos de alto riesgo. Las evaluaciones de la amplitud de movimiento se pueden usar para evaluar la capacidad de un paciente para flexionar y extender una determinada articulación, tal como la rodilla.

5 Se realiza un estudio multicéntrico, aleatorizado, con ocultación doble, controlado con placebo, de grupos paralelos de la eficacia analgésica postoperatoria y la seguridad de la dosificación preoperatoria de hidrato de (3S)-{(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino en pacientes sometidos a bunionectomía.

10 Se asignan los sujetos del estudio, de género masculino y femenino, aproximadamente 50 en cada grupo de tratamiento, al azar en un reparto equilibrado para recibir una sola dosis oral de hidrato de (3S)-{(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o placebo. Todos los pacientes reciben hidrato de (3S)-{(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o placebo aproximadamente 1 hora antes de la incisión quirúrgica y tienen acceso a analgesia controlada por el paciente (PCA) tal como morfina tras la cirugía.

15 Se determinan la intensidad del dolor informada por los pacientes en la escala VAS a las 2, 4, 6, 12 y 24 horas de la cirugía, la cantidad de opioide consumido durante las 24 horas posteriores a la cirugía, el tiempo hasta la primera solicitud de medicamentos para el dolor PCA durante el período de las 24 horas después de la operación y el nivel de sedación en momentos definidos tras la cirugía.

La eficacia se evalúa comparando los criterios de valoración en los pacientes que recibieron hidrato de (3S)-{(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino y placebo.

25 Se realiza un estudio de variación de la dosis multicéntrico, aleatorizado, con ocultación doble, controlado con placebo, de grupos paralelos para evaluar la eficacia analgésica postoperatoria y la seguridad de la administración perioperatoria de hidrato de (3S)-{(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino en pacientes sometidos a artroplastia total unilateral primaria de rodilla.

30 La noche previa a la cirugía, los pacientes son instruidos en el uso de la escala analógica visual de 100 mm para el dolor (VAS del dolor) y la ansiedad (VAS de la ansiedad). También durante la visita de esa tarde, se proporcionan instrucciones sobre el uso de un dispositivo de anestesia controlado por el paciente (PCA). Los pacientes se asignan al azar en uno de los 5 grupos de estudio. Placebo + morfina PCA IV o una de las 4 dosis de hidrato de (3S)-{(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino (por ejemplo, 150 mg, 300 mg, 600 mg o 900 mg, u otra u otras dosis apropiadas) + morfina PCA. La mañana de la cirugía, los pacientes reciben hidrato de (3S)-{(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino o placebo aproximadamente 1 hora antes de la incisión quirúrgica. Tras un período definido en la sala de recuperación, se facilita morfina PCA al paciente. Los pacientes reciben PCA con morfina a dosis de 2,5 mg con un cierre de 10 minutos durante 24 horas tras la operación. Se facilita Vicodin (7,5 mg de hidrocodona/500 g de acetaminofeno) 24 horas después de la cirugía para reemplazar la morfina PC, y los pacientes continúan con 300 mg de hidrato de (3S)-{(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino cada mañana durante los 5 días siguientes como pacientes ambulatorios. El control del dolor se evalúa durante la terapia física.

45 Se determinan la VAS para la intensidad del dolor a las 2, 4, 6, 12, 24 y 48 horas después de la cirugía, las puntuaciones categóricas de la intensidad del dolor por la mañana a las 48, 72, 96 y 120 horas de la cirugía e inmediatamente antes de la rehabilitación física programada, las cantidades de opioides IV (equivalentes de morfina) usadas tras la cirugía en 24 horas (período de tiempo de 24 horas), el tiempo necesario para el primer rescate con medicación para el dolor PCA durante el período con ocultación doble, la cantidad de medicación de rescate (Vicodin) y el nivel de sedación en los puntos de tiempo definidos tras la cirugía. El resultado del procedimiento quirúrgico se determina usando el criterio de valoración global de la función de la rodilla; el dolor con la amplitud de movimiento compuesto, las evaluaciones compuestas de la función de la rodilla.

### Ejemplo 16

#### 55 **Modelo animal para evaluar la eficacia en el tratamiento del dolor por osteoartritis**

Para evaluar la eficacia del hidrato de (3S)-{(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino en el tratamiento del dolor por osteoartritis, se puede usar el modelo de acetato de yodo monosódico con ratas para el dolor generado por la osteoartritis.

60 Se alojan ratas macho Sprague-Dawley con un peso de 220-230 gramos individualmente en jaulas de alambre situadas en salas sanitarias para animales con ventilación, temperatura controlada, humedad y ciclos de luz normales. Se suministra comida para roedores y agua a voluntad. Los animales se aclimatan durante al menos una semana antes de su uso.

65

Se induce artritis mediante una sola inyección intraarticular de acetato de yodo en la articulación de la rodilla de ratas anestesiadas. Se prepara una solución a 10 mg/ml de acetato de yodo monosódico usando solución salina inyectable como vehículo. Tras la anestesia apropiada, se coloca cada rata de espaldas con la pata izquierda flexionada 90 grados por la rodilla. Se palpa el ligamento rotuliano por debajo de la rótula y se aplica la inyección en esta región. Cada rata recibe 0,025 ml de inyección intraarticular en la rodilla izquierda. Tras la inyección de acetato de yodo, se tratan las ratas por vía oral con vehículo o composición de ensayo, por ejemplo, hidrato de (3S)-{(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino y un agonista de opioides tal como tramadol, tapentadol u oxicodona, en vehículo durante 3 semanas u otro período de tiempo apropiado. A la finalización del estudio, se desarticula la rodilla izquierda de los animales sacrificados y se fotografía la meseta tibial. Se evalúa la gravedad de los daños en las imágenes.

La respuesta hiperalgésica puede evaluarse usando el modelo de Hargreaves. El primer día del estudio, se aclimata cada animal al equipo de ensayo y se determina la hiperalgnesia térmica a través de un dispositivo plantar de Hargreaves (fuente térmica radiante infrarroja) para establecer los valores iniciales de la latencia de la retirada de la pata (PWL). Los valores de PWL iniciales se calculan como la media de 2 valores previos a la dosis. Se mantienen los animales en ayunas durante la noche previa a la dosificación. Al día siguiente, los animales reciben por vía oral vehículo o composición de ensayo. Treinta minutos después de la dosificación, se anestesia cada animal y recibe una inyección intraplantar de 0,1 ml de una solución al 1,2 % (p/v) de carragenina Viscarin GP 109, y se devuelve a su jaula para que se recupere. Cuatro horas después de la inyección, se evalúa la extremidad trasera izquierda de cada rata para determinar la hiperalgnesia térmica. Se colocan los animales en el dispositivo plantar de Hargreaves una vez más para determinar la respuesta al estímulo térmico como el tiempo hasta la retirada de la pata.

La evaluación de la alodinia punteada se realiza mediante la aplicación de filamentos de von Frey en orden ascendente de fuerza en la superficie plantar de las patas traseras. La alodinia dinámica se evalúa acariciando ligeramente la superficie plantar de la pata trasera con un bastoncillo de algodón. Los umbrales de retirada de la pata (PWT) en respuesta a los filamentos de von Frey y las latencias de retirada en respuesta a los estímulos con el bastoncillo de algodón se evalúan en el mismo grupo de animales con inyección intraarticular tras diversos días.

El efecto del daño articular sobre la distribución del peso a través de la rodilla derecha (con artritis) e izquierda (sin tratar) se evalúa a través de un dispositivo de ensayo de la incapacitación, que mide la distribución del peso en las dos patas traseras.

Para determinar los efectos inhibidores de la composición de ensayo y del agonista de opioides sobre la alodinia punteada y el déficit de soporte de peso, se administran los compuestos 14 días (o durante otro período de tiempo adecuado) tras la inyección intraarticular, habiéndose establecido el PWT basal estable y los déficit de carga de peso antes de la administración del fármaco. Los animales reciben (en días separados) bien vehículo o compuesto/s de ensayo, y se evalúan los cambios desde el inicio durante un máximo de 3 horas u otro período de tiempo adecuado.

#### **Ejemplo 17**

##### **Modelo animal para la evaluación de la eficacia en el tratamiento del dolor muscular**

Se usan ratas Sprague-Dawley macho adultas de 250-300 g de peso. Para inducir el dolor muscular, se inyecta bilateralmente TNF recombinante de rata diluido en NaCl al 0,9 % a una concentración de 1 µg en 50 µl bien en el músculo gastrocnemio o el músculo bíceps braquial. El curso temporal de la hiperalgnesia inducida por el TNF se determina en experimentos piloto. Tras la inyección en el gastrocnemio, la hiperalgnesia a la presión es máxima tras aproximadamente 18 horas. Tras la inyección de 1 µg de TNF en el bíceps braquial, la reducción de la fuerza de agarre es máxima a aproximadamente 6 h.

Se miden con un algesímetro los umbrales de retirada mecánica a la presión muscular. Se deja que las ratas avancen lentamente en un calcetín, lo que les ayuda a relajarse. Se colocan las extremidades posteriores de modo que se pueda aplicar una presión creciente en el músculo gastrocnemio (máximo de 250 g). Se registra la presión necesaria para provocar la retirada. Ambas patas traseras se ensayan diez veces (intervalo entre estímulos de > 30 s) y se calculan las medias de todos los umbrales de retirada para cada rata.

Se ensaya la fuerza de agarre de las extremidades delanteras con medidores digitales de la fuerza de agarre. Se coloca una rata para que agarre la rejilla con las extremidades delanteras y se tira suavemente de modo que se pueda registrar la fuerza de agarre. Se calculan las medias de diez ensayos. Se supone que hay hiperalgnesia si las medias de los ensayos antes y después de la inyección de TNF son significativamente diferentes y si la diferencia con el valor inicial es de al menos 1 g para el umbral de retirada a la presión y de al menos 0,5 g para la fuerza de agarre.

Las ratas se someten a pruebas de comportamiento en tres días consecutivos antes de las inyecciones de TNF para acostumbrar a los animales al procedimiento de ensayo. Los valores obtenidos en el tercer día se usan como los valores iniciales. Entonces, grupos separados de ratas bien reciben por inyección TNF bilateralmente en el M.

gastrocnemio y se ensaya la hiperalgesia a la presión 18 h más tarde, o reciben por inyección TNF bilateralmente en el M. bíceps braquial y se ensaya la fuerza de agarre de las extremidades anteriores 6 h más tarde. Entonces, se administra hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino, y se repiten las pruebas de comportamiento en intervalos de tiempo adecuados tras la administración.

5 Se hace un seguimiento del comportamiento general de todas las ratas tras la administración del fármaco. Se observan la ataxia por sedación, u otras anomalías de la marcha, la interacción con otros animales y el comportamiento de alimentación.

#### 10 Ejemplo comparativo 1

##### **Cristalización de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio en disolventes no acuosos**

15 Se disolvió (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio (**3**) (500 mg) en 2 ml de acetona, y luego se añadió hexano (9 ml) como antidisolvente. Se calentó la suspensión hasta 40 °C para formar una solución clara. Se enfrió la solución hasta la temperatura ambiente y se dejó reposar durante la noche para permitir la cristalización. Se filtró el producto y se secó en un desecador de vacío, proporcionando (**3**) (338 mg, recuperación del 67 %) en forma de un sólido cristalino blanco, p.f. 103,3-117,0 °C. En la **Figura 3**, se muestra un difractograma de rayos X de polvo de (**3**) preparado de acuerdo con dicho método, obtenido como se describe en el

20 Ejemplo 10, y se caracteriza como un anhidrato mesofásico.

##### **En THF-hexano:**

25 Se disolvió (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio (**3**) (200 mg) en 1 ml de THF para formar una solución clara, y luego se añadió hexano (9 ml) como antidisolvente para formar una suspensión. Se calentó la suspensión hasta 45 °C, dando una solución clara. Se enfrió primero la solución hasta la temperatura ambiente y luego a 4 °C para permitir que se formaran los cristales. Se filtró el producto y se secó en un desecador de vacío, proporcionando (**3**) (78 mg, recuperación del 39 %) en forma de un sólido cristalino blanco, p.f. 95,5-113,7 °C. Un difractograma de rayos X de polvo de (**3**) preparado de acuerdo con dicho método, obtenido

30 como se describe en el Ejemplo 10, resultó ser similar al de la **Figura 3**, y se caracteriza como un anhidrato mesofásico.

35 Por último, cabe señalar que hay formas alternativas de ejecución de las realizaciones desveladas en el presente documento. Por consiguiente, las presentes realizaciones se han de considerar ilustrativas y no restrictivas.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. El compuesto de hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino, que presenta ángulos de dispersión característicos ( $2\theta$ ) al menos a  $5,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $7,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$  en un difractograma de rayos X de polvo medido usando radiación de Cu-K $\alpha$ .
- 10 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que presenta ángulos de dispersión característicos ( $2\theta$ ) al menos a  $5,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $7,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $15,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,4^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $25,0^\circ \pm 0,2^\circ$  en un difractograma de rayos X de polvo medido usando radiación de Cu-K $\alpha$ .
- 15 3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, que comprende 1,6 moles de agua por mol de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio.
- 20 4. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, que comprende del 2,9 % en peso de agua al 4,5 % en peso de agua.
- 25 5. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, que presenta un intervalo de puntos de fusión de 107 °C a 111 °C.
- 30 6. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde el compuesto es monohidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino.
- 35 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 40 8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la composición farmacéutica es una formulación de dosificación oral de liberación sostenida.
- 45 9. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 7 u 8, que comprende además un agente seleccionado entre un agonista de opioides, un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina y un inhibidor selectivo de la recaptación de la noradrenalina.
- 50 10. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 7 u 8, que comprende además un agonista de opioides.
- 55 11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el agonista de opioides se selecciona entre tramadol, tapentadol y oxicodona.
- 60 12. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 10 u 11, en la que la proporción de la cantidad del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 con respecto a la cantidad del agonista de opioides en la composición farmacéutica es de 1: 4 a 4:1.
- 65 13. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 10 u 11, en donde la composición farmacéutica es una formulación de dosificación oral de liberación sostenida, y en donde la formulación de dosificación oral de liberación sostenida comprende: de 50 mg a 1.200 mg del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; y de 10 mg a 400 mg del agonista de opioides.
- 70 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para tratar el cuerpo humano o animal mediante terapia.
- 75 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para el tratamiento de un trastorno del movimiento, un trastorno gastrointestinal, un trastorno sicótico, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, un trastorno del sueño, un trastorno pulmonar, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad inflamatoria, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor crónico, migraña, sofocos, síncope, incontinencia urinaria, síndrome de abstinencia del etanol o eyaculación precoz.
- 80 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para manejar el dolor crónico, en donde dicho manejo del dolor crónico comprende administrar dicho compuesto y un agente seleccionado entre un agonista de opioides, un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina y un inhibidor selectivo de la recaptación de la noradrenalina.
- 85 17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el agente es un agonista de opioides.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el agonista de opioides se selecciona entre tramadol, tapentadol y oxycodona.
- 5 19. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento un trastorno del movimiento, un trastorno gastrointestinal, un trastorno sicótico, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, un trastorno del sueño, un trastorno pulmonar, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad inflamatoria, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor crónico, migraña, sofocos, síncope, incontinencia urinaria, síndrome de abstinencia del etanol o eyaculación precoz.
- 10 20. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la fabricación de un medicamento para manejar el dolor crónico, en donde dicho manejo del dolor crónico comprende administrar dicho medicamento y un agente seleccionado entre un agonista de opioides, un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina y un inhibidor selectivo de la recaptación de la noradrenalina.
- 15 21. Uso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que el agente es un agonista de opioides.
22. Uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que el agonista de opioides se selecciona entre tramadol, tapentadol y oxycodona.
- 20 23. Un kit que comprende una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 e instrucciones para administrar la composición farmacéutica a un paciente que la necesita para tratar un trastorno del movimiento, un trastorno gastrointestinal, un trastorno sicótico, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, un trastorno del sueño, un trastorno pulmonar, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad inflamatoria, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor crónico, migraña, sofocos, síncope, incontinencia urinaria, síndrome de abstinencia del etanol o eyaculación precoz.
- 25 24. Un kit que comprende una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10 e instrucciones para administrar la composición farmacéutica a un paciente que la necesita para manejar el dolor crónico.
- 30 25. Un método de preparación de un compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se prepara por etapas, que comprende:
- 35 proporcionar una primera solución que comprende (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio y un disolvente alcohólico;
- añadir agua desionizada a la primera solución para proporcionar una mezcla;
- ajustar la temperatura de la mezcla para proporcionar una segunda solución; y
- ajustar la temperatura de la segunda solución para proporcionar hidrato de (3S)-{[(1R)-isobutanoiloxietoxi]carbonilaminometil}-5-metil-hexanoato de calcio cristalino.
- 40 26. Un método de acuerdo con la reivindicación 25, en el que el disolvente alcohólico se selecciona entre etanol e isopropanol.

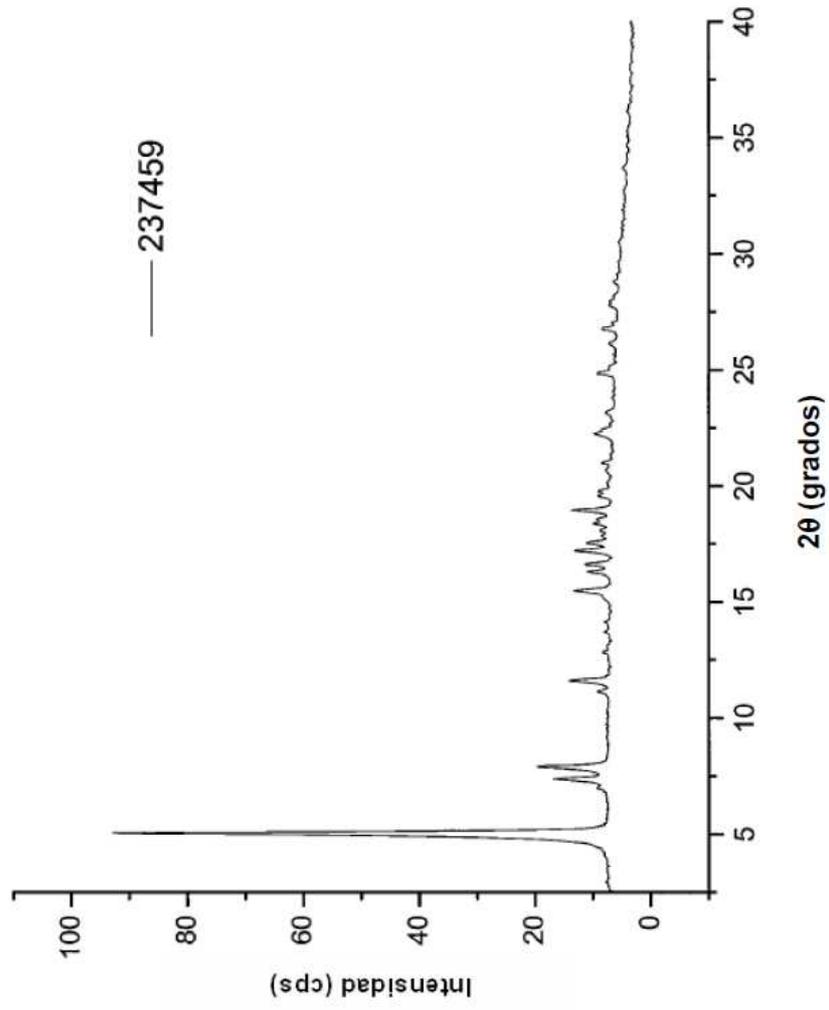


Figura 1

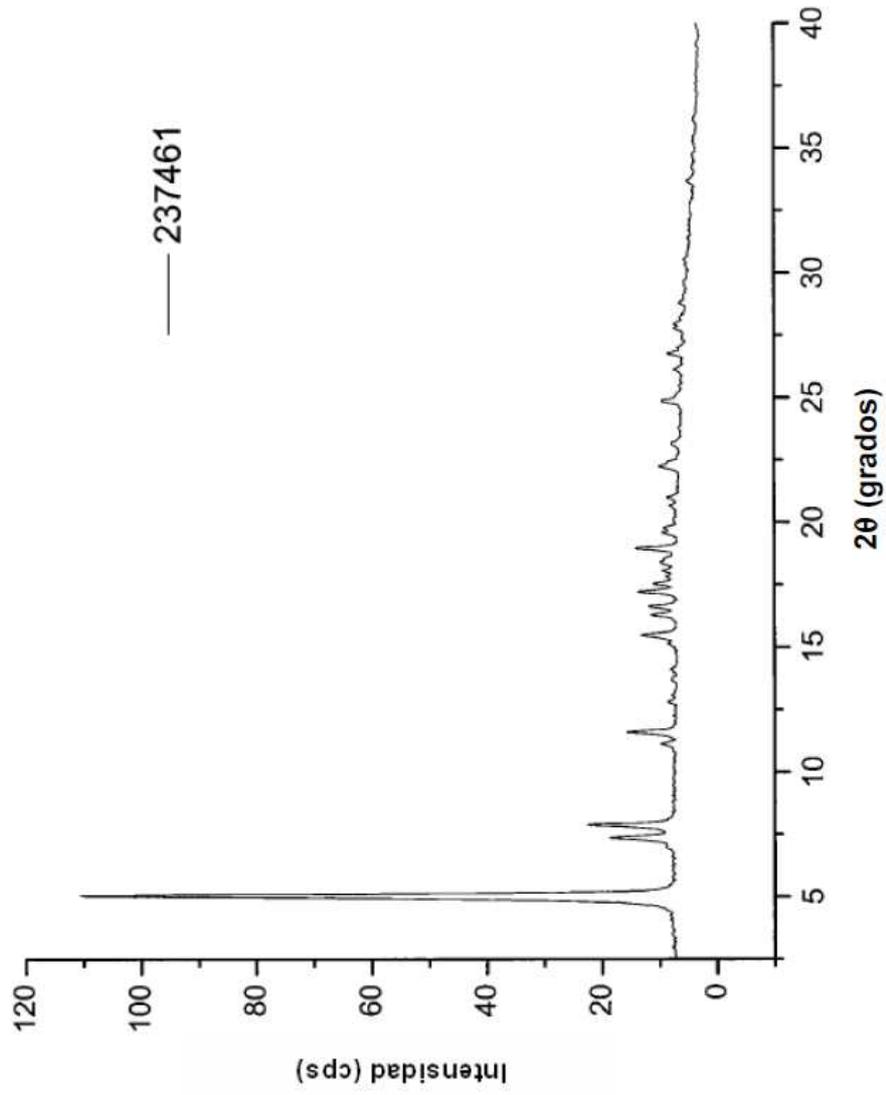


Figura 2

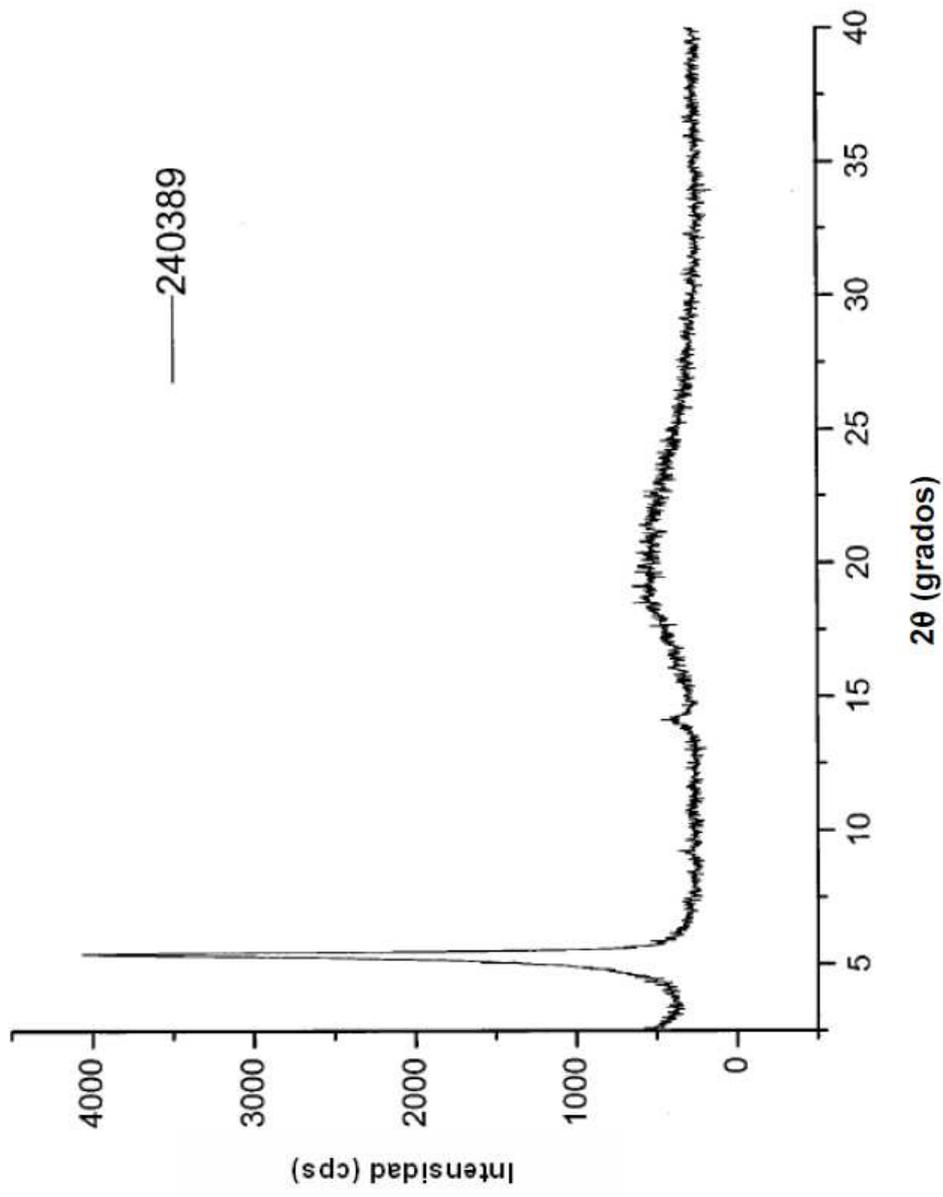


Figura 3

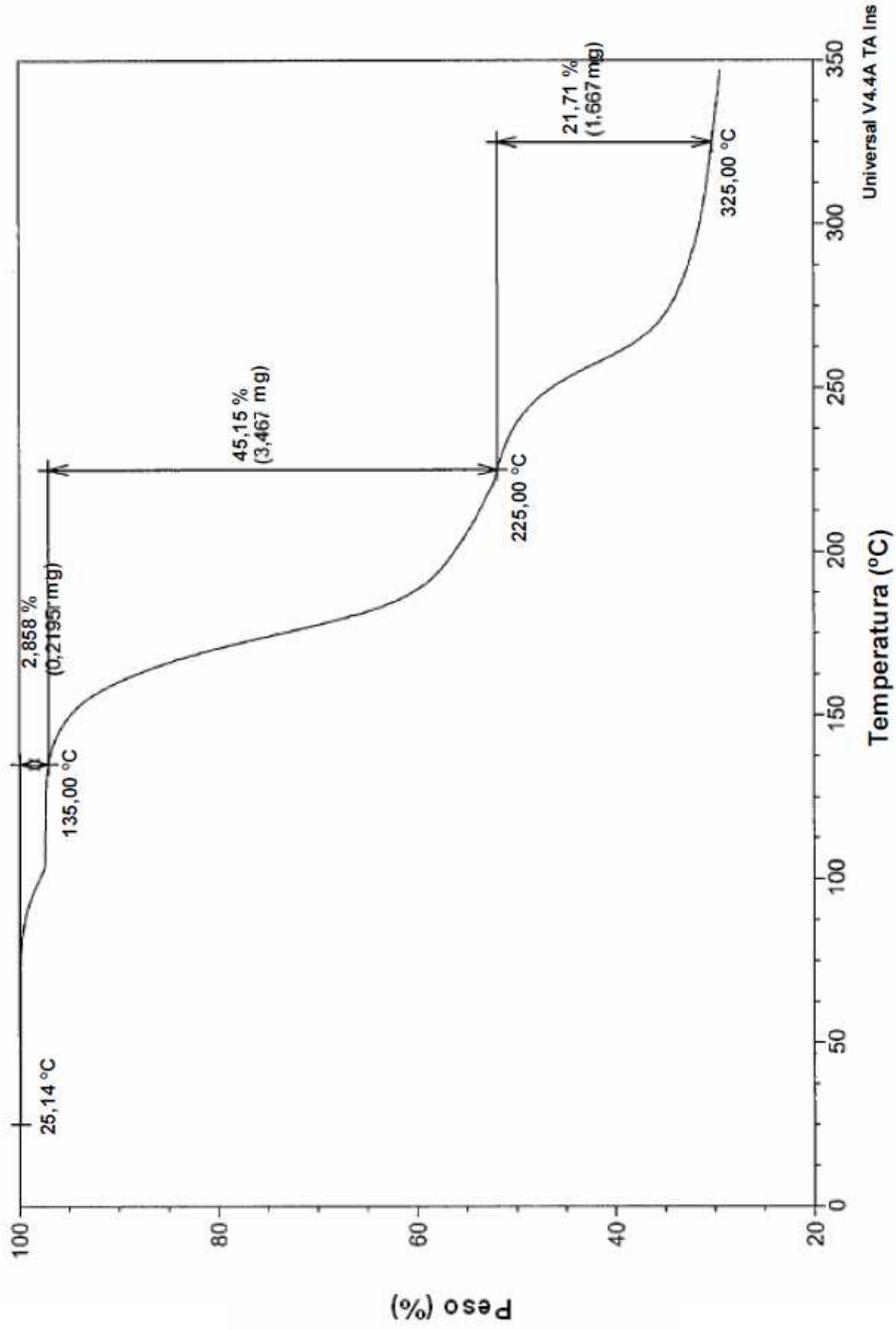


Figura 4

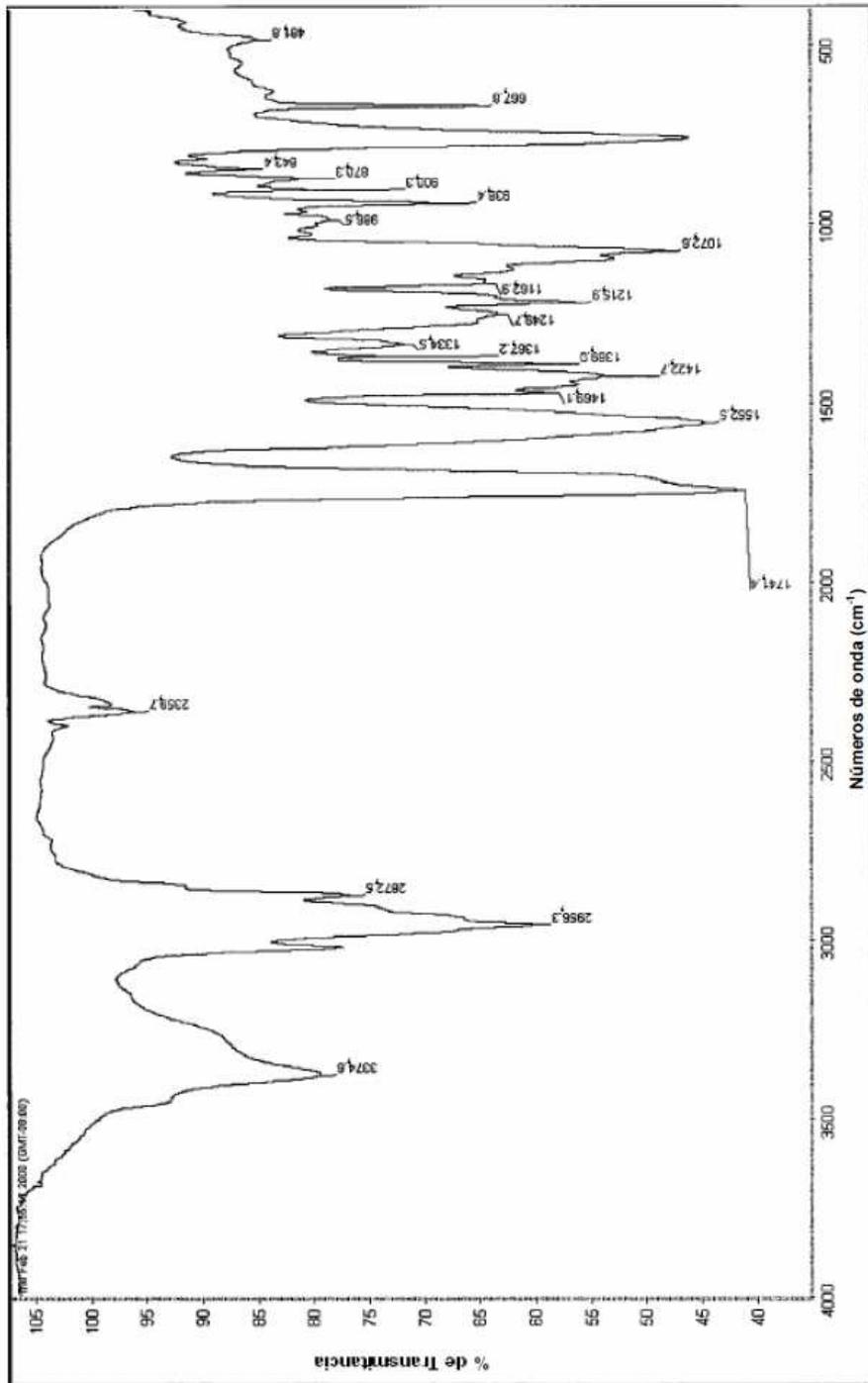
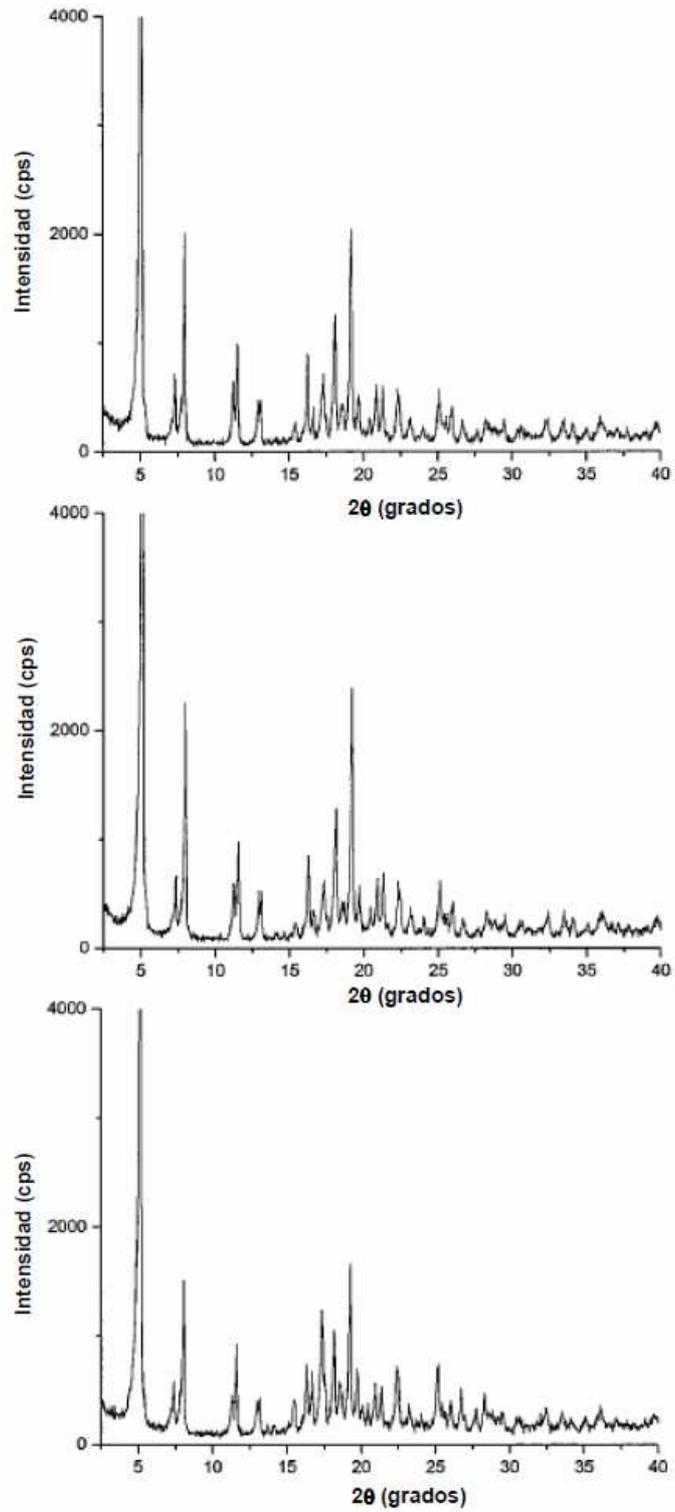


Figura 5



**Figura 6**

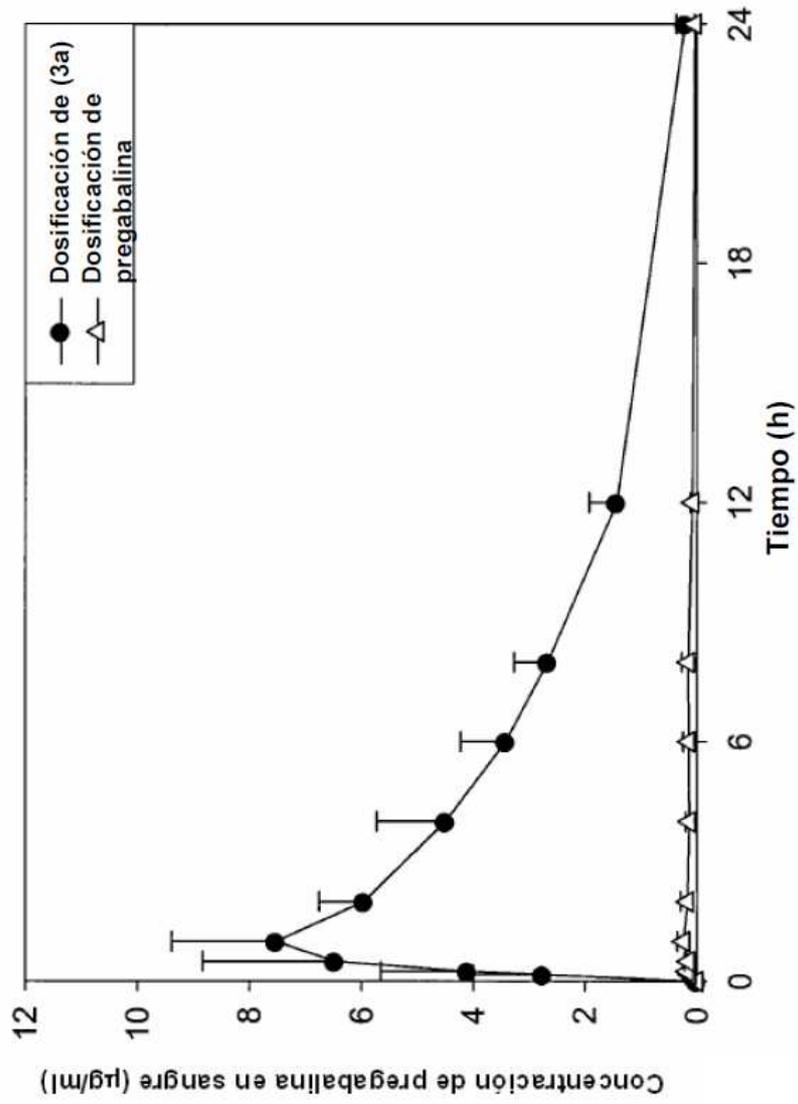


Figura 7

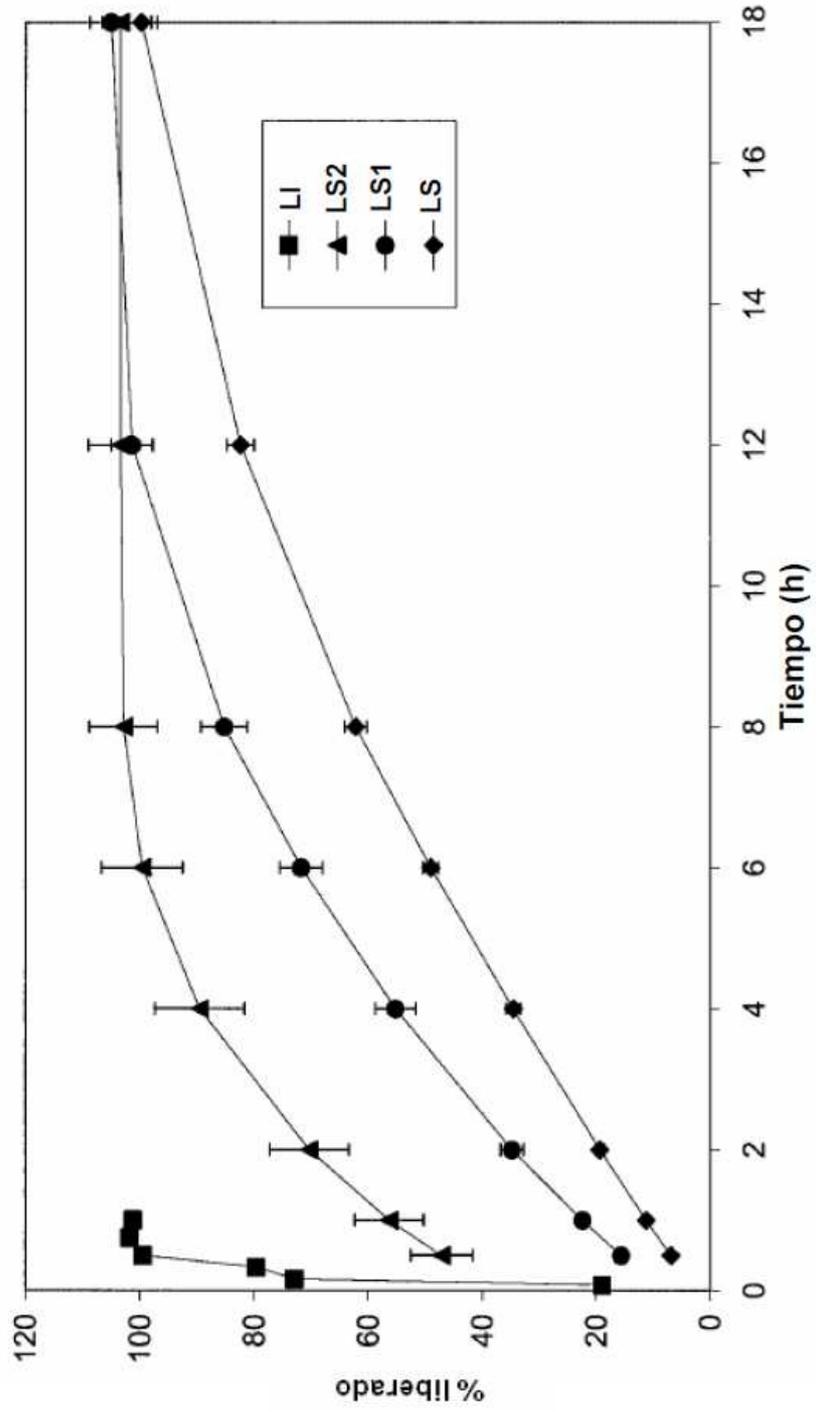


Figura 8

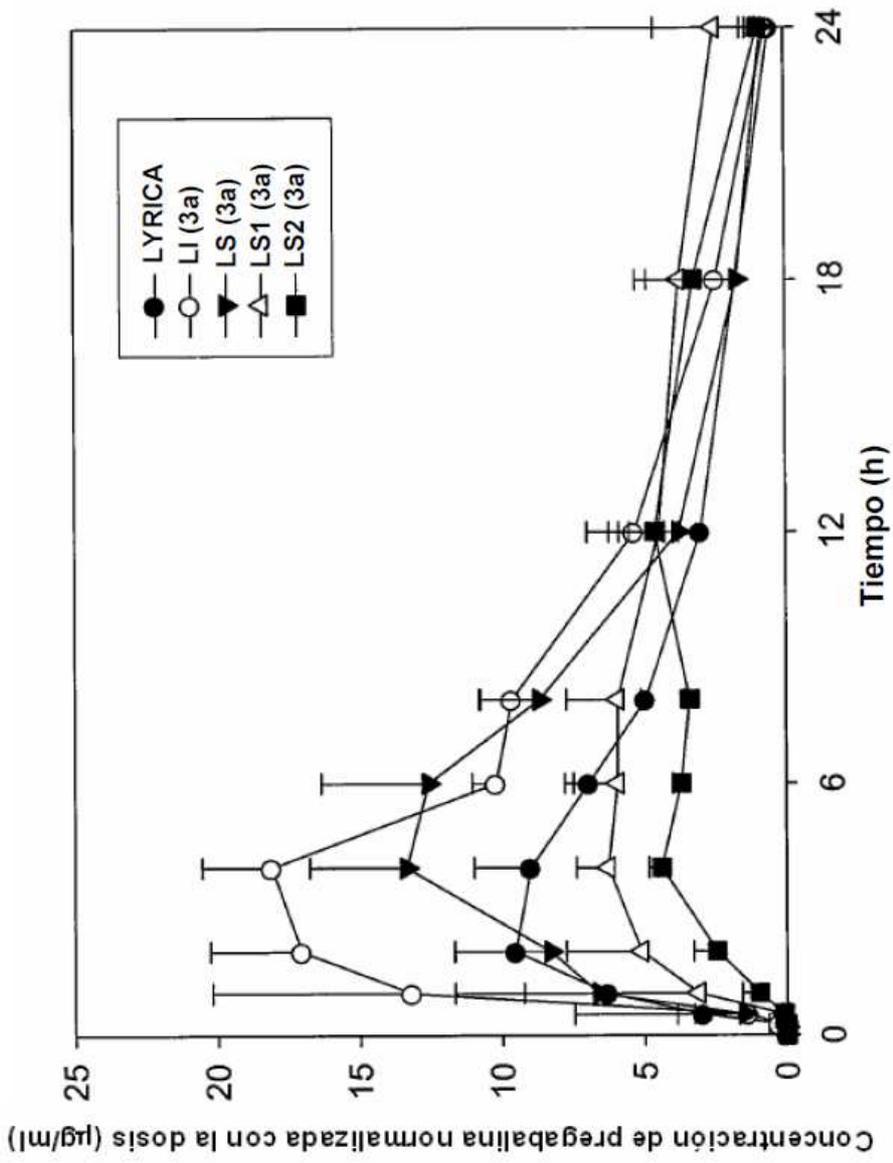


Figura 9