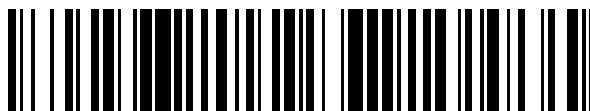


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 644 698**

51) Int. Cl.:

A61J 3/02 (2006.01)
A61J 3/10 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.06.2014 PCT/IB2014/062136**
 87) Fecha y número de publicación internacional: **18.12.2014 WO14199316**
 96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2014 E 14741382 (7)**
 97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 3007682**

54) Título: **Formulación de liberación modificada**

30) Prioridad:

12.06.2013 US 201361834104 P

45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.11.2017

73) Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72) Inventor/es:

**GALLI, BRUNO;
THOMA, HUBERT;
GRANDEURY, ARNAUD;
SPICKERMANN, DIRK;
PUTZBACH, KARSTEN;
MOLL, KLAUS-PETER;
UFER, MIKE;
GLANTZMANN, JEAN-MARIE y
MUELLER-ZSIGMONDY, MARTIN**

74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 644 698 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

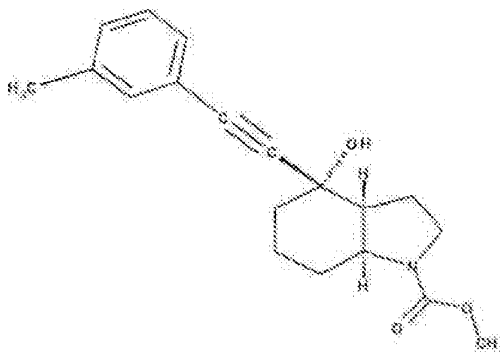
DESCRIPCIÓN

Formulación de liberación modificada

Antecedentes de la invención

5 El principio activo AFQ056 es un antagonista no competitivo selectivo de subtipo en el receptor metabotrópico de glutamato 5 (mGluR5). El glutamato es el principal neurotransmisor excitador en el sistema nervioso y como tal está implicado en una diversidad de funciones fisiológicas y fisiopatológicas. Se ha demostrado que la transmisión glutamatérgica excesiva desempeña un papel tanto en trastornos del movimiento como en trastornos psiquiátricos y el uso farmacológico de los antagonistas del receptor de glutamato ha demostrado eficacia en estas indicaciones.

10 El nombre químico sistémico para AFQ056 es éster metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-Octahidro-4-hidroxi-4-[(3-metilfenil)etnil]-1H-indol-1-carboxílico y también se conoce como éster metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hidroxi-4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico. AFQ056 tiene la fórmula molecular $C_{19}H_{23}NO_3$ y la siguiente fórmula estructural:



15 El principio activo AFQ056 es un polvo de blanco a prácticamente blanco, que es difícilmente hidrosoluble pero soluble en disolventes orgánicos (el coeficiente de distribución es $\text{Log } P = 4,7$). AFQ056 es una molécula quiral con 3 átomos de carbono asimétricos y tiene un punto de fusión de aproximadamente 115 °C. Se ha identificado un único polimorfo.

20 El documento WO 03/047581 describe la preparación de AFQ056 y su uso como producto farmacéutico, especialmente en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso incluyendo la enfermedad de Parkinson. La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno degenerativo del movimiento que afecta a aproximadamente 100-250 casos por cada 100.000 personas. El tratamiento con L-dopa, un precursor de la dopamina, constituye el pilar y el tratamiento de referencia en el tratamiento de la EP. Uno de los principales problemas asociados al tratamiento con L-dopa a largo plazo es el desarrollo de complicaciones motoras inducidas por L-dopa tales como discinesias (DIL).

25 El AFQ056 se ha formulado anteriormente en forma de una cápsula de gelatina dura y en forma de un polvo para la suspensión oral, ambos con propiedades de liberación inmediata (LI). Los resultados en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con demuestran una reducción de las discinesias inducidas por L-dopa sin inducir ningún empeoramiento clínico o estadísticamente significativo de los síntomas motores parkinsonianos subyacentes. Los acontecimientos adversos más frecuentes observados en los pacientes son en el sistema nervioso y los órganos del sistema psiquiátrico, incluyendo mareos, discinesia, náuseas, fatiga y alucinaciones. Los resultados también
30 revelaron que una proporción significativa de pacientes con consiguieron ni mantuvieron la dosis objetivo durante todo el estudio, presumiblemente debido a problemas de tolerabilidad tales como mareos. La formulación de LI utilizada en estos estudios requería la dosificación dos veces al día.

35 Las ventajas de las formulaciones de liberación modificada son los niveles en plasma sanguíneo prolongados de fármaco en comparación con una formulación de liberación inmediata. Las formulaciones de liberación modificada contienen generalmente más fármaco que la dosis única administrada en una forma de dosificación de liberación inmediata. Si la formulación libera el fármaco a una velocidad que es más rápida que la velocidad de liberación controlada prevista (con frecuencia denominado descarga de la dosis), existe el riesgo de una sobredosis con posibles consecuencias graves para el paciente.

40 Puede producirse una preocupación de seguridad adicional cuando el fármaco puede interactuar con alcohol (etanol) y conducir a cambios en el patrón farmacocinético. Las formulaciones orales con frecuencia se toman con una bebida habitualmente disponible, tales como agua, bebidas carbonatadas, etc. o de vez en cuando con una bebida que contiene alcohol (que contiene etanol). La descarga de la dosis debe evitarse también cuando el paciente consume bebidas alcohólicas horas después de la ingestión de la formulación de liberación modificada. La descarga

de la dosis debe evitarse también cuando los pacientes desean abusar de un fármaco debido a sus efectos secundarios inherentes, como alucinaciones etc.

El documento US 2003/0118641 se refiere a formulaciones de opioides de liberación sostenida resistentes al abuso usando una resina de intercambio iónico. El documento WO 2008/086804 describe la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden poliglicoles que reducen el riesgo de descarga de la dosis inducida por el alcohol y que reducen el riesgo de abuso de fármacos. El documento US 2008/0085305 se refiere a formulaciones de liberación sostenida robustas basadas en gomas hidrófilas que resisten la descarga de la dosis cuando se ingieren con alcohol. Roberts et al. (*Int. Journal of Pharmaceutics* 2007, 332, p. 31-37) describen la influencia del etanol sobre una forma de dosificación oral que comprende matrices de hipromelosa y aspirina. Según el conocimiento de los inventores no se ha desarrollado ninguna formulación de liberación modificada que tenga en cuenta las especificidades de AFQ056 y que al mismo tiempo elimine el riesgo de descarga de la dosis inducida por el alcohol después de la coingestión.

Por tanto, existe una necesidad de una formulación de liberación modificada segura, preferentemente una dosis de una vez al día, con una relación $C_{máx}/ABC$ reducida relevante para la tolerabilidad, la eficacia y el cumplimiento, permitiendo de este modo que se traten más pacientes con dosis clínicamente eficaces de AFQ056. Además, existe una necesidad de una formulación farmacéutica que prevenga el abuso de fármacos, en particular con respecto a un consumo concomitante de bebidas alcohólicas.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona medicamentos que comprenden AFQ056 que tienen propiedades de liberación modificada del principio activo. En una realización de la invención, se proporciona una formulación de liberación modificada que comprende éster metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hidroxi-4m-toliletiniloctahidro-indol-1-carboxílico en forma de base libre y un agente de liberación modificada, preferentemente hidroxipropil metilcelulosa (también conocida como hipromelosa), junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización de la invención, se proporciona una formulación de liberación modificada que comprende éster metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hidroxi-4m-toliletiniloctahidro-indol-1-carboxílico en forma de base libre como principio farmacéutico activo y un agente de liberación modificada, preferentemente hidroxipropil metilcelulosa, de manera que el principio farmacéutico activo se libera de la formulación de una manera controlada durante un período de 6 horas o durante un período de 7 horas, de modo que al menos el 80 % del principio farmacéutico activo se ha liberado al final de este período.

Los medicamentos en forma de formulaciones de liberación modificada de la presente invención liberan AFQ056 en un intervalo de aproximadamente el 14 % a aproximadamente el 20 % después de 60 minutos; de aproximadamente el 51 % a aproximadamente el 61 % después de 180 minutos; de aproximadamente el 67 % a aproximadamente el 77 % después de 240 minutos; de aproximadamente el 90 % a aproximadamente el 95 % después de 360 minutos; y de aproximadamente el 95 % a aproximadamente el 99 % después de 420 minutos.

En otra realización de la invención, se proporciona una formulación de liberación modificada que comprende éster metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hidroxi-4m-toliletiniloctahidro-indol-1-carboxílico en forma de base libre que presenta una velocidad de liberación similar o reducida en el medio que contiene etanol en comparación con un medio puramente acuoso.

El principio activo tiene una distribución de tamaño de partícula de $x_{10} \leq 50 \mu\text{m}$, $x_{50} \leq 100 \mu\text{m}$ y $x_{90} \leq 200 \mu\text{m}$.

En una realización de la invención, los productos farmacéuticos de la presente invención son formas de dosificación unitarias individuales con AFQ056 presente en una cantidad de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg. En una realización preferida, AFQ056 está presente en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg, más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 75 a 150 mg, más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 100 mg.

En otra realización, la composición farmacéutica comprende un recubrimiento.

En una realización adicional se proporciona una forma de dosificación unitaria individual que comprende de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de AFQ056, de aproximadamente 69 mg a aproximadamente 135 mg de hipromelosa (de tipo 2208 caracterizado por viscosidades de entre aproximadamente 80 a aproximadamente 120 cP (al 2 % en agua a 20 °C)) de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 160 mg de monohidrato de lactosa, de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 38 mg de glicolato de sodio de almidón, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4,5 mg de estearato de magnesio y de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2,2 mg de dióxido de silicio coloidal.

En otra realización, el medicamento es una composición farmacéutica que comprende éster metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hidroxi-4m-toliletiniloctahidro-indol-1-carboxílico en forma de una forma de dosificación unitaria individual que comprende más o menos de 100 mg de AFQ056 comprimido en comprimidos redondos con un diámetro de aproximadamente 8 mm. En otra realización más, el medicamento que comprende AFQ056 está en forma de una forma de dosificación unitaria individual que comprende más de 100 mg de AFQ056 comprimido en comprimidos redondos con un diámetro de aproximadamente 11 mm.

En otra realización de la invención, se proporciona un proceso para la producción de una composición que comprende AFQ056 y que tiene propiedades de liberación modificada. El proceso comprende

- (i) mezclar AFQ056 con carga, aglutinante y disgregante en un granulador de alta cizalla
- (ii) añadir agua purificada con mezcla
- (iii) amasar la mezcla en un granulador de alta cizalla
- (iv) hacer pasar el granulado a través de un tamiz usando un molino de cribado
- (v) secar el granulado en un secador de lecho fluido
- (vi) mezclar el granulado seco con un agente de liberación modificada, una carga y una sustancia de deslizamiento en un mezclador de difusión seguido de la tamización y la mezcla consecutivas
- (vii) tamizar un lubricante y añadir a la mezcla de la etapa (vi)
- (viii) mezcla final de la mezcla de la etapa (vii) en un mezclador de difusión.
- (ix) formar la composición.

En otra realización de la invención, se proporciona el uso de una formulación de liberación modificada en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la discinesia inducida por L-dopa de la enfermedad de Parkinson, el síndrome de X frágil (síndrome de Martin-Bell), la discinesia en el síndrome de X frágil, los trastornos obsesivos compulsivos, el autismo, la cistitis, y para el tratamiento, la prevención o el retraso de la progresión de procesos degenerativos agudos, traumáticos y crónicos del sistema nervioso, tales como la enfermedad de Parkinson, la demencia senil, la enfermedad de Alzheimer, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple, enfermedades tales como la esquizofrenia y la ansiedad, la depresión, el dolor, el picor y el abuso de fármacos tal como los trastornos por el abuso de alcohol y nicotina y el uso de cocaína.

También se proporciona un método de tratamiento de un paciente con enfermedad de Parkinson y que presenta discinesia inducida por L-dopa, mediante la administración de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

En otra realización, se proporciona un método de tratamiento de un paciente con enfermedad de Parkinson y que presenta discinesia inducida por L-dopa, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz del medicamento que comprende AFQ056 con un perfil de liberación modificada de $C_{m\acute{a}x}/ABC$ de aproximadamente 0,08 a aproximadamente 0,18 y un $T_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 6 horas.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra los perfiles de disolución y la correlación in vivo - in vitro (CIVIV) de dos formulaciones de liberación modificada y de una formulación para una cápsula (forma de liberación inmediata 50 mg). Los perfiles calculados están en línea con las concentraciones plasmáticas humanas medidas. La Figura 1 muestra la validez del modelo de predicción utilizado. Los perfiles in vitro medidos junto con el modelo (no mostrado) permiten predecir los perfiles humanos derivados de los datos de disolución de la formulación de liberación modificada y de liberación inmediata in-vitro.

La Figura 2 representa gráficamente la solubilidad de AFQ056 a 37 °C en diferentes medios acuosos. La Figura 2 muestra que el aumento de los niveles de etanol en la solución acuosa pura conduce a un aumento constante de la solubilidad de AFQ056. Hasta la cantidad de aproximadamente el 20 % de etanol en las soluciones, el LDAO (N-óxido de laurildimetilamina) en solución acuosa y la solución de agua-etanol muestran un patrón de solubilidad de AFQ056 diferente. En presencia de aproximadamente el 40 % de etanol en las soluciones, tanto el LDAO en solución acuosa como la solución de agua-etanol muestran una solubilidad similar para AFQ056.

La Figura 3 muestra la velocidad de disolución de la forma de liberación modificada. Todas las concentraciones de dosificación de liberación modificadas muestran sistemáticamente una velocidad de disolución inferior en presencia de etanol al 20 %.

La Figura 4 representa gráficamente las velocidades de disolución de la forma de liberación modificada y de la forma de liberación inmediata en presencia de etanol, esta última muestra sistemáticamente una tendencia a la tasa de disolución más rápida en presencia de etanol al 20 % y al 40 % que se espera a partir de la solubilidad a las concentraciones etanólicas respectivas.

La Figura 5 muestra el perfil de disolución de la forma de liberación inmediata (cápsula) que comprende 50 mg de AFQ056. Después de unos 30 minutos en el LDAO al 0,5 % en solución acuosa que contiene etanol al 40 %, se consigue una disolución del 100 %. La Figura 5 muestra también que en la simulación de parámetros farmacocinéticos humanos (simulación de farmacocinética humana aplicando el modelo de correlación in-vitro in-vivo) el valor de $T_{m\acute{a}x}$ en la solución que contiene etanol se consigue más rápido y la $C_{m\acute{a}x}$ y el $ABC_{48 h}$ son los

dos mayores en comparación con las concentraciones plasmáticas observadas en el estudio X2101.

La Figura 6 representa gráficamente el perfil de disolución de la forma de liberación inmediata (cápsula) que comprende 400 mg de AFQ. Después de unos 30 minutos en el LDAO en solución acuosa que contiene etanol al 40 %, se consigue una disolución de casi el 100 %. En la simulación de parámetros farmacocinéticos humanos (simulación de farmacocinética humana aplicando el modelo de correlación in-vitro in-vivo) el valor de T_{máx} en la solución que contiene etanol se consigue más rápido y la C_{máx} y el ABC_{48 h} son los dos mayores en comparación con las concentraciones plasmáticas observadas en el estudio X2101.

La Figura 7 representa gráficamente el perfil de disolución de la forma de liberación modificada que comprende 200 mg de AFQ056. Después de 8 horas en el LDAO en solución acuosa que contiene etanol al 40 %, se observó una disolución de menos del 80 %. En la simulación de parámetros farmacocinéticos humanos (simulación de farmacocinética humana aplicando el modelo de correlación in-vitro in-vivo) el valor de T_{máx} en la solución que contiene etanol es casi idéntico y la C_{máx} y el ABC_{48 h} son los dos casi iguales a las concentraciones plasmáticas observadas en el estudio X2101.

La Figura 8 proporciona un perfil de disolución comparativo de comprimidos de AFQ056 recubiertos con película de liberación modificada estudiados en un experimento en seres humanos. Se muestra que los comprimidos de liberación modificada liberan el principio farmacéutico activo de una manera controlada casi linealmente durante varias horas. Al final de un período de 6 horas o al final de un período de 7 horas, al menos el 80 % del principio farmacéutico activo se ha liberado.

La Figura 9 representa gráficamente los perfiles de concentración plasmática media (DT)-tiempo de las formas de liberación modificada en comparación con una forma de liberación inmediata en cápsula, en condiciones de ayuno y de alimentación.

La Figura 10 representa gráficamente el perfil de concentración plasmática media (DT)-tiempo de una formulación de liberación modificada B seleccionada en condiciones de ayuno frente a de alimentación.

La Figura 11 representa gráficamente el porcentaje de principio activo AFQ056 disuelto después de 45 minutos frente al valor de tamaño de partícula x90 del principio activo AFQ056 (el 90 % de las partículas son más pequeñas o iguales).

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona medicamentos en forma de formulaciones de liberación modificada de AFQ056, que alteran el perfil farmacocinético de AFQ056, dando como resultado la concentración eficaz y sostenida de fármaco durante un período de tiempo más largo, reduciendo la relación pico a valle. Las formulaciones de liberación modificada de la presente invención tienen un efecto de los alimentos positivo con una C_{máx} aumentada en comparación con el estado de ayuno.

Una forma de liberación modificada es una forma de dosificación oral sólida que permite la liberación del principio activo durante un período prolongado de tiempo para mantener los niveles plasmáticos terapéuticamente eficaces. La formulación de liberación modificada puede ser una formulación de liberación controlada, una que presenta una cinética de liberación sustancialmente de orden cero. También puede ser una formulación de liberación sostenida, que presenta una cinética de primer orden.

Una forma de liberación inmediata es una forma de dosificación oral sólida que permite la liberación de todo o de la mayor parte del principio activo durante un período de tiempo corto, tal como 60 minutos o menos y hace posible la absorción rápida del fármaco.

La descarga de la dosis es una liberación de fármaco rápida, inintencionada, en un período corto de tiempo de la cantidad total o de una fracción significativa del principio activo retenida en una forma de dosificación de liberación.

Se examinó el patrón de solubilidad de AFQ056 (Figura 1). AFQ056 es difícilmente hidrosoluble pero soluble en disolventes orgánicos tales como etanol. En soluciones acuosas puras la solubilidad de AFQ056 aumenta de manera constante con concentraciones de etanol crecientes. El patrón de solubilidad de AFQ056 en una solución en agua-etanol de LDAO es distinto del patrón de solubilidad de AFQ056 en una solución acuosa pura solamente hasta una cantidad del 20 % de etanol presente en la solución. Se observó que el aumento de la solubilidad de AFQ056 elevando la presencia de etanol es incluso más pronunciado que la solubilidad de un fármaco comparable tal como la aspirina (Roberts et al.; *Int. Journal of Pharmacy* 2007, 332, p. 31-37). Las solubilidades de AFQ056 son de aproximadamente 0,02 mg/ml en agua y se elevan hasta aproximadamente 53 mg/ml (aumento de la solubilidad en un factor de 2500x) en etanol a temperatura ambiente. Esto contrasta con los 8,4 mg/ml para la aspirina en agua que se elevan hasta aproximadamente 237 mg/ml en etanol (aumento de la solubilidad en un factor de 28x). Se observó que las altas concentraciones de etanol aumentan significativamente la velocidad de disolución y, por tanto, tienen un impacto en los parámetros farmacocinéticos. Las figuras 5 y 6 muestran que los parámetros farmacocinéticos previstos de formas de liberación inmediata de AFQ056 (cápsula de AFQ056 de 50 mg y cápsula de AFQ056 de 400 mg) cambio drásticamente en presencia de etanol. El T_{máx} se alcanza más rápidamente y tanto C_{máx} como ABC_{48 h} son más altos para una forma de liberación inmediata en presencia de etanol. Las formas de liberación inmediata de AFQ056 tienen, por tanto, el riesgo inherente de descarga de la dosis y pueden provocar consecuencias graves para el paciente si las bebidas que contienen etanol se consumen en paralelo. La distribución

de tamaño de partícula es también un factor importante que influye en la disolución de un principio activo y se sabe que influye en la liberación del fármaco desde comprimidos matriciales.

5 La descripción de la dinámica de conseguir AFQ056 en solución finalmente se relaciona con diversos factores tales como las propiedades intrínsecas de AFQ056, la composición de los medios de disolución descritos, las propiedades específicas de la HPMC (hipromelosa) que influyen en la tasa de solubilidad/disolución de AFQ056 y la viscosidad resultante en los alrededores de los sólidos que se han de disolver.

10 A pesar de las características de solubilidad de AFQ056 (aumento de solubilidad en un factor de 2500x en etanol en comparación con el agua) se descubrió sorprendentemente que la velocidad de liberación de las formulaciones de liberación modificada de la presente invención es similar o incluso más lenta en etanol que en agua. La figura 3 y la figura 4 ilustran el patrón de liberación de las presentes formulaciones en soluciones que contienen etanol. Se especula que la combinación de varios factores tales como la presencia de hipromelosa, el tamaño de partícula y la distribución del tamaño del principio activo da como resultado el patrón de liberación observado de las formulaciones de liberación modificada de AFQ056. Sorprendentemente los parámetros farmacocinéticos previstos de la formulación de liberación modificada permanecen casi igual en presencia de etanol (figura 7). Por tanto, se demuestra que la forma de liberación modificada es resistente la descarga de la dosis en presencia de etanol.

15 AFQ056 puede prepararse como se describe en el documento WO 03/047581, cuyo contenido se incorpora por referencia. En las formulaciones de liberación modificada de la presente invención, AFQ056 está presente en forma de base libre.

20 Los excipientes que pueden usarse en las formulaciones de la presente invención son excipientes convencionales utilizados habitualmente para las formas de dosificación en comprimidos e incluyen, pero no se limitan a cargas, agentes de liberación modificada, disgregantes, lubricantes, sustancias de deslizamiento, disolventes, agentes de viscosidad, emulsionantes, agentes aglutinantes, tampones, agentes formadores de volumen, agentes colorantes, agentes mejoradores del sabor, agentes de flujo, cargas, absorbentes y recubrimientos hidrosolubles.

25 Los ejemplos de cargas que pueden usarse en las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a lactosa monohidrato, fosfato de calcio dibásico, carbonato de calcio, alcoholes de azúcar (por ejemplo, manitol), celulosa microcristalina y almidón. Preferentemente, se usa monohidrato de lactosa como carga.

30 Los ejemplos de agentes de liberación modificada que pueden usarse en las formulaciones de la presente invención sin ser resistentes a la descarga de dosis en presencia de etanol incluyen, pero no se limitan a hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), también conocida como hipromelosa, (a) macromoléculas de hidratos de carbono hidrófilos (goma arábica, agar, ácido algínico, carboximetilcelulosa, carragenanos, dextrina, goma gellan, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, maltodextrina, metilcelulosa, pectina, alginato de propilenglicol, alginato de sodio, almidón, tragacanto y goma de xantano) y (b) macromoléculas hidrófilas que no son hidratos de carbono, incluyendo gelatina, carbómeros de povidona, óxido de polietileno y alcohol polivinílico. Los agentes de liberación modificada que pueden utilizarse en formulaciones de la presente invención que son resistentes a la descarga de la dosis en presencia de etanol son preferentemente, hipromelosa tal como la hipromelosa de tipo 2208 y de tipo 2910. Más preferentemente, se usa Methocel K100 Premium LV CR, Methocel K4M Premium CR, Methocel K15M Premium CR, Methocel K100M Premium CR, Methocel E4M Premium CR y Methocel E10M Premium CR, caracterizados en suma por viscosidades de entre aproximadamente 80 y aproximadamente 120.000 cP (20 °C).

40 Los ejemplos de aglutinantes que pueden usarse en las formulaciones de la presente invención incluyen pero no se limitan a derivados de celulosa (por ejemplo, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa), gelatina, polivinilpirrolidona, copovidona, almidón, sacarosa y polietilenglicol. En una realización preferida se usa hipromelosa, de tipo 2910.

45 Pueden usarse diversos agentes de deslizamiento en las formulaciones de la presente invención e incluyen, por ejemplo, dióxido de silicio como sílice precipitada y como sílice coloidal, dióxido de silicio coloidal. Preferentemente se usa dióxido de silicio coloidal, por ejemplo, Aerosil®.

50 Pueden usarse diversos disgregantes en las formulaciones de la presente invención, incluyendo, pero no limitados a, glicolato de sodio de almidón, carboximetilcelulosa de sodio/croscarmelosa de sodio, crospovidona/polivinilpirrolidona reticulada, almidones, celulosas y pululano. Preferentemente, se usa glicolato de sodio de almidón.

Los ejemplos de lubricantes que pueden usarse en las formulaciones de la presente invención, incluyen pero no se limitan a estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, ácido esteárico, benzoato de sodio, estearil fumarato de sodio, lauril sulfato de sodio, aceite vegetal hidrogenado, glicéridos (behenato y diestearato de glicerilo). En una realización preferida, el estearato de magnesio se usa como lubricante.

Los recubrimientos que pueden usarse en las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a hipromelosa, hidroxipropil celulosa, metilcelulosa, povidona, alcohol polivinílico, copolímero injertado con poli(alcohol vinílico) Macrogol y almidones. En una realización preferida se usan hipromelosa, Macrogol 4000/polietilenglicol 4000, talco, óxido de hierro (rojo, amarillo, negro) y dióxido de titanio.

5 Las formulaciones de liberación modificada de la presente invención pueden prepararse mediante etapas de mezcla, granulación acuosa, cribado, secado, compresión de comprimidos y recubrimiento con película, todas bien conocidas en la técnica.

10 Por ejemplo, las formulaciones de liberación modificada se fabrican mezclando AFQ056, carga, aglutinante y disgregante en un granulador de alta cizalla durante aproximadamente 5 minutos. Se añade agua purificada con mezcla y la mezcla se amasa en un granulador de alta cizalla. El granulado después se hace pasar a través de un tamiz usando un molino de cribado y se seca en un secador de lecho fluido.

15 Después del secado, el granulado se mezcla con carga, agente de liberación modificada y sustancia de deslizamiento, seguido de la tamización consecutiva usando un molino de cribado y la mezcla en un mezclador de difusión (tambor). Se tamiza un lubricante y después se añade a la mezcla del mezclador de difusión. Después, la composición se forma mediante la mezcla final.

Los gránulos de la composición resultantes pueden tener un diámetro de unos pocos micrómetros a unos pocos cientos de micrómetros; por ejemplo, diámetros de como máximo aproximadamente 450 micrómetros, por ejemplo, de 20 a 450 micrómetros, preferentemente de 50-200 μm , mucho más preferentemente, 100-200 μm .

20 Se prefiere una distribución de tamaño de partícula estrecha. Por ejemplo, una distribución de tamaño de partícula preferida es $x_{10} \leq 50 \mu\text{m}$, $x_{50} \leq 100-150 \mu\text{m}$ y $x_{90} \leq 200-450 \mu\text{m}$, es decir, el 10 % de las partículas son más pequeñas de 50 μm , el 50 % de las partículas son más pequeñas de 150 μm y el 90 % de las partículas son más pequeñas de 450 μm .

25 La mezcla después se comprime en núcleos de comprimidos usando una prensa de comprimidos rotatoria. Se dispersa una mezcla de recubrimiento en agua purificada y los núcleos de comprimidos se recubren con película en una paila con sistema de recubrimiento perforado.

30 Preferentemente, las formulaciones de liberación modificada se fabrican mezclando AFQ056, monohidrato de lactosa, hipromelosa (de tipo 2208) y glicolato de sodio de almidón en un granulador de alta cizalla durante aproximadamente 5 minutos. Se añade agua purificada con mezcla y la mezcla se amasa en un granulador de alta cizalla. Después, el granulado se hace pasar a través de un tamiz usando un molino de cribado y se seca en un secador de lecho fluido.

35 Después del secado, el granulado se mezcla con hipromelosa (de tipo 2208), monohidrato de lactosa y dióxido de silicio coloidal seguido de la tamización consecutiva usando un molino de cribado y la mezcla en un mezclador de difusión (tambor). El estearato de magnesio se tamiza y después se añade a la mezcla del mezclador de difusión. La composición se forma mediante la mezcla final. Después, la mezcla se comprime en núcleos de comprimidos usando una prensa de comprimidos rotatoria. Se dispersa una mezcla de recubrimiento en agua purificada y los núcleos de comprimidos se recubren con película en una paila con sistema de recubrimiento perforado.

Las formulaciones de liberación modificada de la presente invención son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP) y se administran cantidades eficaces de dichas formulaciones a dichos pacientes.

40 Las frases "cantidad eficaz", "eficaz cantidad" o "cantidades eficaces" describen concentraciones o cantidades del principio activo de acuerdo con la presente invención, que pueden usarse para producir un cambio favorable en complicaciones motoras inducidas por L-dopa tales como discinesias (DIL). La cantidad o cantidades eficaces diarias totales pueden administrarse en dosis divididas (por ejemplo, múltiples cápsulas o comprimidos).

45 Preferentemente, la cantidad eficaz diaria total se administra en una forma de dosificación individual (por ejemplo, un comprimido), que en total, entrega una cantidad eficaz de AFQ056. Por tanto, los medicamentos de la presente invención pueden administrarse múltiples veces al día, dos veces al día o una vez al día. Se prefiere una dosis una vez al día, puesto que puede conducir un mayor cumplimiento del paciente.

50 De acuerdo con la presente invención, una forma de dosificación individual de la formulación de liberación modificada de la presente invención proporciona AFQ056 en una cantidad de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg. Preferentemente, una forma de dosificación individual de la formulación de liberación modificada de la presente invención proporciona AFQ056 en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg.

5 Los medicamentos de la presente invención pueden usarse para tratar trastornos del sistema nervioso mediados en su totalidad o en parte por mgluR5. Dichos trastornos incluyen la discinesia inducida por L-dopa de la enfermedad de Parkinson, el síndrome de X frágil (síndrome de Martin-Bell), la discinesia en el síndrome de X frágil, los trastornos obsesivos compulsivos, el autismo, la cistitis, las enfermedades degenerativas del sistema nervioso agudas, traumáticas y crónicas tales como la enfermedad de Parkinson, la demencia senil, la enfermedad de Alzheimer, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple, enfermedades psiquiátricas tales como la esquizofrenia y la ansiedad, la depresión, el dolor, el picor y el abuso de fármacos, por ejemplo, trastornos por el abuso de alcohol y nicotina y el uso de cocaína.

10 Los medicamentos de la presente invención pueden usarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la discinesia inducida por L-dopa de la enfermedad de Parkinson, el síndrome de X frágil (síndrome de Martin-Bell), la discinesia en el síndrome de X frágil, los trastornos obsesivos compulsivos, el autismo, la cistitis, y para el tratamiento, la prevención o el retraso de la progresión de procesos degenerativos agudos, traumáticos y crónicos del sistema nervioso, tales como la enfermedad de Parkinson, la demencia senil, la enfermedad de Alzheimer, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple, enfermedades psiquiátricas tales como la esquizofrenia y la ansiedad, la depresión, el dolor, el picor y el abuso de fármacos, por ejemplo, trastornos por el abuso de alcohol y nicotina y el uso de cocaína.

En una realización preferida, los medicamentos de la presente invención se usan para tratar la discinesia inducida por L-dopa de la enfermedad de Parkinson (DIL-EP).

20 Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención y no tienen por objeto limitar de ninguna manera el alcance de la misma.

EJEMPLO 1

Se fabrican las siguientes formulaciones (composiciones de núcleos de comprimido) de AFQ056:

Tabla 1

	Cápsulas de LI	Forma A	Forma B	Forma C
	[mg/dosis]	[mg/dosis]	[mg/dosis]	[mg/dosis]
AFQ056	100,00	100,00	100,00	99,00
Monohidrato de lactosa	100,00	22,00	22,00	21,78
Celulosa microcristalina	20,00	-	-	-
Glicolato de sodio de almidón	16,25	12,50	12,50	12,375
Hipromelosa	10,00	42,80	69,50	71,775
Dióxido de silicio coloidal	1,25	0,90	1,00	0,99
Estearato de magnesio	2,50	1,80	2,00	1,98
Total	250,00	180,00	207,00	207,90
	[%]	[%]	[%]	[%]
AFQ056	40,00	55,56	48,31	47,62
Hipromelosa	4,00	23,78	33,57	34,52
Monohidrato de lactosa	40,00	12,22	10,63	10,48
Celulosa microcristalina	8,40	-	-	-
Glicolato de sodio de almidón	6,50	6,94	6,04	5,95
Estearato de magnesio	1,00	1,00	0,97	0,95
Dióxido de silicio coloidal	0,50	0,50	0,48	0,48

25 Puesto que las formulaciones orales anteriores han presentado un aumento de la exposición tras la ingesta concomitante de una comida rica en grasas, cuyo alcance se ha descubierto que es dependiente de la formulación, este estudio está diseñado para evaluar el efecto de los alimentos (mediante la administración de un desayuno rico en grasas) en la farmacocinética de las formas de liberación modificada.

30 Se evalúa el efecto de un desayuno rico en grasas sobre la farmacocinética y la biodisponibilidad relativa de tres formulaciones de liberación prolongada de AFQ056 en una dosis individual de - 100 mg (con referencia a la farmacocinética en estado de ayuno). Además, se somete a ensayo la tolerabilidad de tres formulaciones de liberación prolongada de AFQ056 diferentes a una dosis individual de 100 mg en condiciones de ayuno y de alimentación.

Se realiza un estudio cruzado, abierto, aleatorizado, de cinco períodos, siete tratamientos, en sujetos sanos. Se inscribe un total de cuarenta y cinco (45) sujetos para obtener datos de al menos 30 sujetos que completen el estudio. Cada sujeto recibe un total de 5 dosis individuales de AFQ056; tres dosis en condiciones de ayuno y dos dosis en condiciones de alimentación.

- 5 El estudio consiste en un período de cribado (hasta 27 días), 5 períodos basales, 4 períodos de reposo farmacológico de 7-2 días inclusive. 5 períodos de tratamiento, seguidos de una Evaluación de Finalización del Estudio de 5-10 días (inclusive) después de la última administración de fármaco.

10 Los sujetos que cumplen los criterios de elegibilidad en el cribado son admitidos en las evaluaciones basales para el período de tratamiento 1. Los sujetos son admitidos en el sitio de estudio al menos 12 horas antes de la dosificación en cada período para las evaluaciones basales. Todos los resultados de la evaluación de seguridad basal deben estar disponibles antes de la dosificación. Después de una noche de ayuno, los sujetos se asignan al azar a uno de las secuencias de tratamiento (Tabla 2).

- Tratamiento 1: Forma-A de 100 mg de AFQ056. en ayunas
- Tratamiento 2: Forma-A de 100 mg de AFQ056, alimentado
- 15 • Tratamiento 3: Forma-B de 100 mg de AFQ056. en ayunas
- Tratamiento 4: Forma-B de 100 mg de AFQ056. alimentado
- Tratamiento 5: Forma-C de 99 mg de AFQ056. en ayunas
- Tratamiento 6: Forma-C de 99 mg de AFQ056, alimentado
- Tratamiento7: Cápsula de 50 mg de AFQ056, en ayunas

20

Tabla 2 Secuencias de tratamientos

Secuencia	Período1	Período 2	Período 3	Período 4	Período 5
1	1	2	3	4	7
2	2	3	4	7	1
3	3	4	7	1	2
4	4	7	1	2	3
5	7	1	2	3	4
Secuencia					
6	1	2	5	6	7
7	2	5	6	7	1
8	5	6	7	1	2
9	6	7	1	2	5
10	7	1	2	5	6
Secuencia					
11	3	4	5	6	7
12	4	5	6	7	3
13	5	6	7	3	4
14	6	7	3	4	5
15	7	3	4	5	6

Después de cada dosis individual de AFQ056, se hacen evaluaciones farmacocinéticas hasta 72 h después de la dosis. Un período de reposo farmacológico de 7 ± 2 días inclusive separa cada período de tratamiento. El período de reposo farmacológico se calcula entre dosis y dosis y el valor basal del período posterior puede solaparse con el 5° día después de la dosificación.

- 25 La duración total del estudio para cada sujeto tiene una duración mínima de 53 días y una duración máxima de 70 días desde el cribado hasta la finalización del estudio. Los sujetos se domicilian durante aproximadamente 20 días en total (4 días para cada período) para todas las secuencias.

30 El estudio tiene un diseño abierto de 3 cuadrados latinos, 5 secuencias x 5 períodos que es adecuado para comparar la farmacocinética incluyendo la biodisponibilidad relativa de tres formulaciones de liberación modificada de AFQ056. La formulación de cápsula de liberación inmediata (tamaño O, LI) se usa como una referencia para permitir comparaciones con los datos obtenidos en los ensayos realizados previamente. Este diseño de estudio permite la comparación del perfil farmacocinético de AFQ056 a partir de tres formulaciones de liberación modificada (LM) con respecto a la formulación de LI en condiciones de ayuno y evaluar el efecto de los alimentos sobre la farmacocinética de las tres formas de LM. Se selecciona el diseño de cuadrado Latino ya que ofrece la máxima
35 precisión de comparación entre los diferentes tratamientos con el número mínimo de sujetos de estudio. El diseño cruzado permite la investigación de las cinco condiciones de tratamiento dentro de cada sujeto y se usa para

representar la variabilidad interindividual. Un período de reposo farmacológico de al menos 5 días asegura el reposo farmacológico completo de AFQ056 basado en una semivida de 7 a 17 horas para dosis de 50 mg y para dosis de 100 mg. El muestreo durante 72 horas después de la dosis se considera suficiente para la caracterización de los perfiles farmacocinéticos de todas las formulaciones, incluyendo las formas de LM.

- 5 Las comparaciones del perfil de concentración-tiempo para las condiciones de ayuno y de alimentación para todas las formulaciones se proporcionan en la Figura 9.

El perfil de concentración plasmática media (DT)-tiempo de la formulación de liberación modificada seleccionada forma B, en ayunas frente a alimentado, se representa en la Figura 10. Los resultados del análisis farmacocinético no compartimental se resumen en la Tabla 3. Para una mejor comparabilidad los parámetros farmacocinéticos se normalizaron a la dosis en caso necesario.

10

Tabla 3 Parámetros farmacocinéticos clave (promedio +/- DT) a partir del análisis preliminar para la formulación de mercado (FM) de LI y formulación de liberación modificada (LM)

	Estado de alimentación	n	T _{máx} ¹⁾ [h]	C _{máx} /dosis [ng/ml]	ABC0-24h/dosis [ng * h/ml]	Relación de C _{máx} /ABC
LM Formulación A	En ayunas	23	3,0 (2,0-6,0)	1,760 (0,754)	13,027 (4,950)	0,137 (0,33)
	Alimentado	23	4,0 (1,5-10,0)	3,437 (1,777)	17,6129,919)	0,206 (0,054)
LM Formulación B	En ayunas	21	4,0 (1,5-6,0)	1,076 (0,456)	12,165 (5,766)	0,092 (0,023)
	Alimentado	21	6,0 (2,0-24,0)	2,555 (1,067)	16,070 (7,418)	0,168 (0,051)
LM Formulación C	En ayunas	21	3,0 (2,0-8,0)	0,926 (0,281)	12,828 (6,989)	0,083 (0,036)
	Alimentado	22	4,0 (2,0-8,0)	2,570 (0,868)	17,595 (7,600)	0,158 (0,047)
Cápsula de LI	En ayunas	33	1,0 (0,5-6,0)	2,955 (1,340)	14,071 (6,956)	0,221 (0,070)

1) los valores de T_{máx} son la mediana (intervalo)

Los resultados indican que las formas de liberación modificada (LM) muestran una disminución de la C_{máx} (a T_{máx}) con muy poca pérdida de ABC. Las relaciones de C_{máx}/ABC son favorables para todas las formas de liberación modificada por sobre la forma de liberación inmediata (LI) con la mejor relación para la Forma B y la C. Todas las formas de LM tienen un efecto de los alimentos positivo con el aumento de la C_{máx} en comparación con el estado de ayuno.

15

EJEMPLO 2

El núcleo de comprimido se formula usando excipientes habituales para dichas formas de dosificación farmacéuticas. La liberación del principio activo desde el núcleo del comprimido se produce a través de un mecanismo de erosión y difusión y es controlado por el contenido de hipromelosa (de tipo 2208) del producto formulado. Se realiza un estudio farmacocinético usando diferentes formulaciones de comprimido de liberación modificada de 100 mg con el fin de evaluar el impacto de retrasar la liberación del principio activo.

20

La misma relación de excipientes en el núcleo de comprimido se 100 mg se usa para crear las concentraciones de dosificación adicionales. Las concentraciones de dosificación más bajas, por ejemplo, 25 mg, 50 mg y 75 mg usan monohidrato de lactosa como compensación para el principio activo con el fin de mantener el peso y el tamaño del comprimido. Los núcleos de comprimidos de concentraciones de dosificación inferiores o iguales a 100 mg se comprimen en comprimidos redondos que poseen un diámetro de 8 mm.

25

Para las concentraciones de dosificación más altas, por ejemplo 150 mg, 200 mg y 250 mg, el peso y el tamaño del comprimido aumentan. Se aplica el mismo principio de formulación, es decir, usando monohidrato de lactosa como compensación para el principio activo. Los núcleos de comprimidos de concentraciones de dosificación superiores a 100 mg se comprimen en comprimidos redondos que poseen un diámetro de 11 mm. La Tabla 4 resume la composición del núcleo del comprimido de las diferentes concentraciones de dosificación.

30

Tabla 4 Visión de conjunto de la composición del núcleo de comprimido para CRP de LM de AFQ056

Cantidad por comprimido recubierto con película (mg)						
Ingrediente	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg	250 mg
AFQ056	25,00	50,00	100,00	150,00	200,00	250,00
Cantidad por comprimido recubierto con película (mg)						
Ingrediente	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg	250 mg
Monohidrato de lactosa	96,30	71,20	22,00	152,00	100,50	55,00
Glicolato de sodio de almidón	3,13	6,25	12,50	18,75	25,00	31,25
Hipromelosa	79,48	76,35	69,5	120,75	115,90	105,25
Estearato de magnesio	2,00	2,00	2,00	4,50	4,40	4,50
Dióxido de silicio coloidal	1,00	1,00	1,00	2,00	2,20	2,00
Peso del núcleo de comprimido	206,9	206,8	207,0	448,0	448,0	448,0

- 5 La disolución de comprimidos recubiertos con película de liberación modificada AFQ056 se produce a través de un mecanismo de erosión y difusión, con un tiempo de liberación objetivo de aproximadamente 6 a 7 horas para >80 % del principio activo (Tabla 5). El método de disolución usa el aparato de disolución 2 (paletas) a 100 rpm con 900 ml de agua + LDAO al 0,5 %. Se proporcionan perfiles de disolución comparativos para comprimidos recubiertos con película de liberación modificada de AFQ056 en la Figura 8.

TABLA 5 Resultados de la disolución para comprimidos recubiertos con película de LM de AFQ056

Cantidad de AFQ056 liberado (%) en:					
Concentración/Lote N.º	60 min	180 min	240 min	360 min	420 min
25 mg/X217 0911	13,9	51,4	67,3	90,1	95,6
50 mg/X218 0911	19,1	59,4	75,9	94,6	98,6
100 mg/X220 0911	16,1	58,2	73,8	95,3	98,6
150 mg/X221 0911	20,4	61,1	76,5	95,2	98,1
200 mg/X266 1111	20,0	57,4	71,5	90,8	95,4

EJEMPLO 3

- 10 La distribución de tamaño de partícula es un factor importante en la disolución de las formas de liberación modificada de la presente invención. Los siguientes experimentos se realizan con el fin de determinar cómo el tamaño de partícula afecta a la disolución en diversos puntos temporales.

- 15 La Figura 11 representa gráficamente el porcentaje de AFQ056 disuelto después de 45 minutos frente a un tamaño de partícula a x90. Como puede discernirse a partir de la figura, la distribución de tamaño de partícula es un factor clave en la velocidad de disolución y por tanto el rendimiento de la Forma de LM. El principio activo tiene una distribución de tamaño de partícula de $x_{10} \leq 50 \mu\text{m}$, $x_{50} \leq 100 \mu\text{m}$ y $x_{90} \leq 200 \mu\text{m}$.

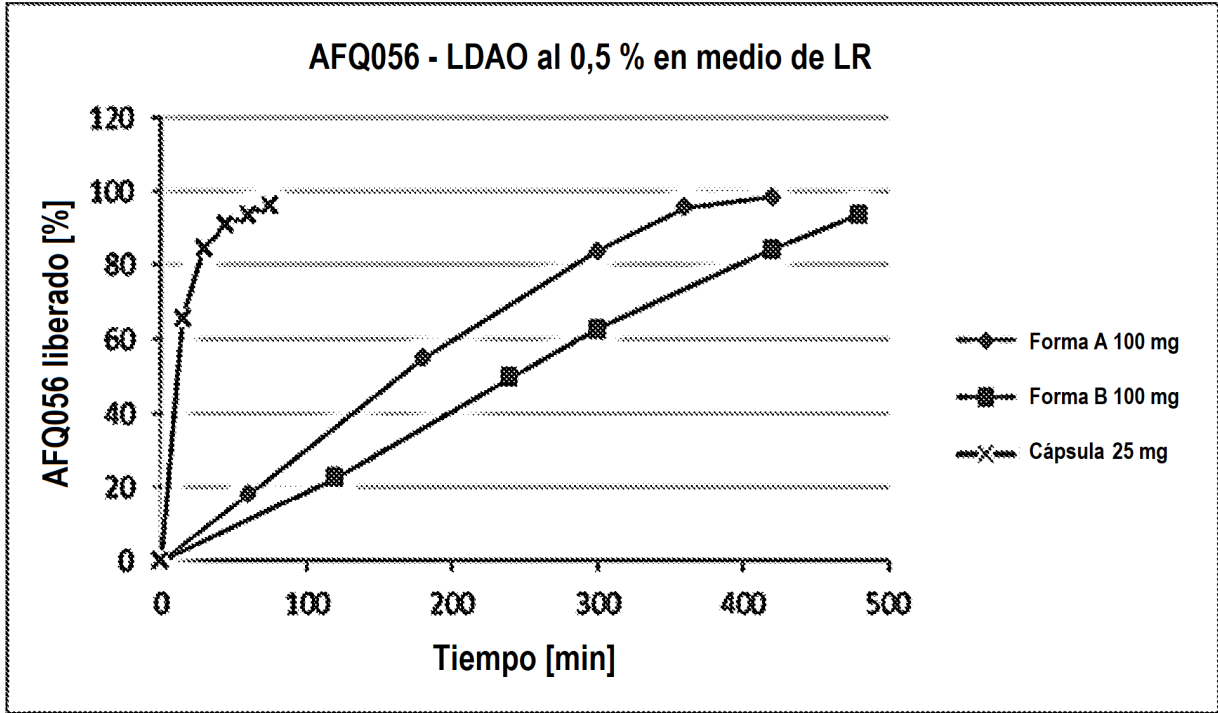
REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación de liberación modificada estable que comprende éster metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hidroxi-4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico en forma de base libre como principio farmacéutico activo y un agente de liberación modificada, de manera que el principio farmacéutico activo se libera de la formulación de una manera controlada durante un período de 6 horas o durante un período de 7 horas, de modo que al menos el 80 % del principio farmacéutico activo se ha liberado al final de este período.
- 10 2. La formulación de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene las siguientes características de liberación en agua: de aproximadamente el 14 % a aproximadamente el 20 % después de 60 minutos; de aproximadamente el 51 % a aproximadamente el 61 % después de 180 minutos; de aproximadamente el 67 % a aproximadamente el 77 % después de 240 minutos; de aproximadamente el 90 % a aproximadamente el 95 % después de 360 minutos; y de aproximadamente el 95 % a aproximadamente el 99 % después de 420 minutos. Las características de liberación mencionadas anteriormente se obtienen mediante el uso de equipo de velocidad de disolución convencional (paleta de acuerdo con, por ejemplo, la USP) a 100 rpm con 900 ml de agua + LDAO al 0,5 %.
- 15 3. La formulación de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el agente de liberación modificada es hidroxipropilmetilcelulosa.
4. La formulación de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 3 en la que el principio activo tiene una distribución de tamaño de partícula de $x_{10} \leq 50 \mu\text{m}$, $x_{50} \leq 100 \mu\text{m}$ y $x_{90} \leq 200 \mu\text{m}$.
- 20 5. La formulación de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 4 que presenta una velocidad de liberación similar o reducida en medios que contienen etanol en comparación con un medio acuoso con LDAO al 0,5 %.
6. La formulación de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende adicionalmente un recubrimiento.
- 25 7. La formulación de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en forma de una forma de dosificación unitaria individual que comprende de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de éster metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hidroxi-4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico en forma de base libre, de aproximadamente 69 mg a aproximadamente 135 mg de hipromelosa (de tipo 2208 caracterizado por viscosidades de entre aproximadamente 80 a aproximadamente 120 cP (20 °C)), de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 160 mg de monohidrato de lactosa, de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 38 mg de glicolato de sodio de almidón, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4,5 mg de estearato de magnesio y de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2,2 mg de dióxido de silicio coloidal.
- 30 8. La formulación de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 7 en la que el éster metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hidroxi-4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico en forma de base libre está presente en una cantidad de aproximadamente 25-250 mg.
- 35 9. La formulación de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en forma de dosificación unitaria individual que comprende igual o más de 100 mg de AFQ056 comprimido en comprimidos redondos con un diámetro de aproximadamente 8 mm.
- 40 10. La formulación de liberación modificada de acuerdo con las reivindicaciones 1-8 en forma de dosificación unitaria individual que comprende más de 100 mg de AFQ056 comprimido en comprimidos redondos con un diámetro de aproximadamente 11 mm.
11. Un proceso para la producción de una formulación de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende
- 45 (i) mezclar AFQ056 con carga, aglutinante y disgregante en un granulador de alta cizalla
(ii) añadir agua purificada con mezcla
(iii) amasar la mezcla en un granulador de alta cizalla
(iv) hacer pasar el granulado a través de un tamiz usando un molino de cribado
(v) secar el granulado en un secador de lecho fluido
50 (vi) mezclar el granulado seco con un agente de liberación modificada, una carga y una sustancia de deslizamiento seguido de la tamización consecutiva usando un molino de cribado y la mezcla en un mezclador de difusión
(vii) tamizar un lubricante y añadir a la mezcla del mezclador de difusión
(viii) formar la composición

- 5 12. La formulación de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 1-10 para su uso en el tratamiento de la discinesia inducida por L-dopa de la enfermedad de Parkinson, el síndrome de X frágil (síndrome de Martin-Bell), la discinesia en el síndrome de X frágil, los trastornos obsesivos compulsivos, el autismo, la cistitis, y para el tratamiento, la prevención o el retraso de la progresión de los procesos degenerativos agudos, traumáticos y crónicos del sistema nervioso, tales como la enfermedad de Parkinson, la demencia senil, la enfermedad de Alzheimer, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple, las enfermedades psiquiátricas tales como la esquizofrenia y la ansiedad, la depresión, el dolor, el picor y el abuso de fármacos tal como los trastornos por el abuso de alcohol y nicotina y el uso de cocaína.

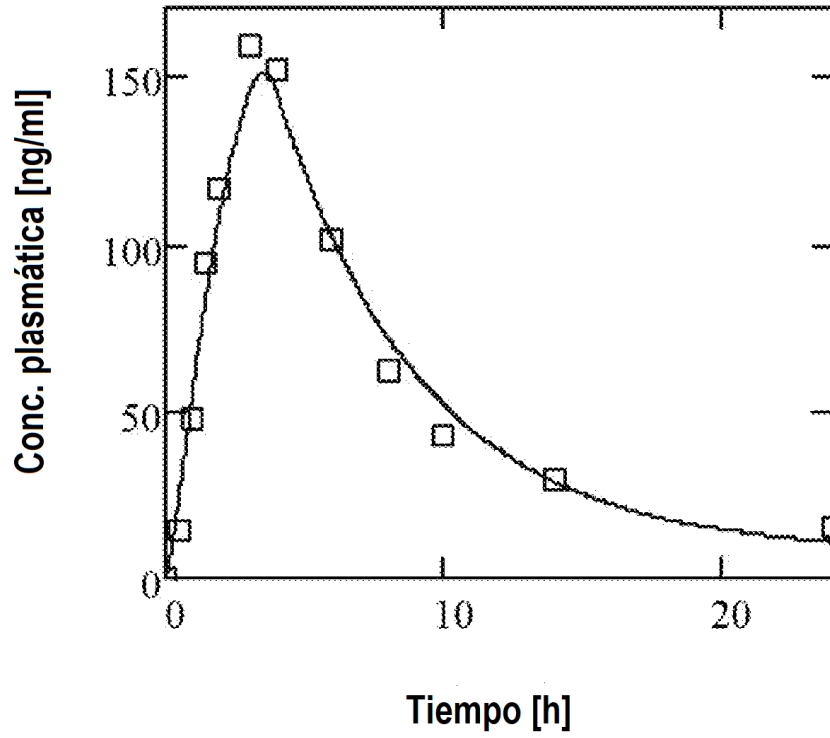
Figura 1

Perfil de disolución

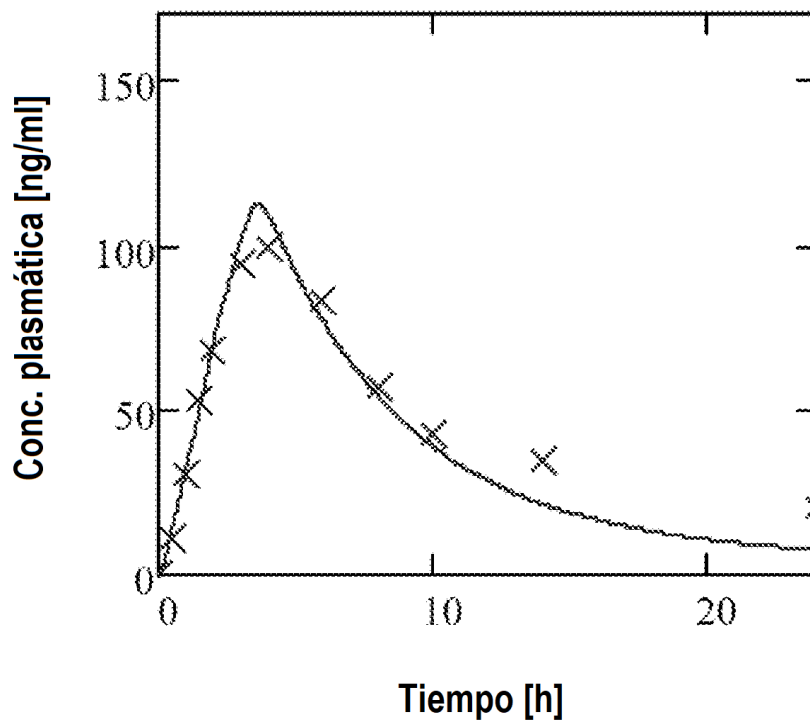


Correlación in vitro - in vivo (CIVIV): modelo farmacocinético mecanístico

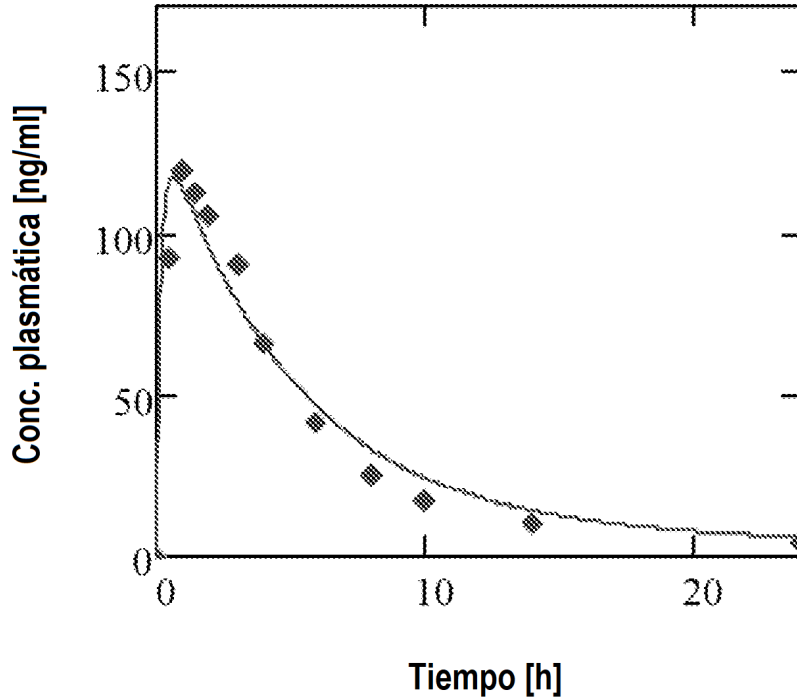
Forma A 100 mg



Forma B 100 mg



Cápsulas 50 mg

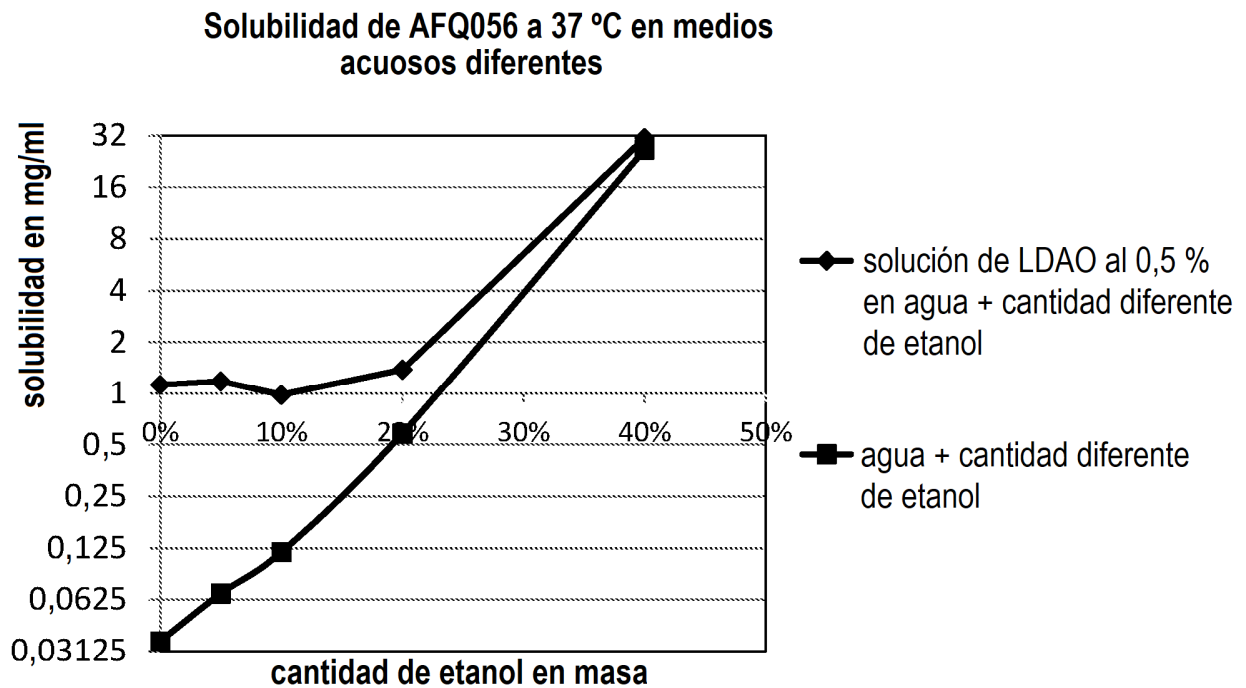


Concentración plasmática calculada (símbolos) frente a observada (líneas)

Parámetros farmacocinéticos:

	ABC_{48 h} [h * ng/ml] (observado)	C_{máx} [ng/ml] (observada)
Forma A 100 mg	1440 (1438)	145,2 (159,3)
Forma B 100 mg	1046 (1317)	109,3 (99,5)
Cápsula 50 mg	865 (745)	115,9 (119,7)

Figura 2



LDAO al 0,5 % (*N*-óxido de Laurildimetilamina) es el medio para el ensayo de la velocidad de disolución

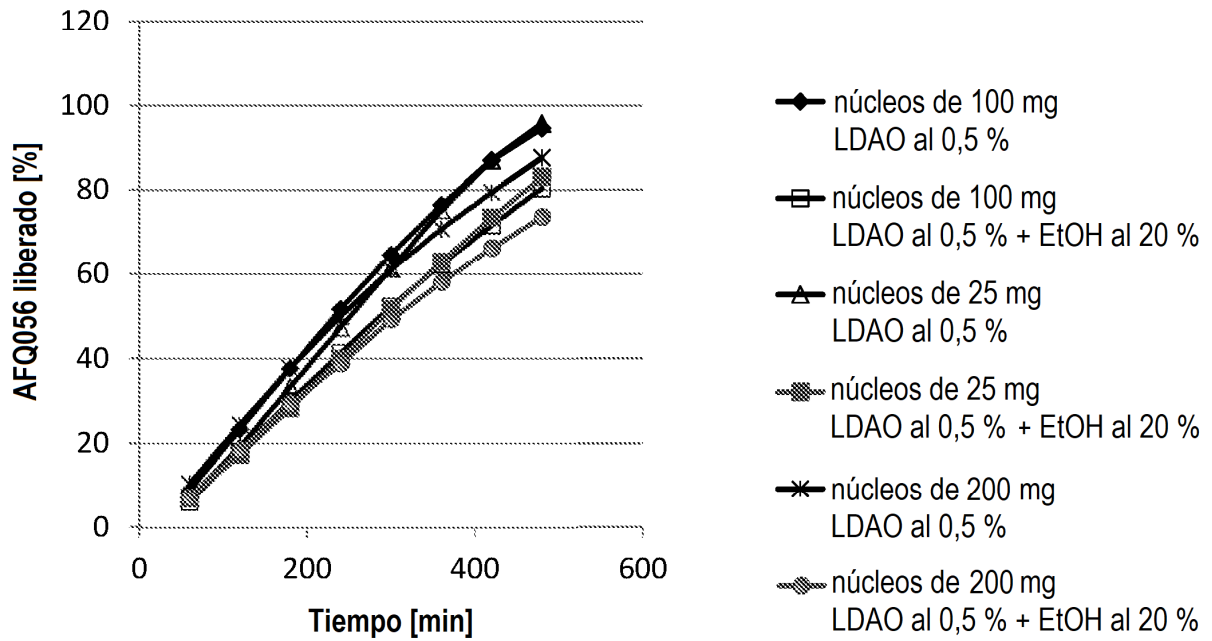
Los niveles de etanol elevados en la solución acuosa pura conduce a una estabilidad establemente creciente de AFQ056

Solución acuosa de LDAO al 0,5 % :

- Hasta el 20 % de etanol la solubilidad de AFQ056 permanece comparable.
- En presencia de etanol al 40 % la solubilidad con/sin LDAO es dominada por la presencia de etanol

Figura 3

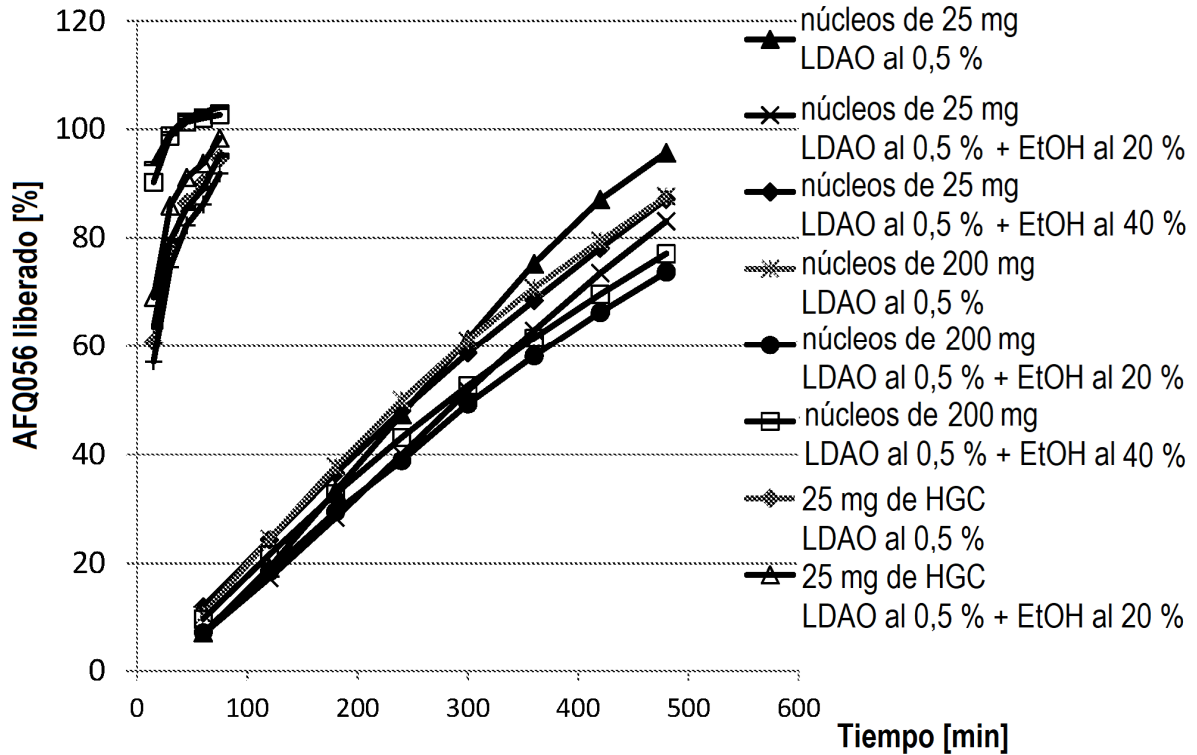
Núcleos de LM de AFQ056 - paleta 100 rpm, 900 ml de medio



Cuando se someten a ensayo con un método de velocidad de disolución biorrelevante las concentraciones de dosificación muestran sistemáticamente una velocidad de disolución menor en presencia de etanol al 20 %. Basándose en las solubilidades, se hubiera esperado más bien la misma velocidad de disolución.

Figura 4

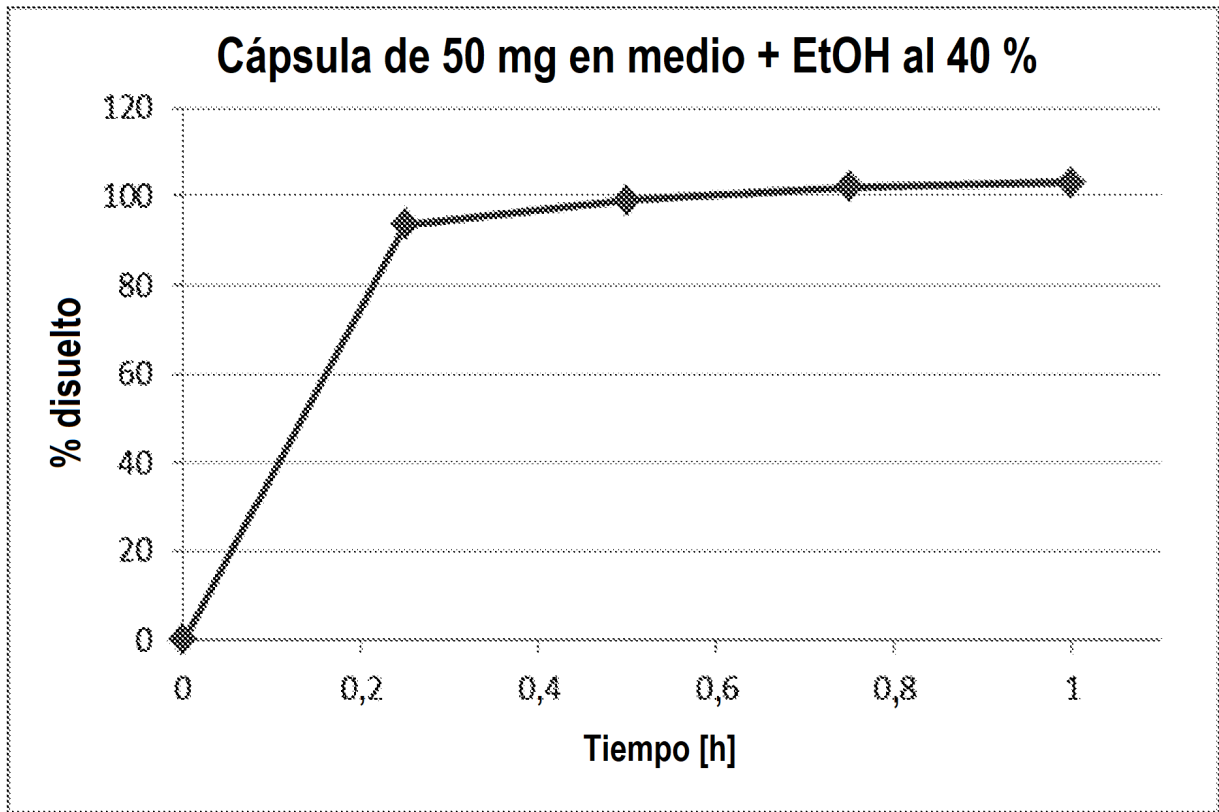
Núcleos de LM de AFQ056 - paleta 100 rpm, 900 ml de medio

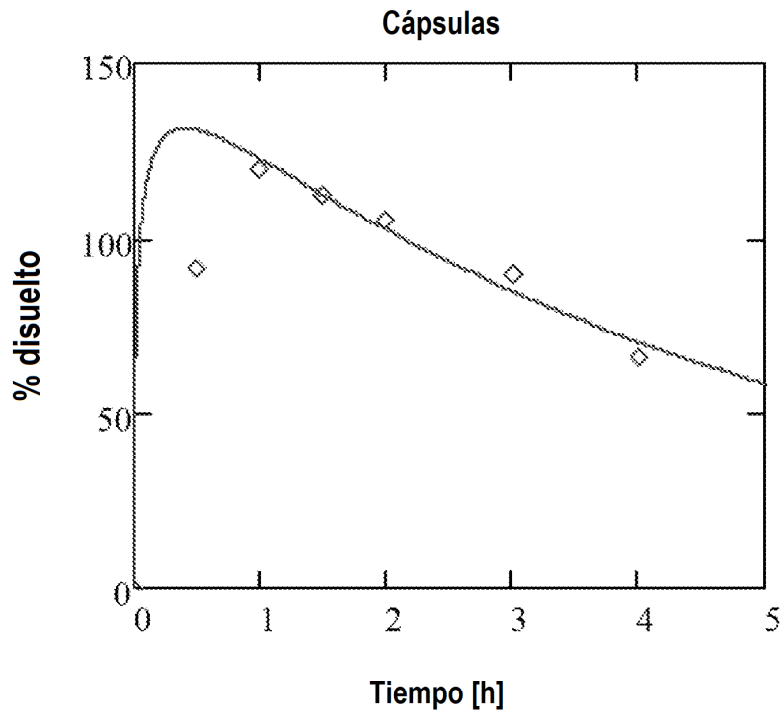


Quando se someten a ensayo con un método de velocidad de disolución biorrelevante las concentraciones de dosificación de liberación inmediata (LI) muestran sistemáticamente una tendencia a una velocidad de disolución más rápida en presencia de etanol al 20 % y al 40 %, que se espera. Sin embargo, las formas de liberación modificada (LM) independientemente de sus concentraciones se disuelven de forma similar o a una velocidad de disolución más lenta en presencia de etanol. Incluso en presencia de etanol al 40 % a pesar de la alta solubilidad no se observa ningún aumento de la velocidad de disolución.

Figura 5

Perfil de disolución: Forma de liberación inmediata (LI) Cápsula de 50 mg





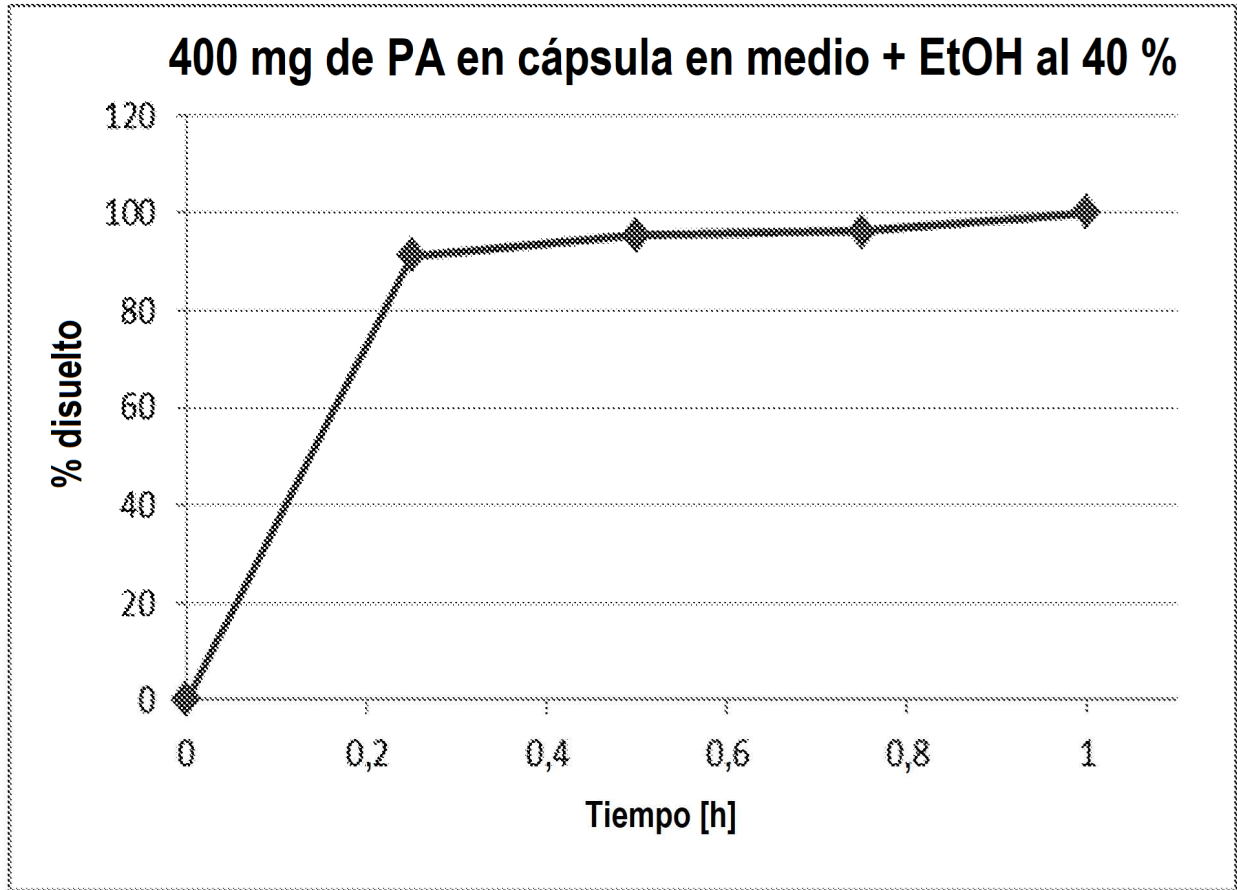
El perfil de concentración plasmática simulada (línea) se compara con el perfil de concentración plasmática observado de la cápsula de 50 mg (símbolos)

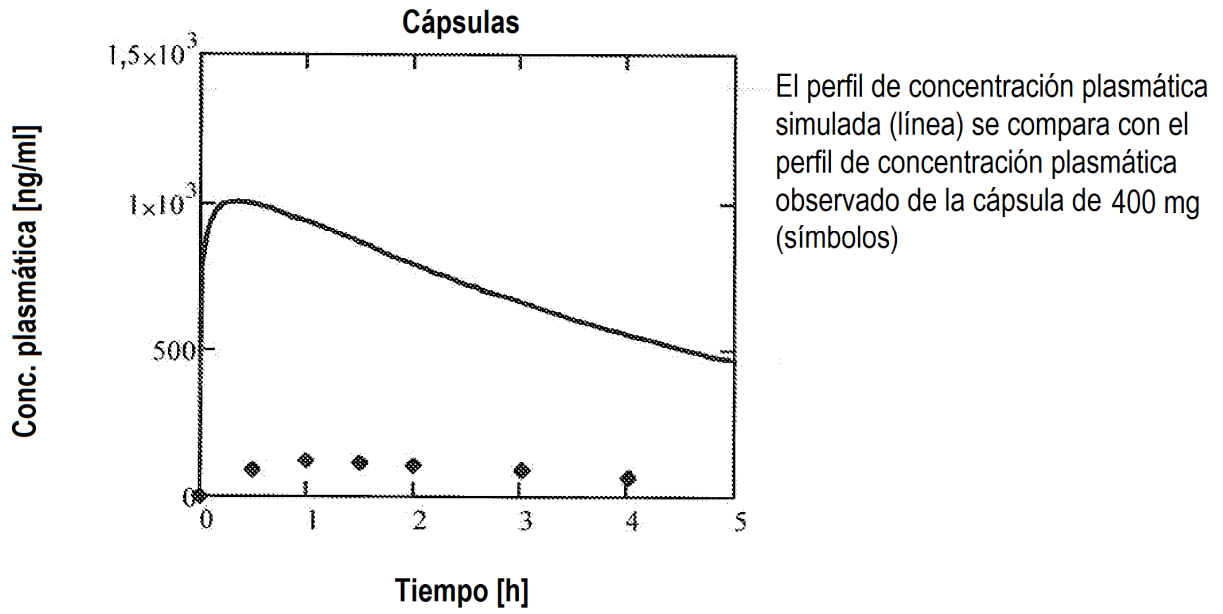
	T_{máx} [h]	C_{máx} [ng/ml]	ABC_{48 h} [h * ng/ml]
Cápsula de 50 mg en el estudio X2167	1,0	115,9	865
Simulación FCh a partir de la cápsula de 50 mg en medio de disolución + EtOH al 40 %	0,4 (más rápido)	130,1 (mayor)	947 (mayor)

Parámetros farmacocinéticos simulados comparados con datos de seres humanos

Figura 6

Perfil de disolución: Forma de liberación inmediata (LI) Cápsula de 400 mg



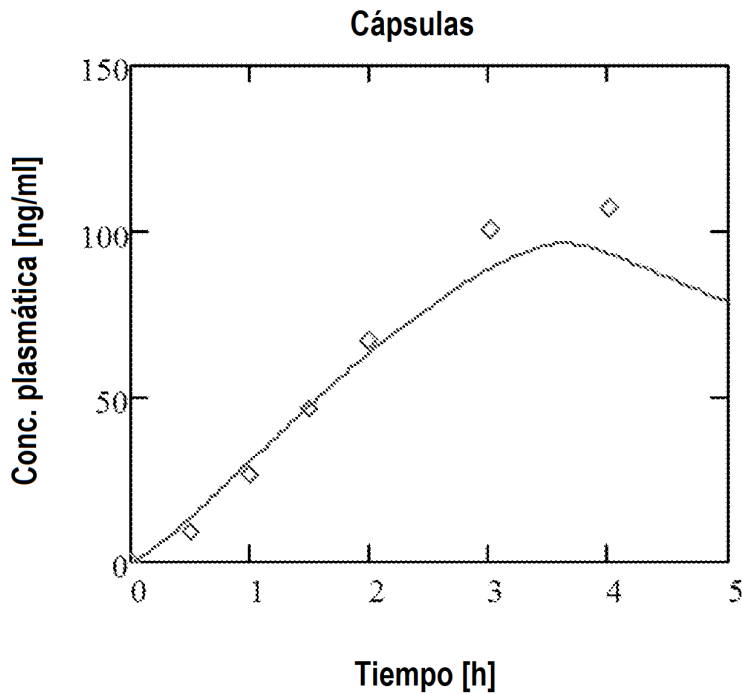
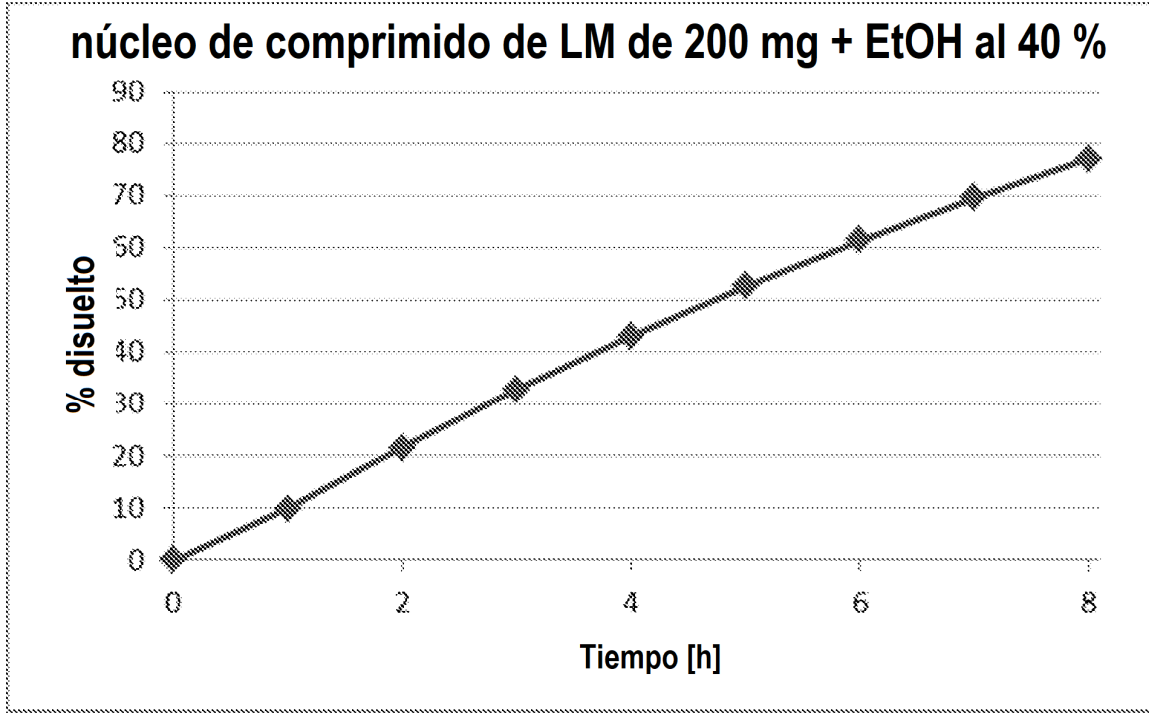


	T_{máx} [h]	C_{máx} [ng/ml]	ABC_{48 h} [h * ng/ml]
Cápsula de 400 mg en el estudio X2101	3,48	315	1980
Simulación FCh a partir de la cápsula de 400 mg en medio de disolución + EtOH al 40 %	0,4 (más rápido)	997,1 (mayor)	7249 (mayor)

Parámetros farmacocinéticos simulados

Figura 7

Perfil de disolución: núcleos de comprimidos de 200 mg de liberación modificada (LM)

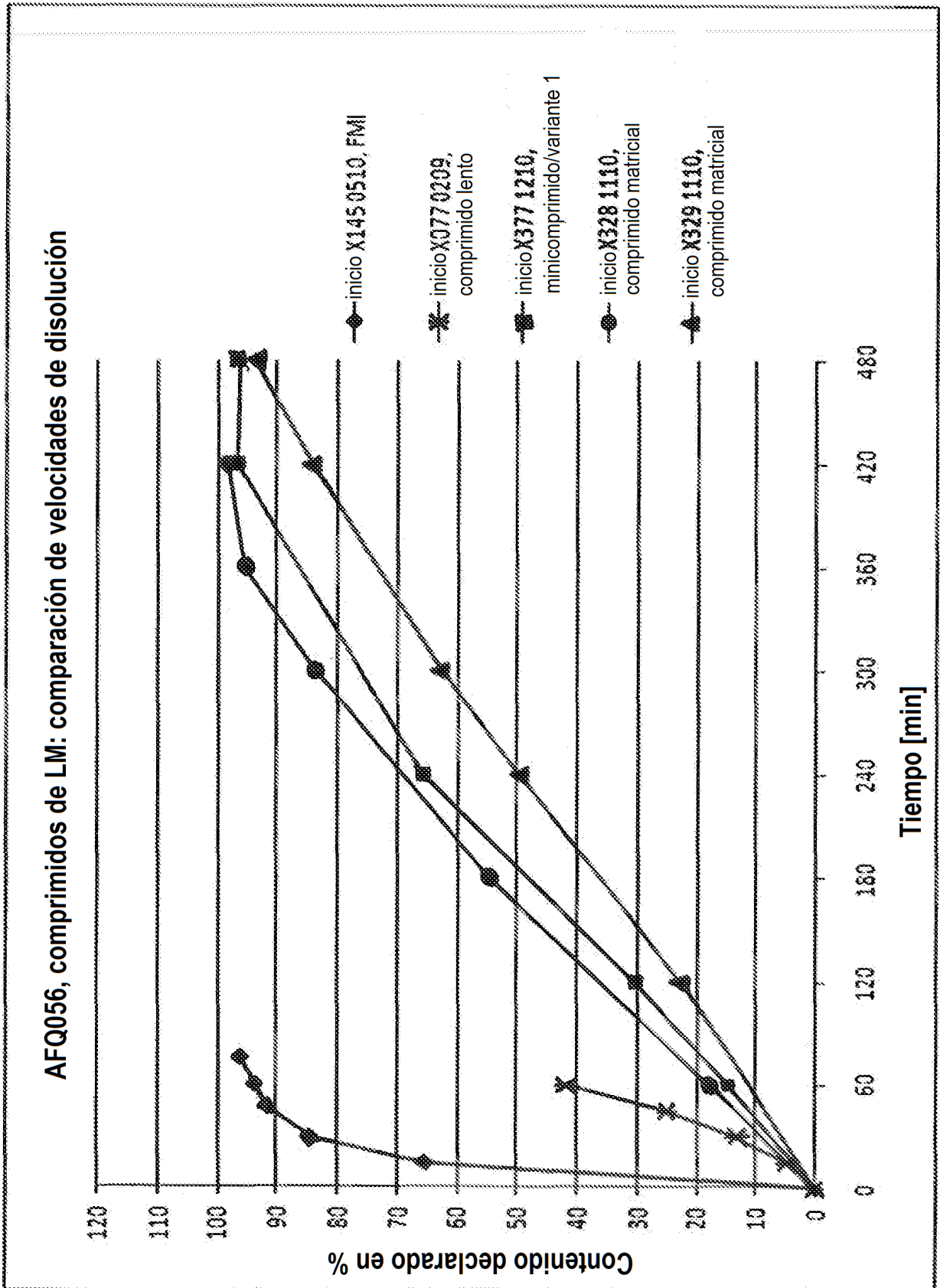


Perfil de concentración plasmática simulada (líneas) comparado con datos de FC en seres humanos de la Forma B (símbolos) observados

	T_{máx} [h]	C_{máx} [ng/ml]	ABC_{48h} [h * ng/ml]
Forma B de comprimido de LM de 100 mg en el estudio X2167	4.0	99.5	1046
Simulación de FC-h a partir de comprimido de LM de 200 mg en medio de disolución + EtOH al 40 % (normalizada a 100 mg)	3.5 (casi igual)	95.6 (casi igual)	905 (menor)

Parámetros farmacocinéticos simulados comparados con datos de seres humanos

Figura 8



Tiempo		Contenido declarado en %							
X145 [min]	Inicio	X377 tiempo [min]	Inicio	X328 tiempo [min]	Inicio	X329 tiempo [min]	Inicio	X077 tiempo [min]	Inicio
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	65,6	60	14,7	60	17,9	120	22,7	15	4,5
30	84,5	120	30,2	180	54,7	240	49,6	30	13,1
45	90,8	240	65,7	300	83,7	300	62,6	45	24,9
60	93,5	420	96,8	360	95,5	420	84,0	60	41,9
75	96,0	480	96,5	420	98,2	480	93,5		

Método: - paleta, LDAO al 0,5 % en agua, 900 ml, 100 rpm (X377, X328, X329)
 - paleta, LDAO al 0,5 % en agua, 900 ml, 75 rpm (X145)
 - paleta, SDS al 0,5 % en agua, 1000 ml, 50 rpm (X077)

Figura 9

Resultados FC humanos preliminares

Concentración plasmática media (DT)-tiempo

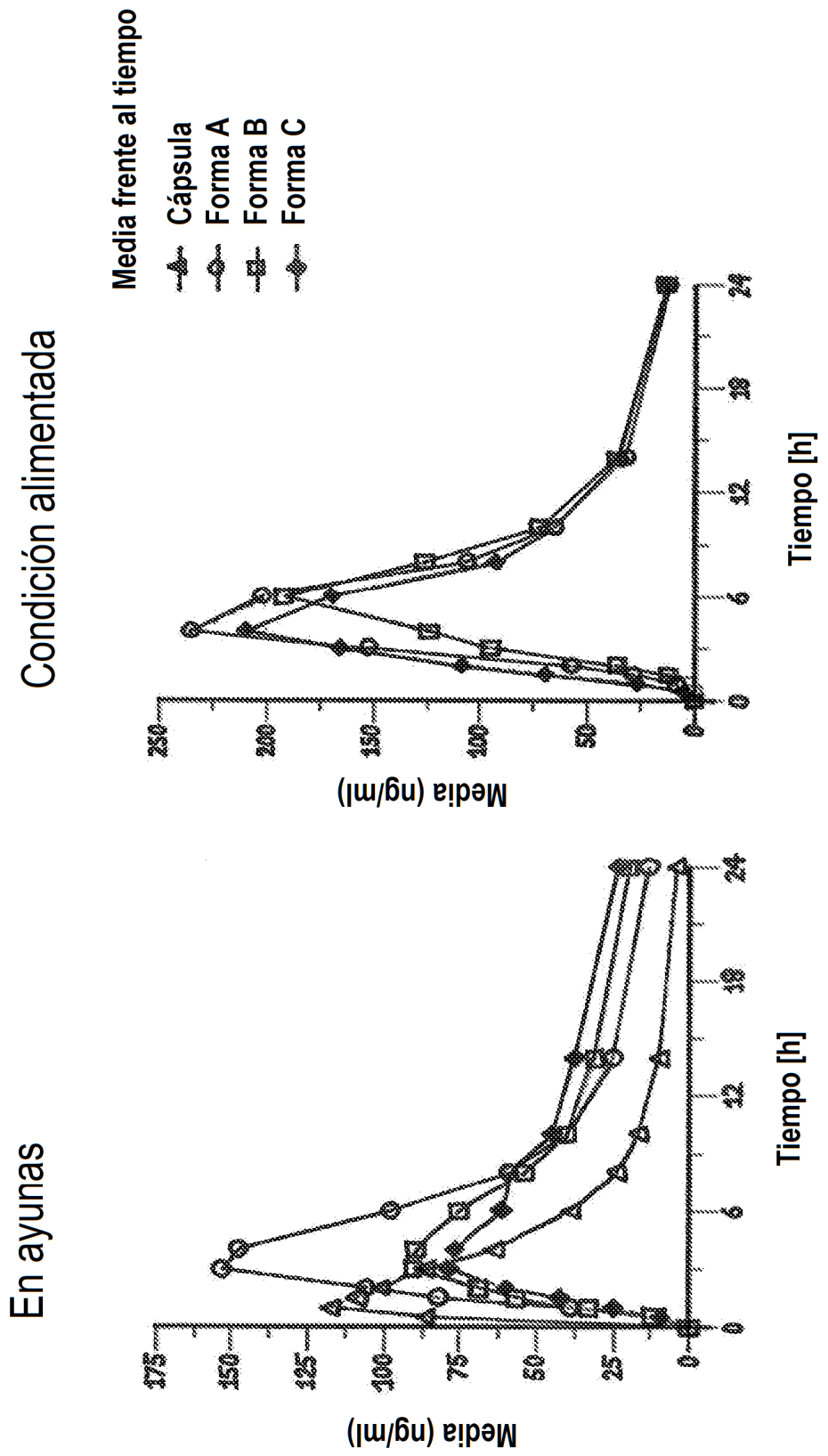


Figura 10

Resultados farmacocinéticos

Perfil de concentración plasmática media (DT)-tiempo de forma B de LM en ayunas frente a alimentado

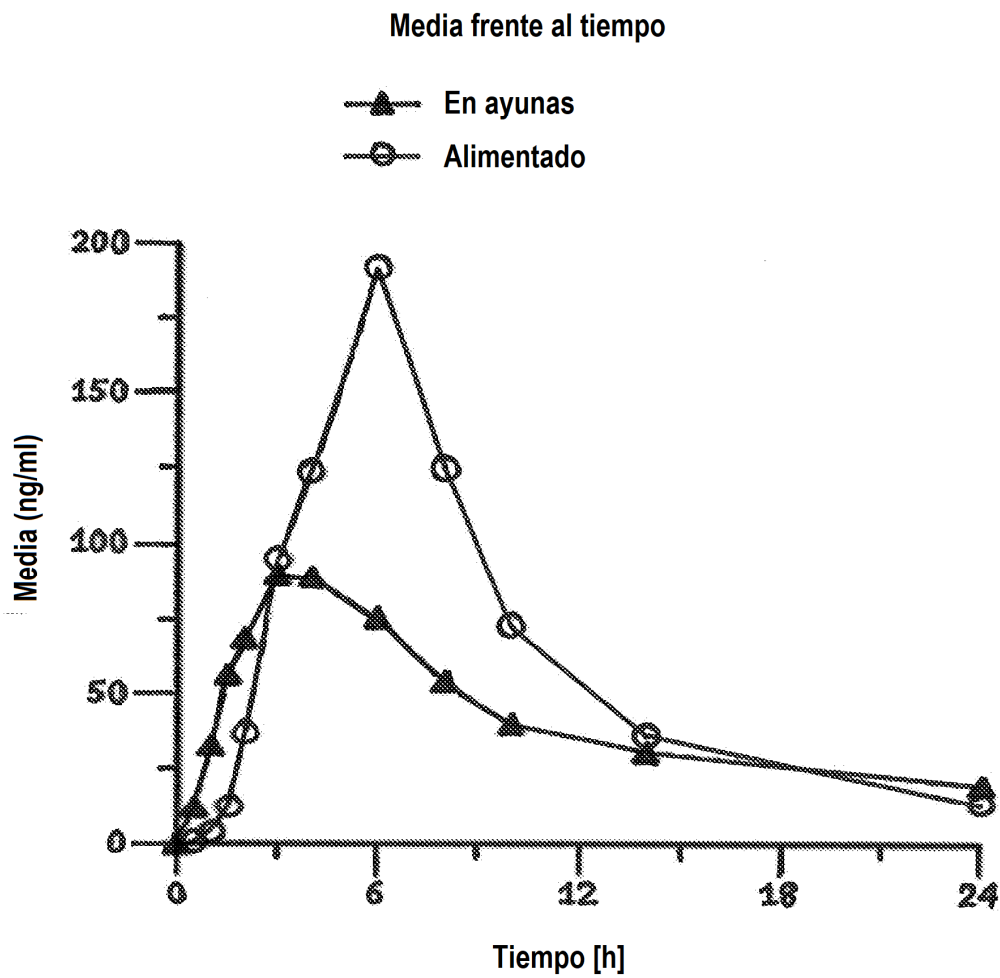
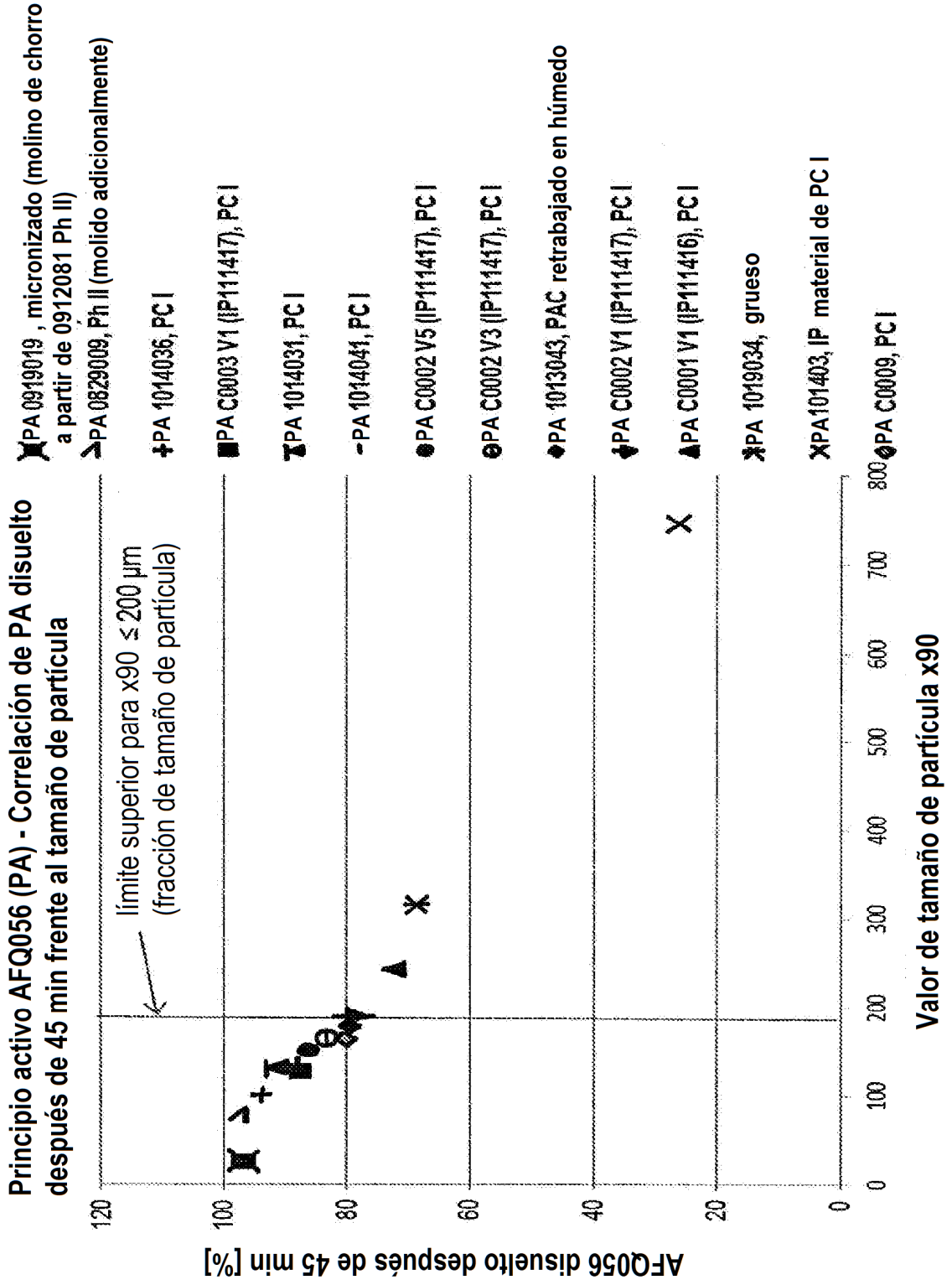


Figura 11



Distribución de tamaño de partícula

	x10	x50	x90
0919019	2	7	26
0829009	8	33	77
1014036	8	40	101
C0003 V1	5	37	128
1014031	9	50	132
1014041	10	50	135
C0002 V5	6	40	151
C0009	12	66	164
C0002 V3	7	44	165
1013043	6	43	180
C0002 V1	8	53	191
C0001 V1	12	77	243
1019034	26	123	317
101403	285	515	747