

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 787**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/22** (2006.01) **A61K 9/28** (2006.01)  
**A61K 9/52** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 31/422** (2006.01)  
**A61K 31/454** (2006.01)  
**A61K 31/4545** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61P 25/14** (2006.01)  
**A61P 25/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2013 PCT/DK2013/050111**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2013 WO13156035**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2013 E 13725557 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2838517**

54 Título: **Formulación farmacéutica disponible por vía oral adecuada para la gestión mejorada de trastornos del movimiento**

30 Prioridad:

**18.04.2012 DK 201270196**  
**01.06.2012 WO PCT/DK2012/050190**  
**04.12.2012 DK 201270755**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**15.02.2018**

73 Titular/es:

**CONTERA PHARMA APS (100.0%)**  
**Ole Maaløes Vej 3**  
**2200 Copenhagen N, DK**

72 Inventor/es:

**HANSEN, JOHN BONDO;**  
**THOMSEN, MIKAEL S.;**  
**MIKKELSEN, JENS D.;**  
**NIELSEN, PETER GUDMUND y**  
**KREILGAARD, MADS**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 654 787 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 farmacéutica disponible por vía oral adecuada para la gestión mejorada de trastornos del movimiento

### 5 Campo técnico

La presente descripción se refiere a una formulación farmacéutica que comprende un agonista de dos o más de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F, tales como un triptano, por ejemplo, zolmitriptán, en un constituyente de matriz que tiene características de liberación prolongada, y que además comprende un agonista de 5-HT1A-R, tal como buspirona, en un constituyente que tiene características de liberación inmediata. La presente formulación está particularmente bien adaptada para usarse en el tratamiento de trastornos del movimiento y es adecuada para administración oral.

### Antecedentes

Los trastornos del movimiento son un grupo de enfermedades que afectan a la capacidad para producir y controlar el movimiento del cuerpo, y comúnmente están asociados a trastornos o afecciones neurológicas asociadas a una disfunción neurológica. Los trastornos del movimiento pueden manifestarse a su vez en fluencia o velocidad de movimiento anormales, movimientos excesivos o involuntarios, o movimientos voluntarios lentos o ausentes.

Los trastornos del movimiento son causados frecuentemente por una regulación alterada de la neurotransmisión de dopamina. La enfermedad de Parkinson (PD) es un ejemplo de un trastorno del movimiento asociado a una regulación disfuncional de neurotransmisión de dopamina, la cual es causada por la degeneración progresiva de neuronas de dopamina. La discinesia tardía es otro ejemplo de un trastorno del movimiento asociado a la regulación disfuncional de neurotransmisión de dopamina.

Con el fin de reemplazar la dopamina perdida, la PD actualmente es tratada, por ejemplo, con Levodopa (L-DOPA, un precursor de la dopamina). Desafortunadamente, el tratamiento de PD con L-DOPA a menudo da lugar a un tipo específico de discinesia llamado discinesia inducida por L-DOPA (LID) que es causada por niveles excesivos de dopamina en las sinapsis.

La liberación y la recaptación de dopamina se regulan por varios neurotransmisores, incluyendo serotonina (5-HT). La serotonina actúa uniéndose a diferentes receptores serotoninérgicos, de los cuales agonistas y antagonistas de algunos receptores serotoninérgicos han sido investigados para el tratamiento de trastornos del movimiento.

Los moduladores de la neurotransmisión de serotonina (5-HT) individualmente han mostrado mejorar o prevenir la LID. Un ejemplo de los mismos es sarizotán, que es un agonista de 5-HT1A y un antagonista del receptor de dopamina (Grégoire et al: Parkinsonism Relat Disord. 2009; 15(6): 445-52). En un estudio de fase 2A y en un estudio abierto, sarizotán redujo la LID. Sin embargo, en varios estudios de fase 2b amplios no se pudieron demostrar efectos significativos de sarizotán en comparación con placebo.

Los efectos del agonista de 5-HT1A buspirona en la enfermedad de Parkinson se han estudiado en un estudio abierto pequeño (Ludwig et al: Clin Neuropharmacol. 1986; 9(4):373-8). Se descubrió que las dosis (10-60 mg/día), que se usan normalmente para tratar pacientes que padecen ansiedad, no tuvieron ningún efecto sobre la enfermedad de Parkinson o la discinesia. A dosis más altas (100 mg/día) se observó que la buspirona redujo la discinesia pero con un empeoramiento significativo de los índices de incapacidad. Esto demostró que altas dosis de buspirona podrían empeorar la acinesia asociada a enfermedad de Parkinson.

Recientemente se ha demostrado que una combinación de un agonista de 5-HT1A y de un agonista de 5-HT1 B aumentó la eficacia en la reducción de LID en modelos animales (por ejemplo, Muñoz et al: Brain. 2008; 131: 3380-94; Muñoz et al: Experimental Neurology 219 (2009) 298-307).

El agonista de 5-HT1A y 5-HT1 B combinado eltoprazina también ha sido sugerido recientemente para el tratamiento de LID (documento WO2009/156380). La eltoprazina se calcula que es el equivalente en cuanto a activación de 5-HT1A y 5-HT1 B. Los efectos a largo plazo del uso del compuesto para el tratamiento son desconocidos.

Los agonistas de 5-HT1A dados a altas dosis pueden conducir al desarrollo de síndrome de serotonina o toxicidad por serotonina, una forma de envenenamiento. Debido a la gravedad del síndrome de serotonina, es por lo tanto importante mantener una baja exposición del agonista de 5-HT1A.

Los presentes inventores han descubierto previamente que surgen sorprendentes efectos sinérgicos a partir de la

combinación de un agonista de dos o más de los receptores 5-HT1B, 5-HT1D y 5-HT1F, ilustrados por zolmitriptán, con un agonista de 5-HT1A, ilustrado por buspirona, cuando se probaron en un modelo animal para LID, lo que aumenta de manera eficaz el índice terapéutico. Aunque zolmitriptán generalmente es incapaz de inhibir LID cuando se administra en solitario, demostró ser eficaz para potenciar los efectos de la buspirona para inhibir LID - incluso en 5 dosis muy bajas; es decir, dosis de buspirona que por sí solas lograron producir un efecto significativo sobre LID (documento WO2012/048710).

En el documento PCT/DK2012/050190 (presentado el 01.06.2012) y proporcionado además en el presente documento, los presentes inventores investigaron la administración de zolmitriptán por separado antes de 10 administrar buspirona y encontraron efectos beneficiosos adicionales por dicha administración secuencial. En el documento PCT/DK2012/050190, ambos compuestos se administraron por inyecciones para lograr este efecto beneficioso adicional (s.c. o i.p.). Sin embargo, inyecciones separadas oportunas y repetidas son generalmente no deseadas especialmente para tratamientos a largo plazo, y las inyecciones de bolo pueden causar dosis a concentración en plasma demasiado alta, lo cual es un problema de seguridad potencial.

15

### Resumen

La invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas.

20 La presente descripción proporciona una formulación farmacéutica disponible por vía oral diseñada para obtener los efectos sinérgicos beneficiosos de combinar un agonista de dos o más de los receptores 5-HT1 B, D y F, ilustrados por zolmitriptán, con un agonista de 5-HT1A, ilustrado por buspirona; con lo que también se logra sorprendentemente el efecto beneficioso adicional de administración secuencial de los dos principios activos, mejorando de este modo la eficacia y reduciendo el riesgo de efectos adversos mientras que permite la facilidad de 25 administración mediante la eliminación de la necesidad de múltiples administraciones (tales como inyecciones o ingestas).

Un aspecto de la presente descripción es proporcionar una formulación farmacéutica que comprende

- 30 a. un constituyente de matriz que comprende un principio farmacéutico activo que es un agonista de dos o más de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F, proporcionando dicho constituyente de matriz una liberación prolongada de dicho principio farmacéutico activo, y  
 b. un constituyente que comprende un principio farmacéutico activo que es un agonista del receptor 5-HT1 A, proporcionando dicho constituyente liberación inmediata de dicho principio farmacéutico activo.

35

En una realización de la presente descripción, dicha formulación farmacéutica es una forma de dosificación, tal como una forma de dosificación sólida, tal como un comprimido. En una realización de la presente descripción, dicha forma de dosificación comprende los constituyentes a. y b. en compartimentos o capas separados; tales como una matriz de núcleo interno y una capa externa; o un comprimido de dos capas. En otra realización de la presente descripción, 40 cada uno de dichos constituyentes se proporciona en forma conjunta en una cápsula, donde dicha cápsula comprende los constituyentes a y b como gránulos o sedimentos separados.

En una realización de la presente descripción, dicho agonista de dos o más de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F es un triptano, tal como un triptano seleccionado del grupo que consiste en zolmitriptán, rizatriptán, 45 sumatriptán, naratriptán, almotriptán, frovatriptán, avitriptán, imotriptán y eletriptán.

En una realización de la presente descripción, dicho agonista del receptor 5-HT1 A se selecciona del grupo que consiste en buspirona, tandospirona, gepirona, alnespirona, binospirona, ipsapirona, perospirona, befiradol, repinotán piclozotán, osemozotán, flesinoxán, flibanserina y sarizotán.

50

En una realización de la presente descripción, dicho constituyente de matriz a. comprende cantidades predeterminadas de excipientes, preferiblemente excipientes de liberación controlada, tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o celulosa microcristalina (MCC), y opcionalmente además comprende talco, que opcionalmente está comprimido a una dureza adecuada, donde dicho constituyente de matriz a. proporciona para 55 una liberación máxima del principio farmacéutico activo de más del 80 %, tal como más del 85 %.

En una realización de la presente descripción, dicho constituyente b. comprende un excipiente, tal como un excipiente formador de película, que en una realización de la presente descripción puede ser hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

60

La presente formulación farmacéutica de la presente descripción proporciona la liberación prolongada del agonista de dos o más de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F con una concentración en plasma relativamente constante o de estado estable concomitante de los mismos, y una liberación inmediata del agonista del receptor 5-HT1 A con una concentración en plasma máxima concomitante del mismo.

5

En una realización de la presente descripción, la formulación farmacéutica comprende uno o más principios activos adicionales, tales como L-DOPA, carbidopa o benserazida.

Un aspecto de la presente descripción es proporcionar la formulación farmacéutica como se define en el presente documento para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento, incluyendo enfermedad de Parkinson, trastornos del movimiento asociados con enfermedad de Parkinson tales como bradicinesia, acinesia y discinesia, discinesia inducida por L-DOPA, y discinesia tardía.

10

### Definiciones

15

El término "agonista" en el presente contexto se refiere a una sustancia capaz de unirse a y activar uno o más receptores. Por lo tanto, un agonista del receptor 5-HT1A (agonista de 5-HT1A) es capaz de unirse a y activar el receptor 5-HT1A. Un agonista de dos o más de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F (agonista de 5-HT1 B/D/F) es capaz de unirse a y activar dos o tres de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F. Las expresiones "agonista de 5-HT1", "agonista del receptor 5-HT1", y "agonista del receptor 5-HT1" se usan de forma intercambiable en el presente documento.

20

El término "antagonista" en el presente contexto se refiere a una sustancia capaz de inhibir el efecto de un agonista de receptor.

25

Los términos "dopamina", "DA" y "4-(2-aminoetil)benceno-1,2-diol" se refieren a un neurotransmisor de catecolamina y una hormona. La dopamina es un precursor de adrenalina (epinefrina) y noradrenalina (norepinefrina) y activa los cinco tipos de receptores de dopamina - D1, D2, D3, D4 y D5 - y sus variantes.

30

"L-DOPA" o "3,4-dihidroxifenilalanina" es un precursor de los neurotransmisores de dopamina, norepinefrina (noradrenalina) y epinefrina (adrenalina). L-DOPA es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica y se convierte en dopamina por la enzima aromática L-aminoácido descarboxilasa (AADC), conocida también como DOPA descarboxilasa (DDC). L-DOPA se usa para el tratamiento de enfermedad de Parkinson.

35

Las expresiones "enfermedad de Parkinson", "Parkinson" y "PD" se refieren a un síndrome neurológico caracterizado por una deficiencia de dopamina, resultante de cambios degenerativos, vasculares o inflamatorios en los ganglios basales de la sustancia negra. Este término se refiere también a un síndrome que simula la enfermedad de Parkinson, pero el cual puede o no ser causado por la enfermedad de Parkinson, tal como efectos secundarios tipo parkinsoniano causados por ciertos fármacos antipsicóticos. La enfermedad de Parkinson también se conoce como parálisis agitante y parálisis de agitación.

40

El término "sinapsis" se refiere a un área de una neurona que permite que dicha neurona pase una señal eléctrica o química a otra célula. En una sinapsis, una membrana plasmática de la neurona que pasa señales (la neurona *presináptica*) entra en cercana aposición con la membrana de la célula diana (*postsináptica*).

45

La expresión "derivado farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto incluye sales farmacéuticamente aceptables, que indican una sal que no es dañina para el paciente. Estas sales incluyen sales de adición con ácidos o básicas farmacéuticamente aceptables, así como sales metálicas farmacéuticamente aceptables, sales de amonio y sales de amonio alquilado. Un derivado farmacéuticamente aceptable incluye además ésteres y profármacos, u otros precursores de un compuesto que pueda ser metabolizado biológicamente en el compuesto activo, o formas de cristal de un compuesto.

50

Los términos "serotonina", "5-hidroxitriptamina" y "5-HT" se refieren a un neurotransmisor de amina fenólica producido a partir de triptófano por hidroxilación y descarboxilación en neuronas serotoninérgicas del sistema nervioso central y las células de enterocromafina del tracto gastrointestinal. La serotonina es un precursor de melatonina.

55

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto como se usa en el presente documento se refiere a una cantidad suficiente para curar, aliviar, prevenir, reducir el riesgo de, o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad o trastorno dado y sus complicaciones.

60

Los términos "tratamiento" y "tratar" como se usan en el presente documento, se refieren a la gestión y cuidado de un paciente para efectos de combatir una afección, enfermedad o trastorno. El término pretende incluir el espectro completo de tratamientos para una afección dada de la cual esté padeciendo el paciente, tal como administración del compuesto activo para los efectos de: mejorar o aliviar los síntomas o complicaciones; retrasar la progresión de la afección, enfermedad o trastorno; curar o eliminar la afección, enfermedad o trastorno; y/o prevenir la afección, enfermedad o trastorno, donde "prevenir" o "prevención" se debe entender que se refiere al manejo y cuidado de un paciente para efectos de impedir el desarrollo de la afección, enfermedad o trastorno, e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir o reducir el riesgo del inicio de síntomas o complicaciones. El paciente a tratar es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

Un "triptano" en el presente contexto es un compuesto parte de una familia de fármacos a base de triptamina usados como medicamento abortivo en el tratamiento de migrañas y cefaleas en racimo. Los triptanos son agonistas de varios de los receptores de serotonina (tales como dos o más), con potencia variable para los diferentes subtipos de receptores 5-HT<sub>1</sub>, principalmente 5-HT<sub>1</sub> B, 5-HT<sub>1</sub> D, 5-HT<sub>1</sub> E y/o 5-HT<sub>1</sub> F.

Los "agonistas parciales" en el presente contexto son compuestos capaces de unirse y activar un receptor dado, pero que tienen eficacia sólo parcial en el receptor con respecto a un "agonista completo". Los agonistas parciales pueden actuar como antagonistas cuando compitan con un agonista completo para ocupación de un receptor y produzcan una reducción neta en la activación del receptor en comparación con los efectos o activación observados con el agonista completo en solitario.

Las expresiones "liberación prolongada" (ER), "liberación sostenida" (SR) y "liberación controlada" (CR) tienen el mismo significado y se usan indistintamente en el presente documento.

## 25 Descripción de los dibujos

**Figura 1:** Efecto de la combinación de bupiriona y zolmitriptán en movimientos involuntarios anormales inducidos por L-DOPA (AIM) en ratas. Los asteriscos (\*\*) representan efectos de  $P < 0,01$  en comparación con vehículo. Se administró zolmitriptán 35 minutos antes que L-DOPA mientras que la bupiriona se administró 30 minutos antes que L-DOPA. Los rombos representan ratas a las que se les administró vehículo únicamente, el cuadrado de color negro representa ratas a las que se les administró 0,5 mg/kg de bupiriona, los triángulos representan ratas a las que se les administraron 3 mg/kg de zolmitriptán en combinación con 0,5 mg/kg de bupiriona, los círculos de color negro representan ratas a las que se les administraron 10 mg/kg de zolmitriptán en combinación con 0,5 mg/kg de bupiriona y los cuadrados de color blanco representan ratas a las que se les administraron 10 mg/kg de zolmitriptán en combinación con 1 mg/kg de bupiriona. Las curvas muestran diferentes tratamientos: bupiriona (0,5 mg/kg); bupiriona (0,5 mg/kg) + zolmitriptán (3 mg/kg); bupiriona (0,5 mg/kg) + zolmitriptán (10 mg/kg) y bupiriona (1 mg/kg) + zolmitriptán (10 mg/kg). Detallado en el Ejemplo I.

**Figura 2:** El transcurso del tiempo que muestra el efecto de tandospirona y la combinación de tandospirona y zolmitriptán sobre AIM inducidos por L-DOPA (Lim + Ax+OI). \*\*\*:  $P < 0,001$ , \*\*:  $P < 0,01$ , \*:  $P < 0,05$ , ANOVA bidireccional seguido de pruebas posteriores de Bonferroni en comparación con vehículo de control en cada punto de tiempo. Detallado en el Ejemplo II.

**Figura 3:** Efecto de la combinación de bupiriona y zolmitriptán en movimientos involuntarios anormales inducidos por L-DOPA (AIM) en ratas. A) Los AIM totales (Lo, Li, Ax, OI) suman los tratamientos posteriores (todos los puntos temporales). Zolmitriptán se dosificó 11 min, 2 h o 5 h antes de las calificaciones de los AIM por inyección s.c. La mezcla de L-DOPA (8 mg/kg) y benserazida (15 mg/kg) se dosificó 10 min antes de las calificaciones de los AIM.  $N = 6-7$ . B) AIM totales 70 min después de la inyección de L-DOPA. C) AIM totales 90 min después de la inyección de L-DOPA. Los datos se expresaron como Media  $\pm$  SEM, \*\*\* $p < 0,001$ , \*\* $p < 0,01$ , \* $p < 0,05$  frente al grupo de vehículo, # $p < 0,01$ , # $p < 0,05$ , frente a Bus 0,2 mg/kg, ANOVA unidireccional, prueba de Newman-Keuls,  $n = 6-7$ . La figura muestra que la combinación de bupiriona y zolmitriptán tiene un efecto superior a bupiriona en solitario, cuyo efecto es mejorado cuando se administra zolmitriptán antes de bupiriona. Detallado en el Ejemplo III.

**Figura 4:** Comparación de los resultados generalizados para A) la administración secuencial de zolmitriptán y bupiriona por inyección sobre los niveles de concentración en plasma de zolmitriptán y bupiriona en un modelo animal de LID (6-OHDA, descrito en los Ejemplos I-III); zolmitriptán se administra 2 o 5 horas antes de la exposición a L-DOPA y bupiriona se administra poco antes de la exposición a L-DOPA (véase, por ejemplo, la Figura 3 y el Ejemplo III); y B) la liberación simulada de principios activos en una formulación de combinación con las propiedades de liberación como se describe en la reivindicación 1, en un régimen de dosificación de un día, obteniendo de este modo los efectos beneficiosos de la administración secuencial de zolmitriptán y bupiriona mostrados por las inyecciones en una formulación de combinación disponible por vía oral. Se logra un nivel de estado estable de zolmitriptán, con dosis máximas de bolo de bupiriona.

**Figura 5:** Perfiles de disolución del comprimido comercializado actual que comprende zolmitriptán en solitario

("originador") para comparación y los gránulos y comprimidos de zolmitriptán producidos con parámetros variables. Los números (por ejemplo, 0533/2012) se refieren al número de lote interno (véase el Ejemplo 9). El % de la velocidad de disolución se refiere a la cantidad del principio farmacéutico activo liberado en un ensayo de disolución.

5 Figura 6: Perfiles de disolución del comprimido comercializado actual que comprende zolmitriptán en solitario ("originador") para comparación y los comprimidos de zolmitriptán producidos comprimidos a una dureza similar (56N-65N) que contienen Methocel EM4 con o sin revestimiento de placebo, o Methocel K100 sin revestimiento. Los números (por ejemplo, 0554/2012) se refieren al número de lote interno (véase el Ejemplo IX). El % de la velocidad de disolución se refiere a la cantidad del principio farmacéutico activo liberado en un ensayo de disolución. La figura muestra que las propiedades de liberación prolongada de zolmitriptán pueden ser diseñadas para ajustarse al perfil

10 farmacocinético más óptimo (plano) de zolmitriptán.  
Figura 7: Perfiles de disolución de los comprimidos de zolmitriptán que contienen Methocel EM4 con un revestimiento de bupiriona (60N) (lote 0614/2012) que muestran el patrón de liberación (velocidad de disolución) de cada principio activo; comparado con el comprimido comercializado actual que comprende zolmitriptán en solitario ("originador") y un comprimido de zolmitriptán con un revestimiento de placebo. El % de la velocidad de disolución se

15 refiere a la cantidad del principio farmacéutico activo liberado en un ensayo de disolución. La figura muestra que se logran diferentes patrones de disolución de zolmitriptán y bupiriona cuando se combinan en el mismo comprimido (lote 0614/2012). Véase el Ejemplo X.  
Figura 8: El proceso de fabricación para el prototipo preclínico de un producto de combinación de dosis fija de acuerdo con la presente descripción (comprimidos con una matriz de núcleo interno de 1 mg de zolmitriptán de CR

20 con revestimiento externa de 10 mg de Bupiriona de IR; 0614/2012). Véase el Ejemplo XI. CR = liberación controlada; IR = liberación inmediata.  
Figura 9: Perfil farmacocinético de la formulación de combinación. Media  $\pm$  sem (n = 4) del perfil de concentración en plasma-tiempo de bupiriona y zolmitriptán en monos cynomolgus tras la administración oral del producto de combinación de clorhidrato de bupiriona (IR)/zolmitriptán (CR) 10 mg/1 mg (lote 0612/2012). Véase el Ejemplo XII.

25 CR = liberación controlada; IR = liberación inmediata.

### Descripción detallada

La presente descripción se refiere al uso de combinaciones de agonistas del receptor de serotonina (agonista de 5-HT1 A y agonistas de serotonina 5-HT1D, 5-HT1B, 5-HT1F; es decir, "triptanos") para el tratamiento de trastornos del movimiento, donde el agonista de los receptores de serotonina seleccionados del grupo de 5-HT1B, 5-HT1D y 5-HT1F o "triptano" y el agonista del receptor de serotonina 5-HT1A se liberan o se administran en una secuencia especial que optimizará los efectos de los componentes individuales de tal manera que se obtiene la actividad óptima de aditivo o sinérgica. Esto además mejorará la eficacia o reducirá los efectos adversos (es decir, aumentará el índice terapéutico). Mediante la administración del "triptano" de una manera que permita que el "triptano" afecte a su diana molecular en la región del cerebro relevante durante y/o antes y/o después de que el agonista del receptor 5-HT1A afecte a su diana molecular, se lograrán efectos beneficiosos. Un procedimiento de liberación prolongada permitirá al "triptano" afectar a la diana molecular en la región del cerebro relevante antes y/o durante el tiempo en el que el agonista 5-HT1A afecte a su diana molecular. Al permitir una modulación secuencial de la región del cerebro relevante, será posible lograr una mayor eficacia y reducir los efectos adversos con el uso de dosis más bajas de los dos compuestos.

En el presente contexto, para los propósitos de la presente descripción, para lograr el efecto de la administración del agonista de dos o más de los receptores 5-HT1B, 5-HT1D y 5-HT1F antes y/o durante la liberación o la administración del agonista del receptor 5-HT1A, el agonista de dos o más de los receptores 5-HT1B, 5-HT1D y 5-HT1F se libera por liberación prolongada durante la liberación inmediata del agonista de 5-HT1.

En el presente documento se proporciona una formulación farmacéutica especial que está diseñada para obtener los efectos sinérgicos beneficiosos de combinar un agonista de dos o más de los receptores 5-HT1 B, D y F, ilustrado por zolmitriptán, con un agonista de 5-HT1A, ilustrado por bupiriona; y además sorprendentemente también lograr el efecto beneficioso adicional de administración secuencial de los dos componentes activos, aumentando de este modo el índice terapéutico al mejorar la eficacia y reducir el riesgo de efectos adversos.

Los trastornos del movimiento que han de ser tratados con la combinación ventajosa de fármacos identificados son principalmente las afecciones crónicas que requieren gestión crónica y, por lo tanto, con frecuencia tratamiento médico durante toda la vida. Por lo tanto, con el fin de asegurar el acatamiento óptimo del paciente, es altamente ventajoso desarrollar una formulación farmacéutica disponible por vía oral, tal como una forma de dosificación sólida o comprimido, que permitirá la fácil administración - lo que evita la necesidad de inyecciones generales, y específicamente evita la necesidad de inyecciones (o la ingesta de comprimidos) separadas en el tiempo (tal como zolmitriptán 2-5 horas antes de la bupiriona, y ambos administrados a diario). También, se evita una dosis máxima

de zolmitriptán por esta formulación especial, lo que elimina una preocupación de seguridad potencial, y la dosis máxima de buspirona se mantiene relativamente baja al ser potenciada por zolmitriptán, lo que reduce el riesgo de desarrollar el síndrome de serotonina.

- 5 El síndrome de serotonina es causado por la activación aumentada de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2A</sub>. El síndrome de serotonina, por definición, es un grupo de síntomas que se presentan como cambios mentales, mala función del sistema nervioso autónomo, y quejas neuromusculares. Los pacientes pueden presentar confusión, agitación, diarrea, sudoración, escalofríos, hipertensión, fiebre, recuento de glóbulos blancos aumentado, falta de coordinación, aumento marcado en reflejos, movimientos musculares involuntarios, temblor, rigidez extrema, convulsiones e  
10 incluso coma. La gravedad de los cambios varía de leve a fatal.

### **Formulación farmacéutica**

La formulación farmacéutica, como se describe en el presente documento, se formula para administración enteral,  
15 concretamente administración oral.

Un aspecto de la presente descripción es proporcionar una formulación farmacéutica que comprende

- a. un constituyente de matriz que comprende un principio farmacéutico activo que es un agonista de dos o más de  
20 los receptores 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> y 5-HT<sub>1F</sub>, proporcionando dicho constituyente de matriz una liberación prolongada de dicho principio farmacéutico activo, y  
b. un constituyente que comprende un principio farmacéutico activo que es un agonista del receptor 5-HT<sub>1A</sub>, proporcionando dicho constituyente liberación inmediata de dicho principio farmacéutico activo.

25 Por lo tanto, la presente formulación farmacéutica descrita comprende dos constituyentes; los constituyentes a. y b., comprendiendo cada uno un principio farmacéutico activo; donde el constituyente a. comprende i) un agonista de dos o más de los receptores 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> y 5-HT<sub>1F</sub>, y el constituyente b. comprende ii) un agonista del receptor 5-HT<sub>1A</sub>.

30 Por lo tanto, la formulación farmacéutica de acuerdo con la presente descripción está diseñada para liberar los dos principios activos de manera diferente; el constituyente de matriz a. es una matriz que proporciona una liberación prolongada del componente i) un agonista de dos o más de los receptores 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> y 5-HT<sub>1F</sub>, y el constituyente b. proporciona una liberación inmediata de un agonista del componente ii) el receptor 5-HT<sub>1A</sub> (que es una matriz o un revestimiento).  
35

La tecnología de liberación en el tiempo o controlada (liberación prolongada o sostenida) es un mecanismo usado en píldoras, comprimidos o cápsulas para disolver lentamente y liberar un fármaco con el tiempo. Las ventajas de los comprimidos o cápsulas de liberación sostenida son que se pueden tomar menos frecuentemente que las formulaciones de liberación inmediata, y que mantienen niveles más estables del fármaco en el torrente sanguíneo.  
40

Los fármacos de liberación controlada pueden formularse de manera que el principio activo sea embebido en una matriz de una o más sustancias insolubles de tal forma que la disolución del fármaco deba encontrar su salida a través de los orificios de la matriz. Algunos fármacos están contenidos en comprimidos a base de polímeros con un orificio perforado por láser por un lado y una membrana porosa en el otro lado. Los ácidos estomacales empujan a  
45 través de la membrana porosa, empujando así el fármaco a través del orificio perforado por láser. Con el tiempo, toda la dosis de fármaco se libera en el sistema mientras que el recipiente polimérico permanece intacto, para ser excretado más tarde a través de la digestión normal. En algunas formulaciones, el fármaco se disuelve en la matriz, y la matriz se hincha físicamente para formar un gel, permitiendo que el fármaco salga a través de la superficie externa del gel. La microencapsulación también produce perfiles de disolución complejos; a través de un  
50 revestimiento de un principio farmacéutico activo alrededor de un núcleo inerte, y al estratificarlo en capas con sustancias insolubles para formar una microesfera, se obtiene una velocidad de disolución más consistente y replicable - en un formato conveniente que puede mezclarse con otros principios farmacéuticos de liberación instantánea, por ejemplo en cualquier cápsula de gelatina de dos piezas.

55 Las formas de dosificación son una mezcla de componentes de fármaco activo y componentes que no contienen fármaco. La formulación farmacéutica de acuerdo con la presente descripción puede ser una forma de dosificación, tal como una forma de dosificación oral. En una realización particular de la presente descripción, dicha forma de dosificación es una forma de dosificación sólida, tal como un comprimido.

60 Las formas de dosificación sólidas (o preparaciones en forma sólida) incluyen polvos, comprimidos, píldoras,

cápsulas, obleas, supositorios y gránulos dispersables.

De acuerdo con la presente descripción, en la misma forma de dosificación sólida, dos principios activos en una realización de la presente descripción pueden combinarse con el fin de proporcionar liberación controlada de un principio activo y liberación inmediata de otro principio activo.  
 5 Un comprimido es una forma de dosificación farmacéutica que comprende una mezcla de sustancias activas y excipientes, prensada o compactada en una dosis sólida. Los comprimidos son sencillos y cómodos de usar. Proporcionan una dosis exacta medida del principio o principios activos en un envase portátil cómodo. Los procesos y técnicas de fabricación pueden proporcionar propiedades especiales de los comprimidos, por ejemplo,  
 10 formulaciones de liberación prolongada o de disolución rápida.

En una realización de la presente descripción, los dos constituyentes a. y b. que comprenden cada uno un principio activo (i) y ii) respectivamente) se proporcionan en una forma de dosificación sólida o un comprimido, donde dichos principios activos se proporcionan en compartimientos separados o capas dentro del comprimido. Dichos  
 15 compartimientos separados o capas pueden ser de cualquier diseño concebible por el experto en la técnica, tal como una capa interna del constituyente a. o b con una capa externa de constituyente b. o a.; o una bicapa de cualquier forma concebible, tal como una capa del constituyente a. o b. con otra capa del constituyente b. o a.

En una realización de la presente descripción, dicha composición farmacéutica es una forma de dosificación sólida  
 20 bicapa o un comprimido bicapa.

De ello se desprende que, en una realización de la presente descripción, se proporciona una forma de dosificación sólida que comprende

25 a. un constituyente de matriz que proporciona una liberación prolongada de un agonista de dos o más de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F, y  
 b. un constituyente que proporciona una liberación inmediata de un agonista del receptor 5-HT1 A, donde dicha forma de dosificación comprende el constituyente de matriz a. y el constituyente b. en compartimientos separados o  
 30 capas.

En una realización particular de la presente descripción, la formulación farmacéutica comprende

a. una matriz de núcleo interno que proporciona la liberación prolongada de un agonista de dos o más de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F, y  
 35 b. un revestimiento externo que proporciona la liberación inmediata de un agonista del receptor 5-HT1A.

En una realización de la presente descripción, cada uno de los constituyentes a. y b. de la formulación farmacéutica se proporcionan juntos en una cápsula. Dicha cápsula puede comprender los constituyentes a. y b. como gránulos o  
 40 sedimentos separados.

Por lo tanto, la presente descripción proporciona una formulación (tal como un comprimido) que está diseñado para liberar lentamente el compuesto que es un agonista de dos o más de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F (o triptano) por un procedimiento de liberación prolongada (o retardada, sostenida), y liberar el agonista del receptor 5-HT1A mediante un procedimiento de liberación inmediata.  
 45

La matriz del núcleo interno y el revestimiento externo en una realización de la presente descripción comprende además uno o más excipientes, como se detalla en otra parte en el presente documento.

En una realización preferida de la presente descripción, el componente i) es un triptano y el componente ii) es un agonista de 5-HT1A. En una realización preferida de la presente descripción, el componente i) es un triptano seleccionado del grupo que consiste en zolmitriptán, rizatriptán, sumatriptán, naratriptán, almotriptán, frovatriptán, eletriptán, avitriptán e imotriptán, y el componente ii) es un agonista de 5-HT1A seleccionado del grupo que consiste en buspirona, tandospirona, gepirona, alnespirona, binospirona, ipsapirona, perospirona, befiradol, repinotán piclozotán, osemozotán, flesinoxán, flibanserina y sarizotán. En una realización particular de la presente descripción,  
 50 el componente i) es zolmitriptán y el componente ii) es buspirona.

El constituyente a. de matriz que comprende el componente i) está formulado para liberar el principio activo por una velocidad de liberación controlada con el tiempo (liberación prolongada), con lo que se logra una liberación lenta y constante del componente i), consiguiendo así una situación de estado estable con una concentración en plasma constante del componente i). La formulación de liberación prolongada proporcionará una concentración en plasma  
 60

en estado estable del compuesto, y una curva de concentración en plasma más plana, lo que evita las concentraciones plasmáticas máximas altas, que proporciona una exposición prolongada en comparación con liberación inmediata.

5 El constituyente b. que comprende el componente ii) se formula para liberar el principio activo por un procedimiento de liberación inmediata, consiguiendo de este modo una concentración en plasma máxima del componente ii). El procedimiento de liberación inmediata del agonista de 5-HT<sub>1A</sub> puede simular una administración en bolo, es decir, la administración de una sustancia en forma de una única dosis más grande. Esto proporcionará una dosis máxima del agonista de 5-HT<sub>1A</sub>.

10

El constituyente b. puede formularse en una realización de la presente descripción como un revestimiento externo situado en o fuera de la matriz de núcleo interno, lo que cubre substancialmente la matriz de núcleo interno.

15 Los constituyentes a. y b. en una realización de la presente descripción pueden cada uno de ellos formularse como una capa separada en un comprimido bicapa.

20 El presente diseño de formulación farmacéutica, forma de dosificación o comprimido proporciona el componente i) que es un agonista de dos o más de los receptores 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> y 5-HT<sub>1F</sub> que han de estar presentes en niveles en plasma bajos continuos por lo que afectan constantemente a sus dianas moleculares en la región del cerebro relevante, estando de este modo el componente i) presente y listo para potenciar los efectos del componente ii) un agonista de 5-HT<sub>1A</sub> cuando este último es liberado para alcanzar sus niveles en plasma máximos. Por lo tanto, la relación terapéutica es optimizada mediante el uso de dosis más bajas de cada uno de los dos compuestos (sinergia) y evitando una exposición máxima del componente i).

25 La primera administración del comprimido de acuerdo con la presente descripción ("dosis 1" en la figura 4B) proporcionará una concentración en plasma máxima del componente ii) un agonista de 5-HT<sub>1A</sub>, mientras que los niveles en plasma del componente i) un agonista de dos o más de los receptores 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> y 5-HT<sub>1F</sub>, aumentan más lentamente a un nivel de estado estable bajo en el plasma. Por lo tanto, la provisión de múltiples dosis alcanzará un efecto sinérgico óptimo de los dos principios activos "simulando" la administración secuencial de los constituyentes i) e ii).

30 Por lo tanto, el componente i) un agonista de dos o más de los receptores 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> y 5-HT<sub>1F</sub> es liberado por liberación prolongada durante y/o después de la liberación inmediata del componente ii) el agonista 5-HT<sub>1A</sub>.

35 La expresión "liberación inmediata" se refiere a una formulación farmacéutica (tal como comprimido o cápsulas) capaz de liberar el principio activo en un corto período de tiempo, típicamente en menos de 30 minutos.

40 La expresión "liberación prolongada" se refiere a comprimidos o cápsulas de liberación del principio activo a una velocidad de liberación sostenida y controlada durante un período de tiempo. Típicamente las cápsulas y comprimidos de liberación prolongada liberan todo o la mayor parte de su principio activo en un período de 4 horas, tal como, tal como 8 horas, por ejemplo, 12 horas, tal como 16 horas, por ejemplo, 24 horas.

### **Principios activos**

45 La presente formulación farmacéutica descrita comprende dos principios activos i) un agonista de dos o más de los receptores 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> y 5-HT<sub>1F</sub>, y ii) un agonista de 5-HT<sub>1A</sub>.

### ***Componente i)***

50 En una realización de la presente descripción, el componente i) agonista de dos o más de los receptores 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> y 5-HT<sub>1F</sub> es un agonista de dos o tres receptores de serotonina seleccionados del grupo que consiste en los receptores 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> y 5-HT<sub>1F</sub>. Por lo tanto, el componente i) puede ser un agonista combinado del receptor 5-HT<sub>1B</sub> y el receptor 5-HT<sub>1D</sub>, o un agonista combinado del receptor 5-HT<sub>1B</sub> y el receptor 5-HT<sub>1F</sub>, o un agonista combinado del receptor 5-HT<sub>1D</sub> y el receptor 5-HT<sub>1F</sub>, o un agonista combinado del receptor 5-HT<sub>1B</sub>, el receptor 5-HT<sub>1D</sub> y el receptor 5-HT<sub>1F</sub>. En una realización de la presente descripción, dicho componente i) también es un agonista del receptor 5-HT<sub>1A</sub> (total o parcial).

60 Un agonista identificado como el componente i) puede tener diferente afinidad y/o eficacia de activación del receptor para cada uno de los dos o más receptores de serotonina, donde afinidad se refiere al número y tamaño de fuerzas intermoleculares entre un ligando y su receptor, y al tipo de residencia de un ligando en su sitio de unión a receptor,

y eficacia de activación de receptor se refiere a la capacidad del compuesto para producir una respuesta biológica después de unirse al receptor diana y a la magnitud cuantitativa de esta respuesta. Estas diferencias en afinidad y eficacia de activación del receptor pueden determinarse por estudios de unión/activación de receptor que son convencionales en la técnica, por ejemplo al generar valores  $CE_{50}$  y  $Emax$  para la estimulación de la unión a [ $^{35}S$ ]-GTP $\gamma$ S en células que expresen uno o varios tipos de receptores 5-HT1 como se menciona en el presente documento, o en tejidos que expresan los diferentes tipos de receptores 5-HT. Alta afinidad significa que una concentración más baja de un compuesto se requiere para obtener una unión del 50 % de los receptores en comparación con compuestos que tienen afinidad más baja; alta eficacia de activación de receptor significa que una concentración más baja del compuesto se requiere para obtener una respuesta de activación del 50 % (bajo valor de  $CE_{50}$ ), en comparación con compuestos que tienen afinidad y/o eficacia de actividad de receptor más bajas (valor de  $CE_{50}$  más alto). La potencia de activación de receptor de los compuestos que son agonistas del receptor 5-HT1 de la presente descripción también se puede medir en valores  $p(A_{50})$  que es un método convencional para determinar la eficacia de activación de receptor de un agonista.

15 En una realización de la presente descripción, el agonista combinado de dos o tres de los receptores 5-HT1 B, y 5-HT1 F tiene mayor afinidad y/o eficacia de activación de receptor para el receptor 5-HT1 D que para el receptor 5-HT1 B, o tiene mayor afinidad y/o eficacia de activación de receptor para el receptor 5-HT1 D que para los receptores 5-HT1 B y 5-HT1 F.

20 Ciertos agonistas del receptor 5-HT1 B/5-HT1 D mixtos han sido desarrollados, y un subgrupo de agonistas del receptor 5-HT1 B/5-HT1 D se denominan colectivamente "los triptanos". Los triptanos han sido desarrollados como medicamento para el tratamiento de migraña y se han usado para terapia durante más de una década. Además de sus efectos en los receptores 5-HT1 B y 5-HT1 D, algunos "triptanos" se unen a y activan receptores 5-HT1 F y otros receptores 5-HT.

25

El Componente i) agonista de dos o más de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F puede seleccionarse del grupo que consiste en zolmitriptán ((S)-4-({3-[2-(dimetilamino) etil]-1H-indol-5-il]metil}-1,3-oxazolidin-2-ona), rizatriptán (N,N-dimetil-2-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]etanamina), sumatriptán (1-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-N-metil-metanosulfonamida), naratriptán (N-metil-2-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il]etanosulfonamida), almotriptán (N,N-dimetil-2-[5-(pirrolidin-1-il)metil]-1H-indol-3-il)etanamina), frovatriptán ((+)-(R)-3-metilamino-6-carboxamido-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol) y eletriptán ((R)-3-[(1-metilpirrolidin-2-il)metil]-5-(2-fenilsulfoniletil)-1H-indol), o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 Por lo tanto, en una realización preferida de la presente descripción, el componente i) agonista de dos o más de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F es un "triptano". En una realización de la presente descripción, dicho triptano se selecciona del grupo que consiste en zolmitriptán, rizatriptán, sumatriptán, naratriptán, almotriptán, frovatriptán, avatriptán, imotriptán y eletriptán, y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 En una realización particular de la presente descripción, el triptano es zolmitriptán, rizatriptán, frovatriptán, eletriptán o naratriptán.

Zolmitriptán, rizatriptán, naratriptán y eletriptán son agonistas completos de 5-HT1D, B y A y agonistas parciales de 5-HT1B.

#### 45 **Componente ii)**

El Componente ii) un agonista de 5-HT1A puede seleccionarse del grupo que consiste en buspirona (8-[4-(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il]butil]-8-azaespiro[4,5]decano-7,9-diona), tandospirona ((1R,2R,6S,7S)-4-{4-[4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il]butil]-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decano-3,5-diona), gepirona (4,4-dimetil-1-[4-(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il]butil]piperidin-2,6-diona), alnespirona ((+)-4-dihidro-2H-cromen-3-il-propilamino]butil]-8-azaespiro[4,5]decano-7,9-diona), binospirona (8-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetilamino)etil]-8-azaespiro[4,5]decano-7,9-diona), ipsapirona (9,9-dioxo-8-[4-(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il]butil]-9 $\lambda$ 6-tia-8-azabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5-trien-7-ona), perospirona (3aR, 7aS)-2-[4-[4-(1, 2-bencisotiazol-3-il)piperazin-1-il]butil] hexahidro-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona, befiradol (F-13,640) (3-cloro-4-fluorofenil-[4-fluoro-4-[(5-metilpiperidin-2-il)metilamino]metil]piperidin-1-il]metanona, repinotán ((R)-(-)-2-[4-[(croman-2-ilmetil)-amino]-butil]-1,1-dioxo-benzo[d]isotiazolona), piclozotán (3-cloro-4-[4-(2-piridinil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]butil]-1,4-benzoxazepin-5(4H)-ona), osemozotán (5-(3-[(2S)-1,4-benzodioxan-2-ilmetil]amino]propoxi)-1,3-benzodioxol), flesinoxán (4-fluoro-N-[2-[4-[(3S)-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-8-il]piperazin-1-il]etil]benzamida), flibanserina (1-(2-{4-[3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}etil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona), y sarizotán (EMD-128,130) (1-[(2R)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-N-[(5-(4-fluorofenil)piridin-3-il]metil)metanamina), o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

60

Por lo tanto, en una realización preferida de la presente descripción, el componente ii) un agonista de 5-HT1A se selecciona del grupo que consiste en bupirona, tandospirona, gepirona, alnespirona, binospirona, ipsapirona, perospirona, befiradol, repinotán, piclozotán, osemozotán, flesinoxán, flibanserina y sarizotán y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización particular de la presente descripción, dicho agonista de 5-HT1 es bupirona, tandospirona o gepirona. En otra realización particular de la presente descripción, dicho agonista de 5-HT1 es bupirona o tandospirona. En otra realización particular de la presente descripción, dicho agonista 5-HT1 es bupirona.

En una realización preferida de la presente descripción, el agonista de dos o más de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F es zolmitriptán, y el agonista de 5-HT1A es bupirona.

### **Administración y dosificación**

La formulación farmacéutica de la presente descripción induce efectos sinérgicos y combinados, que permiten una dosis baja de agonistas de 5-HT1 en el tratamiento de trastornos del movimiento, lo que da por resultado una reducción del riesgo de efectos adversos del tratamiento de dosis alta con agonistas de 5-HT1.

De acuerdo con la presente divulgación, se administran agonistas de 5-HT1 a individuos que requieran tratamiento a dosis farmacéuticamente eficaces. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente descripción es una cantidad suficiente para curar, prevenir, reducir el riesgo de, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad o trastorno del movimiento dado y sus complicaciones. La cantidad que es efectiva para un propósito terapéutico particular dependerá de la severidad y de la clase del trastorno del movimiento así como del peso y estado general del sujeto.

El comprimido de formulación especial de acuerdo con la presente descripción puede ser administrada una o varias veces al día, tal como de 1 a 8 veces al día, tal como de 1 a 6 veces al día, tal como de 1 a 5 veces al día, tal como de 1 a 4 veces al día, tal como de 1 a 3 veces al día, tal como de 1 a 2 veces al día, tal como de 2 a 4 veces por día, tal como de 2 a 3 veces al día. En una realización particular, la formulación o comprimido se administra una vez al día, tal como dos veces al día, por ejemplo 3 veces al día, tal como 4 veces al día, por ejemplo 5 veces al día, tal como 6 veces al día.

La administración puede producirse por un tiempo limitado, tales como de 1 o 2 días a 7 días, por ejemplo 7 días a 14 días, tales como de 14 días hasta un mes, por ejemplo desde un mes a varios meses (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses); o la administración puede ser crónica, el tratamiento puede ser crónico desde el inicio del diagnóstico, tal como a lo largo de la vida del individuo mientras el individuo se beneficie de la misma, es decir, cuando un trastorno del movimiento está presente o mientras tenga un mayor riesgo de desarrollar un trastorno del movimiento, tal como durante el tratamiento con L-DOPA u otros medicamentos tales como antipsicóticos, antidepresivos, fármacos antieméticos o durante la retirada de ciertos medicamentos que causan un trastorno del movimiento.

En una realización de la presente descripción, la formulación farmacéutica ha de ser administrada siempre que un trastorno del movimiento esté presente o siempre que un mayor riesgo de desarrollar un trastorno del movimiento esté presente.

La administración de la formulación farmacéutica de acuerdo con la presente descripción puede ser administrada a un individuo en varios puntos de tiempo del tratamiento. El tratamiento se puede hacer en un período continuo, o en intervalos con períodos intermedios en los cuales la administración es detenida, disminuida o alterada. Dichos períodos de tratamiento o períodos no de tratamiento pueden variar en longitud, y pueden ser de 1 día a 60 días, tal como de 1 a 3 días, de 3 a 6 días, de 6 a 8 días, de 8 a 14 días, de 14 a 21 días, de 21 a 30 días, de 30 a 42 días, de 42 a 49 días o de 49 a 60 días.

La concentración de cada uno de los principios activos en la presente formulación farmacéutica es decir el componente i) un agonista de dos o más de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F, y componente ii) un agonista de 5-HT1A, se optimizan para lograr una dosis adecuada de cada fármaco.

En la composición farmacéutica de acuerdo con la presente descripción, la composición en una realización comprenderá el componente i) agonista de dos o más de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F en una cantidad de 0.01 a 100 mg por dosis; tal como aproximadamente de 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 50 o 100 mg de principio activo por dosis. Asimismo, la composición farmacéutica invariablemente

comprenderá además el componente ii) un agonista de 5-HT<sub>1A</sub>, en una realización en una cantidad de 0,01 a 100 mg por dosis; tal como aproximadamente 0,01, 0,05, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 50 o 100 mg de principio activo por dosis. La dosificación puede referirse a forma de dosificación, comprimido o cápsula.

5 En una realización adicional de la presente descripción, el componente i) un agonista de dos o más de los receptores 5-HT<sub>1 B</sub>, 5-HT<sub>1 D</sub> y 5-HT<sub>1 F</sub> y el componente ii) un agonista de 5-HT<sub>1</sub> están presentes cada uno en la formulación en una cantidad de 0,01 a 0,05 mg, tal como de 0,05 a 0,1 mg, por ejemplo de 0,1 a 0,5 mg, tal como de 0,5 a 1 mg, por ejemplo, de 1 a 2 mg, tal como de 2 a 3 mg, por ejemplo, de 3 a 4 mg, tal como de 4 a 5 mg, por ejemplo de 5 a 7,5 mg, tal como de 7,5 a 10 mg, por ejemplo de 10 a 15 mg, tal como de 15 a 20 mg, por ejemplo de  
10 20 a 30 mg, tal como de 30 a 40 mg de principio activo por dosis.

En una realización particular de la presente descripción, la cantidad del componente i) en la composición farmacéutica es de aproximadamente 1 mg y la cantidad del componente ii) en la composición farmacéutica es de aproximadamente 10 mg, en donde el componente i) es un triptano tal como zolmitriptán, y el componente ii) es un  
15 agonista de 5-HT<sub>1A</sub> como buspirona.

La dosificación deseada para cada uno de los componentes i) y ii) están dentro del intervalo de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, tal como 0,001 a 0,005 mg/kg, por ejemplo 0,005 a 0,01 mg/kg, tal como 0,01 a 0,05 mg/kg, por ejemplo 0,05 a 0,1 mg/kg, tal como 0,1 a 0,5 mg/kg, por ejemplo 0,5 a 1,0 mg/kg, tal como 1 a 2 mg/kg, por ejemplo  
20 2 a 5 mg/kg, tal como 5 a 10 mg/kg, por ejemplo 10 a 15 mg/kg, tal como 15 a 20 mg/kg, por ejemplo 20 a 30 mg/kg, tal como 30 a 40 mg/kg, por ejemplo 50 a 75 mg/kg, tal como 75 a 100 mg/kg de peso corporal.

En una realización particular de la presente descripción, la dosis del componente i) un agonista de dos o más de los receptores 5-HT<sub>1 B</sub>, 5-HT<sub>1 D</sub> y 5-HT<sub>1 F</sub> es de 0,001 a 10 mg/kg de peso corporal, tal como 0,001 a 5 mg/kg de peso  
25 corporal, tal como 0,01 a 1 mg/kg de peso corporal.

En una realización particular, la dosis del componente ii) un agonista de 5-HT<sub>1A</sub> es entre 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal, tal como 0,01 a 5 mg/kg de peso corporal, tal como 0,1 a 1 mg/kg de peso corporal.

### 30 **Formulación farmacéutica - excipientes**

La formulación farmacéutica o producto de combinación de dosis fija de acuerdo con la presente descripción comprenderá los principios farmacéuticos activos (API) como se detalla en otra parte en el presente documento, así  
35 como uno o más excipientes.

Un excipiente es generalmente una sustancia farmacológicamente inactiva formulada con el principio activo (API) de un medicamento. Los excipientes se usan comúnmente para constituir formulaciones que contienen potentes principios activos (a menudo denominados como "agentes de carga" "cargas" o "diluyentes"), para permitir el suministro conveniente y exacto de una sustancia farmacológica cuando se produce una forma de dosificación.  
40

En una realización de la presente descripción, la formulación farmacéutica comprende uno o más excipientes. Dicho uno o más excipientes pueden actuar como un vehículo sólido, diluyente, agente saporífero, solubilizante, lubricante, emolientes, agente de suspensión, aglutinante, carga, conservante, antiadherentes, agente humectante, agente disgregante de comprimido, absorbente, y/o un material de encapsulación/revestimiento.  
45

La presente formulación farmacéutica comprende al menos un excipiente para obtener una formulación adecuada, tal como una forma de dosificación para la administración oral con las características de ER (liberación prolongada) e IR (liberación inmediata), respectivamente, según se desee.

50 En una realización de la presente descripción, la formulación farmacéutica al menos un tipo de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) también conocida como hipromelosa. La HPMC se usa como un excipiente en formulaciones de comprimidos y cápsulas orales, donde, según el grado, funciona como un agente de liberación controlada o excipiente controlador de la liberación para retrasar la liberación de un compuesto medicinal en el tracto digestivo. También se usa como aglutinante y como componente de los revestimientos de comprimidos.  
55

Como se detalla en otra parte, la formulación farmacéutica o comprimido de acuerdo con la presente descripción, comprende un constituyente a. de matriz que comprende un agonista de dos o más de los receptores 5-HT<sub>1 B</sub>, 5-HT<sub>1 D</sub> y 5-HT<sub>1 F</sub>, tal como un triptano, ilustrado por zolmitriptán, y el constituyente b. que comprende a un agonista de 5-HT<sub>1A</sub>, ilustrado por buspirona.  
60

El constituyente a. de matriz se formula para liberar el principio activo (componente i)) por un procedimiento o velocidad de liberación controlada, concretamente por liberación prolongada, mientras que el constituyente b. se formula para la liberación inmediata del principio activo (componente ii)).

- 5 En una realización de la presente descripción, el constituyente a. de matriz es una matriz de núcleo interno, y el constituyente b. es un revestimiento externo.

En una realización de la presente descripción, el constituyente de matriz a. es un componente o una matriz en una forma de dosificación bicapa o comprimido y el constituyente b. es otro componente o matriz en la misma forma de dosificación bicapa o comprimido.

**Constituyente de matriz a.**

- 15 En una realización de la presente descripción, el constituyente de matriz a. comprende un agonista de dos o más de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F y uno o más excipientes que controlan la liberación, y opcionalmente uno o más excipientes adicionales tales como cargas, aglutinantes y lubricantes.

Los excipientes que controlan la liberación pueden ser cualquier excipiente de liberación conocido por el experto en la técnica. Los excipientes (o agentes) que controlan la liberación en una realización de la presente descripción pueden ser un excipiente seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, succinato de acetato de hipromelosa, ftalato de hipromelosa, acetato de celulosa, monoestearato de glicerina, monooleato de glicerilo, palmitato de glicerilo, behenato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, goma guar, alcohol polivinílico, alginatos, goma xantana, cera de carnauba, cera amarilla, cera blanca, zeína, carragenano, carbómeros y agar.

20  
25 En una realización de la presente descripción, el constituyente de matriz a. además comprende una carga, tal como una carga seleccionada del grupo que consiste en carbonato de calcio, fosfatos de calcio, sulfato de calcio, celulosa, acetato de celulosa, azúcar compresible, dextrato, dextrina, dextrosa, etilcelulosa, fructosa, isomalta, lactitol, lactosa, manitol, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, celulosa microcristalina (MCC), polidextrosa, alginato de sodio, sorbitol, talco y xilitol.

35 En una realización de la presente descripción, el constituyente de matriz a. además comprende un aglutinante, tal como un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en acacia, ácido algínico, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, carragenano, ftalato de acetato de celulosa, quitosano, copovidona, dextrato, dextrina, dextrosa, etilcelulosa, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilalmidón, hipromelosa, metilcelulosa, poloxámero, polidextrosa, óxido de polietileno, povidona, alginato de sodio, sacarosa, almidón, almidón pregelatinizado y maltodextrina.

40 En una realización de la presente descripción, el constituyente de matriz a. además comprende un lubricante, tal como un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de calcio, monoestearato de glicerina, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, laurilsulfato de magnesio, estearato de magnesio, triglicéridos de cadena media, ácido palmítico, polietilenglicol, laurilsulfato de sodio, ácido esteárico, talco, sílice, ácido esteárico y estearato de cinc.

- 45 Cualesquiera otros excipientes adecuados para los propósitos de la presente descripción y conocidos por el experto en la técnica se consideran incluidos en la presente descripción.

Diferentes grados de HPMC tienen características diferentes con respecto a, por ejemplo, la viscosidad. Por lo tanto, las diferentes HPMC tendrán diferentes efectos sobre las velocidades de liberación del API incorporado. Además, la cantidad de HPMC en la formulación, la dureza o el grado de compresión de la formulación en un comprimido, así como cualquier revestimiento potencial, afectará potencialmente a las velocidades de liberación del API. Las velocidades de liberación pueden determinarse mediante la evaluación de los perfiles de disolución de los gránulos o lotes producidos. Los datos de disolución del fármaco in vitro generados a partir de experimentos de prueba de disolución pueden relacionarse con datos farmacocinéticos in vivo por medio de correlaciones in vitro-in vivo (IVIVC).

55 Existen varios aparatos de disolución.

En una realización de la presente descripción, el constituyente de matriz a. comprende uno o más excipientes. En una realización de la presente descripción, el constituyente de matriz a. comprende uno o ambos de los excipientes hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y celulosa microcristalina (MCC).

60

En una realización particular de la presente descripción, el constituyente de matriz a. comprende uno o más (tal como 2 o 3) tipos de HPMC. En una realización de la presente descripción, dicha HPMC se selecciona de Methocel K100 y Methocel E4M, comprendiendo preferiblemente Methocel E4M (Methocel E4M Premium). Por lo tanto, el constituyente de matriz a. puede comprender Methocel K100 y/o Methocel E4M.

5

El excipiente de control de la liberación tal como HPMC de constituyente de matriz a. en una realización de la presente descripción está presente en una cantidad del 20-50 %, tal como 20-25 %, por ejemplo 25-30 %, tal como 30-35 %, por ejemplo 35-40 %, tal como 40-45 %, por ejemplo 45-50 % (con respecto al contenido total de constituyente de matriz a. solamente - sin incluir el revestimiento). En una realización particular de la presente descripción, el excipiente de control de la liberación, tal como HPMC, está presente en una cantidad del 20-40 %, por ejemplo 25-35 %, tal como aproximadamente 30 %.

En una realización particular de la presente descripción, la matriz que comprende el constituyente a. comprende dos excipientes de control de la liberación. En una realización particular de la presente descripción, la HPMC se mezcla con celulosa microcristalina (MCC) para conseguir una matriz de MCC/HPMC. La MCC en una realización particular de la presente descripción es Avicel PH 101. El segundo excipiente, tal como MCC, en una realización particular de la presente descripción está presente en una cantidad del 50 al 80 %, tal como del 50 al 60 %, por ejemplo del 60-65 %, tal como del 65-70 %, por ejemplo del 70-80 % (con respecto al contenido total del constituyente de matriz a. solamente - sin incluir el revestimiento). En una realización particular de la presente descripción, la MCC está presente en una cantidad de aproximadamente el 65 %, tal como el 65 % menos la parte de porcentaje constituida por el API, tal como zolmitriptán.

Además, el constituyente de matriz a. en una realización de la presente descripción comprende talco; un mineral compuesto por silicato de magnesio hidratado con la fórmula química  $H_2Mg_3(SiO_3)_4$  o  $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$ . La cantidad de talco en el constituyente de matriz a. puede ser del 1 al 10 %, tal como 1-2 %, por ejemplo 2-3 %, tal como 3-4 %, por ejemplo 4-5 %, tal como 5-6 %, por ejemplo 6-7 %, tal como 7-8 %, por ejemplo 8-9 %, tal como 9-10 % (con respecto al contenido total de matriz del núcleo interno solamente - sin incluir el revestimiento). Preferiblemente, el talco constituye aproximadamente el 5 % del constituyente de matriz a.

En una realización de la presente descripción, el constituyente de matriz a. se comprime para formar un comprimido, con una dureza de 40 a 80 N, tal como de 40-45 N, por ejemplo 45-50 N, tal como de 50-55 N, por ejemplo 55-60 N, tal como de 60-65 N, por ejemplo 65-70 N, tal como de 70-75 N, por ejemplo 75-80 N. En una realización preferida de la presente descripción, la dureza del comprimido es de aproximadamente 60 N.

Para los propósitos de la presente descripción, los componentes del constituyente de matriz a. se formulan con el fin de optimizar las velocidades de liberación de fármacos (no demasiado lenta y no demasiado rápida) y alcanzar una máxima liberación de API de más del 70 %, preferiblemente más del 80 % o más del 85 %, tal como entre el 80-85 %, por ejemplo el 85-90 %, tal como aproximadamente el 90 %. Preferiblemente, en una realización de la presente descripción, dicha matriz de núcleo interno proporciona al menos entre el 80-90 % de liberación del agonista de dos o más de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F después de 12 horas.

#### **Constituyente b.**

En una realización de la presente descripción, el constituyente b. comprende un agonista de 5-HT1A y uno o más excipientes, tales como uno o más excipientes formadores de película, aglutinantes, cargas, disgregantes o lubricantes.

Los excipientes formadores de película pueden ser cualesquiera excipientes formadores de película conocidos por el experto en la técnica. En una realización de la presente descripción, los excipientes (o agentes) formadores de película pueden ser un excipiente seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, succinato de acetato de hipromelosa, ftalato de hipromelosa, quitosano, copovidona, etilcelulosa, gelatina, acetato de celulosa, polimetacrilatos, alcohol polivinílico y alginatos.

En una realización de la presente descripción, el constituyente de matriz b. además comprende una carga, tal como una carga seleccionada del grupo que consiste en carbonato de calcio, fosfatos de calcio, sulfato de calcio, celulosa, acetato de celulosa, azúcar compresible, dextrato, dextrina, dextrosa, etilcelulosa, fructosa, isomalta, lactitol, lactosa, manitol, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, celulosa microcristalina (MCC), polidextrosa, alginato de sodio, sorbitol, talco y xilitol.

En una realización de la presente descripción, el constituyente de matriz b. además comprende un aglutinante, tal

como un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en acacia, ácido alginico, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, carragenano, celulosa, ftalato de acetato de celulosa, quitosano, copovidona, dextrato, dextrina, dextrosa, etilcelulosa, gelatina, goma de guar, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilalmidón, hipromelosa, metilcelulosa, poloxámero, povidona, óxido de polietileno, povidona, alginato de sodio, almidón, almidón pregelatinizado, maltodextrina y polímeros sintéticos tales como PVP (polivinilpirrolidona) y PEG (polietilenglicol).

En una realización de la presente descripción, el constituyente de matriz b. además comprende un disgregante, tal como un disgregante seleccionado del grupo que consiste en ácido alginico, alginato de calcio, alginato de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa de sodio, crospovidona, goma guar, hidroxipropilcelulosa, silicato de magnesio y aluminio, metilcelulosa, celulosa microcristalina (MCC), polacrilina potásica, povidona, glicolato de almidón sódico o almidón pregelatinizado.

En una realización de la presente descripción, el constituyente de matriz b. además comprende un lubricante, tal como un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de calcio, dióxido de silicio coloidal, monoestearato de glicerina, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, laurilsulfato de magnesio, estearato de magnesio, triglicéridos de cadena media, ácido palmítico, polietilenglicol, dióxido de silicio, laurilsulfato de sodio, ácido esteárico, talco y estearato de cinc.

El constituyente b. en una realización de la presente descripción comprende un HPMC y un agonista de 5HT<sub>1A</sub>, tal como buspirona. En una realización particular de la presente descripción, la HPMC es Pharmacoat 603. La HPMC en una realización de la presente descripción se aplicará para constituir aproximadamente el 3 % del contenido total de la forma de dosificación (constituyentes a y b.), tal como entre el 0,1-10 %, por ejemplo 0,1 a 1 %, tal como 1-2 %, por ejemplo 2-3 %, tal como 3-4 %, por ejemplo 4-5 %, como por ejemplo 5-6 %, por ejemplo, 6-7 %, tal como 7-8 %, por ejemplo 8-9 %, tal como 9-10 %.

En una realización de la presente descripción, el excipiente, tal como HPMC, del constituyente b. constituye hasta el 20-50 % del contenido total del constituyente b., tal como del 20-30 %, 30-40 %, 40-50 %.

En una realización de la presente descripción, el constituyente b. es un revestimiento, tal como un revestimiento en una matriz de núcleo interno del constituyente a. Dicho revestimiento puede aplicarse por revestimiento o pulverización de cualquier tipo conocido por el experto en la técnica.

El constituyente b. también en una realización de la presente descripción puede estar en forma de una matriz, tal como una matriz sólida que tiene características de liberación inmediata. Dichas formulaciones se conocen por el experto en la técnica.

#### **Formulación farmacéutica - componentes**

En una realización, la presente descripción proporciona una formulación farmacéutica que comprende

a. un constituyente de matriz con características de liberación prolongada de un principio farmacéutico activo que es un agonista de dos o más de los receptores 5-HT<sub>1 B</sub>, 5-HT<sub>1 D</sub> y 5-HT<sub>1 F</sub>, donde dicha matriz comprende o consiste en al menos un excipiente de control de liberación y un agonista de dos o más de los receptores 5-HT<sub>1 B</sub>, 5-HT<sub>1 D</sub> y 5-HT<sub>1 F</sub>.

b. un constituyente con características de liberación inmediata de un principio farmacéutico activo que es un agonista del receptor 5-HT<sub>1A</sub>,

donde dicho constituyente comprende o consiste en al menos un excipiente, tal como un excipiente formador de película y un agonista del receptor 5-HT<sub>1A</sub>.

En una realización, la presente descripción proporciona una formulación farmacéutica que comprende

a. un componente de matriz con características de liberación prolongada de un principio farmacéutico activo que es un agonista de dos o más de los receptores 5-HT<sub>1 B</sub>, 5-HT<sub>1 D</sub> y 5-HT<sub>1 F</sub>,

donde la matriz comprende o consiste en, al menos, una HPMC tal como Methocel E4M o Methocel K100, una o más MCC tal como Avicel PH 101, talco y un agonista de dos o más de los receptores 5-HT<sub>1 B</sub>, 5-HT<sub>1 D</sub> y 5-HT<sub>1 F</sub>.

b. un constituyente con características de liberación inmediata de un principio farmacéutico activo que es un agonista del receptor 5-HT<sub>1A</sub>,

60

donde dicho constituyente comprende o consiste en, al menos, una HPMC tal como Pharmacoat 603 y un agonista del receptor 5-HT1A.

En una realización particular de la presente descripción, dicho constituyente de matriz a. está en forma de un núcleo interno, y dicho constituyente b. esta en forma de un revestimiento externo.

En una realización particular de la presente descripción, la formulación farmacéutica que comprende los constituyentes a. y b. comprende o consiste en

- 10 a. HPMC al 20-40 %, tal como Methocel E4M y/o Methocel K100,  
b. MCC al 50-70 %, tal como Avicel PH 101,  
c. Talco al 1-10 %,   
d. el 0,1-10 % de un agonista de dos o más de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F, preferiblemente un triptano seleccionado del grupo que consiste en zolmitriptán, rizatriptán, sumatriptán, naratriptán, almotriptán, frovatriptán y eletriptán,   
15 e. el 1-20 % de un agonista del receptor 5-HT1A, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en buspirona, tandospirona, gepirona, alnespirona, binospirona, ipsapirona, perospirona, befiradol, repinotán, piclozotán, osemozotán, flesinoxán, flibanserina y sarizotán,   
f. HPMC al 0,1-10 %, tal como Pharmacoat 603,

20 donde los componentes a., b., c. y d. están comprendidos en el constituyente de matriz a., y los componentes e. y f. están comprendidos en el constituyente b.

Que consiste en, a este respecto, puede interpretarse como que consiste esencialmente en.

25 En una realización adicional de la presente descripción, la formulación farmacéutica que comprende los constituyentes a. y b. comprende o consiste en

- a. HPMC al 25-35 %, tal como Methocel E4M y/o Methocel K100  
30 b. MCC al 55-65 %, tal como Avicel PH 101  
c. Talco al 4-6 %  
d. el 0,5-1 % de un agonista de dos o más de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F, preferiblemente un triptano seleccionado del grupo que consiste en zolmitriptán, rizatriptán, sumatriptán, naratriptán, almotriptán, frovatriptán y eletriptán,   
35 e. el 5-10 % de un agonista del receptor 5-HT1A, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en buspirona, tandospirona, gepirona, alnespirona, binospirona, ipsapirona, perospirona, befiradol, repinotán, piclozotán, osemozotán, flesinoxán, flibanserina y sarizotán,   
f. HPMC al 1-5 %, tal como Pharmacoat 603

40 donde los componentes a., b., c. y d. están comprendidos en el constituyente de matriz a., y los componentes e. y f. están comprendidos en el constituyente b. En una realización particular de la presente descripción, la formulación farmacéutica que consiste en los constituyentes a. y b. comprende o consiste esencial o sustancialmente en

- a. HPMC al 27,24 %, tal como Methocel E4M  
45 b. MCC al 58,42 %, tal como Avicel PH 101  
c. Talco al 4,54 %  
d. Zolmitriptán al 0,61 %  
e. Buspirona al 6,12 %  
f. HPMC al 3,06 %, tal como Pharmacoat 603

50 En una realización particular de la presente descripción, la formulación farmacéutica que consiste en los constituyentes a. y b. tiene un peso de aproximadamente 165,69 mg y comprende o consiste esencial o sustancialmente en

- 55 a. 45,14 mg de HPMC, tal como Methocel E4M  
b. 96,80 mg de MCC, tal como Avicel PH 101  
c. 7,52 mg de talco  
d. 1 mg de zolmitriptán  
e. 10,15 mg de buspirona  
60 f. 5,07 mg de HPMC, tal como Pharmacoat 603

En una realización de la presente descripción, el constituyente de matriz a. de la formulación farmacéutica comprende o consiste en

- 5 a. HPMC al 10-50 %, tal como al 20-40 %, tal como Methocel E4M y/o Methocel K100  
 b. MCC al 40-80 %, tal como al 55-75 %, tal como Avicel PH 101  
 c. talco al 1-10 %, tal como al 2-8 %  
 g. el 0,1-5 %, tal como el 0,5-2 % de un agonista de dos o más de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F, preferiblemente un triptano seleccionado del grupo que consiste en zolmitriptán, rizatriptán, sumatriptán, naratriptán,  
 10 almotriptán, frovatriptán y eletriptán.

En una realización particular de la presente descripción, el constituyente de matriz a. de la formulación farmacéutica comprende o consiste esencial o sustancialmente en

- 15 a. HPMC al 30 %, tal como Methocel E4M y/o Methocel K100  
 b. MCC al 64,33 %, tal como Avicel PH 101  
 c. Talco al 5 %  
 d. Zolmitriptán al 0,67 %

20 En una realización particular de la presente descripción, el constituyente de matriz a. de la formulación farmacéutica tiene un peso total de 150 mg y comprende o consiste esencial o sustancialmente en

- a. 45 mg de HPMC, tal como Methocel E4M y/o Methocel K100  
 b. 96,5 mg de MCC, tal como Avicel PH 101  
 25 c. 7,5 mg de talco  
 d. 1 mg de zolmitriptán

En una realización de la presente descripción, el constituyente b. de la formulación farmacéutica comprende o consiste en

- 30 a. HPMC al 25-40 %, tal como Pharmacoat 603  
 b. el 60-75 % de un agonista del receptor 5-HT1A, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en buspirona, tandospirona, gepirona, alnespirona, binospirona, ipsapirona, perospirona, befiradol, repinotán, piclozotán, osemozotán, flesinoxán, flibanserina y sarizotán.

35 En una realización particular de la presente descripción, el constituyente b. de la formulación farmacéutica comprende o consiste esencial o sustancialmente en

- a. 5 mg de HPMC, tal como Pharmacoat 603  
 40 b. 10 mg de buspirona

### **Método de preparación**

La presente descripción proporciona métodos para la preparación de la formulación farmacéutica como se define en el presente documento. En una realización de la presente descripción, la formulación farmacéutica comprende una matriz de núcleo interno y un revestimiento externo, y se fabrica por un proceso que comprende las etapas de

- 1) preparar gránulos mezclando (MCC y HPMC) con (HPMC y el agonista de dos o más de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F, tales como zolmitriptán),  
 50 2) mezclar los gránulos de la etapa 1) con talco,  
 3) comprimir los gránulos de talco de la etapa 2) en un comprimido de matriz,  
 4) revestir el comprimido de matriz de la etapa 3) con una solución de (HPMC y un agonista del receptor 5-HT1A tal como buspirona), y  
 5) secar el comprimido de matriz revestido de la etapa 4).

55 El proceso de fabricación para la formulación en la descripción de una matriz de ER (liberación prolongada) de núcleo interno y un revestimiento externo de IR (liberación inmediata) se visualiza en la figura 8.

La fabricación de cápsulas que comprenden gránulos o sedimentos de los constituyentes a. y b., se conocerá por el experto en la técnica.

60

**Principios activos adicionales**

La formulación o comprimido de la presente descripción puede combinarse con o comprender uno o más principios  
5 activos adicionales que se entienden como otros compuestos terapéuticos (principios farmacéuticos activos) o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un principio activo adicional de acuerdo con la presente descripción puede ser uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes que aumentan la concentración de dopamina en la hendidura sináptica, dopamina, L-  
10 DOPA (por ejemplo, levodopa) o agonistas del receptor de dopamina o sus derivados. Por lo tanto, de acuerdo con la presente descripción, los principios activos adicionales comprenden agonistas del receptor de dopamina, tales como bromocriptina, pergolida, pramipexol, ropinirol, piribedilo, carbergolina, apomorfina, lisurida y derivados de los mismos.

15 Los principios activos adicionales pueden seleccionarse también del grupo de compuestos que mejoran los síntomas de PD o que se usan para el tratamiento de PD, tales como inhibidores periféricos de la transformación de L-DOPA u (otros profármacos de dopamina) en dopamina, por ejemplo inhibidores de carboxilasa tales como carbidopa o benserazida, o antagonistas de NMDA tales como por ejemplo, amatidina (Symmetrel), inhibidores de catecol-O-  
20 metiltransferasa (COMT), tales como, por ejemplo, tolcapona y entacapona, inhibidores de MAO-B, tales como, por ejemplo, selegilina y rasagilina, moduladores del receptor de serotonina, agonistas de receptores de opioides kappa, tales como, por ejemplo, TRK-820 (monoclorhidrato de (E)-N-[17-ciclopropilmetil]-4, 5  $\alpha$   $\square$ epoxi-3, 14-dihidroximorphinan-6 $\beta$  $\square$ il]-3-(furan-3-il)-N-metilprop-2-enamida), moduladores de GABA, moduladores de los canales de potasio neuronales tales como flupirtina y retigabina, y moduladores del receptor de glutamato.

25 En una realización preferida de la presente descripción, un principio activo adicional es un profármaco de dopamina, tal como L-DOPA o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Por lo tanto, en una realización preferida de la presente descripción, se usa L-DOPA junto con un comprimido que comprende el componente i) y ii) , tal como zolmitriptán y buspirona.

30 En una realización de la presente descripción, los compuestos o composiciones farmacéuticas pueden combinarse con dos o más principios activos adicionales. Dichos dos principios activos adicionales pueden ser L-DOPA en combinación con un inhibidor de carboxilasa. Por lo tanto, en una realización de la presente descripción, los dos o más principios activos adicionales comprenden L-DOPA y carbidopa, o L-DOPA y benserazida.

35 En otra realización de la presente descripción, dichos dos principios activos adicionales son L-DOPA en combinación con un inhibidor de COMT, donde el inhibidor de COMT puede ser tolcapona, o entacapona.

Los principios activos adicionales de acuerdo con la presente descripción también se pueden incluir en las mismas formulaciones, tales como, por ejemplo, las formulaciones de L-DOPA/benserazida sinemet, parcopa, madopar o  
40 formulaciones de inhibidores de L-DOPA/COMT, tales como, por ejemplo, stalevo.

En una realización particular de la presente descripción, una formulación farmacéutica que comprende un principio activo adicional, está diseñada para liberar lentamente el "triptano" mediante un procedimiento de liberación prolongada mientras que el agonista de 5-HT<sub>1A</sub> es liberado al mismo tiempo o antes de que el segundo principio  
45 activo (por ejemplo L-DOPA) sea liberado.

El principio activo adicional en una realización de la presente descripción puede estar presente en el componente de liberación inmediata (constituyente b.) que también comprende un agonista de 5-HT<sub>1A</sub>, o puede estar en un componente separado o capa, tal como un revestimiento adicional. En otra realización de la presente descripción, el  
50 principio activo adicional está presente en el componente de liberación prolongada (constituyente de matriz a.) de la formulación farmacéutica.

En una realización particular de la presente descripción, la formulación farmacéutica ha de ser administrada en combinación con una preparación separada de L-DOPA o L-DOPA/benserazida, simultánea o secuencialmente. En  
55 una realización particular de la presente descripción, dicha formulación farmacéutica se administra antes o simultáneamente con el tratamiento de la preparación separada de L-DOPA o L-DOPA/benserazida.

**Kit de partes**

60 La presente invención también proporciona un kit de partes que puede ser útil para el tratamiento de trastornos del

movimiento como se describe el presente documento.

Un kit de partes de acuerdo con la presente descripción comprende una formulación farmacéutica como se define en el presente documento para el tratamiento, prevención o alivio de trastornos del movimiento. Los kits de acuerdo con la presente descripción permiten la administración simultánea, secuencial o separada de la formulación especial y uno o más principios activos adicionales como se describe en el presente documento.

En una realización preferida de la presente descripción, un principio activo adicional comprendido en un kit proporcionado por la invención es un profármaco de dopamina, tal como la L-DOPA.

### 10 **Trastornos del movimiento**

La presente descripción se refiere a una formulación farmacéutica que permite el tratamiento mejorado de trastornos del movimiento, tales como trastornos que se asocian con los niveles de dopamina sináptica alterados o deteriorados.

En una realización de la presente descripción, los trastornos del movimiento se seleccionan del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, trastornos del movimiento asociados con enfermedad de Parkinson tales como bradicinesia, acinesia y discinesia, discinesia inducida por L-DOPA, discinesia tardía, ataxia, acatisia, distonía, temblor esencial, enfermedad de Huntington, mioclonos, síndrome de Rett, síndrome de Tourette, enfermedad de Wilson, discinesias, corea, enfermedad de Machado-Joseph, síndrome de piernas inquietas, tortícolis espasmódica, geniospasmo o trastornos del movimiento asociados a los mismos.

Los trastornos del movimiento de acuerdo con la presente descripción también pueden estar asociados con el uso de fármacos neurolépticos, enfermedad idiopática, disfunciones genéticas, infecciones u otras afecciones que conducen a disfunción de los ganglios basales y/o que conducen a niveles de dopamina sináptica alterados.

La enfermedad de Parkinson está asociada a rigidez muscular, temblor, anomalías del andar, anomalías especiales, una ralentización del movimiento físico (bradicinesia), y en casos extremos una pérdida de movimiento físico (acinesia). La PD es causada por la degeneración y muerte de neuronas dopaminérgicas en la substantia nigra pars compacta, y conduce a una regulación disfuncional de la neurotransmisión de dopamina.

En una realización particular de la presente descripción, el trastorno del movimiento es enfermedad de Parkinson o los trastornos asociados con el movimiento acinesia, discinesia y bradiquinesia, o trastornos del movimiento asociados con enfermedad de Parkinson tales como discinesia inducida por L-DOPA. En una realización preferida de la presente descripción, el trastorno del movimiento es discinesia tardía.

En otra realización de la presente descripción, el trastorno del movimiento es causado por o asociado a medicación de antipsicóticos tales como haloperidol, droperidol, pimozida, trifluoperazina, amisulprida, risperidona, aripiprazol, asenapina y zuclopentixol, antidepresivos tales como fluoxetina, paroxetina, venlafaxina y trazodona, fármacos antieméticos tales como bloqueantes de dopamina, por ejemplo, metoclopramida (reglan) y proclorperazina (compazina).

En otra realización más de la presente descripción, el trastorno del movimiento es causado por o está asociado a abstinencia de opioides, barbituratos, cocaína, benzodiazepinas, alcohol, o anfetaminas.

Un aspecto de la presente descripción es proporcionar una formulación farmacéutica como se define en el presente documento para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno del movimiento.

Un aspecto de la presente descripción es proporcionar una formulación farmacéutica como se define en el presente documento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del movimiento.

En una realización de la presente descripción, la formulación farmacéutica como se define en el presente documento para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno del movimiento se administra a un individuo que lo necesite.

Un "individuo" que lo necesite, como se denomina en el presente documento, es un individuo que puede beneficiarse de la administración de un compuesto o composición farmacéutica de acuerdo con la presente descripción. Dicho individuo puede padecer un trastorno del movimiento o estar en riesgo de padecer un trastorno del movimiento. El individuo puede ser cualquier ser humano, masculino o femenino, bebé, de edad media o anciano. El trastorno del

movimiento que será tratado o prevenido en el individuo puede relacionarse con la edad del individuo, la salud general del individuo, los medicamentos usados para tratar al individuo o si el individuo tiene o no un historial previo de padecimiento de enfermedades o trastornos que pudieran haber inducido trastornos del movimiento en el individuo.

5

## **EJEMPLOS**

### ***Ejemplo 1***

10 El modelo de rata de 6-OHDA como se describe a continuación es útil para la evaluación de los agonistas de 5-HT1 para el tratamiento de trastornos del movimiento asociados con la enfermedad de Parkinson y LID. Se usó el modelo de rata de 6-OHDA en el documento WO2012/048710 para mostrar un efecto sinérgico de i.a. zolmitriptán y bupiriona, y en el documento PCT/DK2012/050190 para mostrar además un efecto positivo adicional de administrar zolmitriptán antes de bupiriona.

15

El presente ejemplo 1 se incluye para demostrar el efecto positivo adicional de administrar secuencialmente zolmitriptán antes de bupiriona por inyección.

### **El modelo de rata 6-OHDA**

20

6-OHDA (6-Hidroxidopamina) es una neurotoxina que elimina selectivamente las neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas e induce una reducción de los niveles de dopamina en el cerebro. La administración de L-DOPA a ratas lesionadas con 6-OHDA unilateralmente induce movimientos involuntarios anormales (AIM). Estos son movimientos axiales, de extremidades y orales que se presentan sólo en el lado del cuerpo que es ipsilateral a la

25 lesión. Los modelos de rata AIM han mostrado ser útiles ya que responden a varios fármacos que han mostrado suprimir la discinesia (incluyendo PD) en seres humanos.

### **Procedimiento de ensayo:**

30 Animales: 90 ratas Sprague-Dawley macho sin tratar experimentalmente con un peso corporal de 200 a 250 g de Shanghai SLAC Co. Ltd., llegan al laboratorio al menos 1 semana antes de las pruebas de comportamiento. Las ratas se alojan en grupos de  $n = 2/\text{jaula}$ . Los animales tienen acceso ad libitum a alimento para roedores estándar y agua. Las salas de alojamiento y de ensayo de animales se mantienen en condiciones ambientales controladas y están en cercana proximidad unas de otras. Las salas de alojamiento para animales están en un ciclo de

35 luz/oscuridad de 12 horas con luces encendidas a las 6:00 AM y mantenidas a 70 °F/21 °C (intervalo: 68-72 °F/20-22 °C) con un rango de humedad del 20-40 %. Las salas de ensayo se mantienen a 20-22 °C (68-72 °F) con un intervalo de humedad del 20-40 %.

Lesiones de deservación de DA (dopamina) se realizan mediante inyección unilateral de 6-OHDA en la ruta nigroestriada ascendente. Las ratas fueron anestesiadas con pentobarbital sódico (40 mg/kg (i.p.) y colocadas en un marco estereotáctico. Se inyecta 6-OHDA en el grupo de DA ascendente derecho en las siguientes coordenadas (en mm) con relación a la bregma y superficie dural: (1) posición de barra dental -2,3, A = -4,4, L = 1,2, V = 7,8, (7,5 ug de 6-OHDA), (2) posición de barra dental +3,4, A = -4,0, L = 0,8, V = 8,0 mm (6 ug de 6-OHDA). Las inyecciones de neurotoxina se realizan a una velocidad de 1 ul/min, y la cánula de inyección se deja en su lugar durante 2-3 minutos

45 adicionales después de eso. Dos semanas después de la cirugía las ratas con lesiones casi completas (>90 %) se seleccionan por medio de una prueba de rotación inducida por anfetamina. Los animales se ponen en tazones Perspex de plástico (30 cm de diámetro) y el comportamiento rotacional (vueltas de 360°) se registra por un rotómetro automático durante 90 minutos después de la inyección i.p. de 2,5 mg/kg de sulfato de d-anfetamina. Los animales que muestran 56 vueltas de cuerpo completas/minuto hacia el lado de la deficiencia de DA se incluyen en el estudio. Los animales se asignan después a dos sub-grupos igualados (de acuerdo con la rotación de anfetamina)

50 y reciben tratamiento diariamente como se describe a continuación.

### **Fármacos y regímenes de tratamiento**

#### **55 Tratamiento con fármaco:**

Éster metílico de L-DOPA (Sigma-Aldrich, Alemania) se da a la dosis de 6 mg/kg, combinado con 15 mg/kg de clorhidrato de benserazida (Sigma-Aldrich, Alemania). El tratamiento crónico con esta dosis de L-DOPA y benserazida se da durante 3 semanas a todas las ratas con buenas lesiones para inducir un desarrollo gradual de

60 movimientos tipo discínético. Posteriormente, las ratas que no han desarrollado discinesia son excluidas del estudio,

y las ratas con una puntuación AIM acumulativa  $\geq 28$  puntos sobre cinco sesiones de prueba (gravedad en discinesia  $\geq$  grado 2 en cada puntuación axial, de extremidad y orolingual) se mantienen en un régimen de tratamiento con fármaco de al menos dos inyecciones de L-DOPA/benserazida a la semana para poder mantener puntuaciones AIM estables. Las ratas seleccionadas son asignadas a grupos de 9-12 animales cada uno, los cuales son equilibrados con respecto a la severidad de AIM. Los animales se tratan después con el fármaco y combinaciones de fármacos como se describe a continuación.

#### Prevención:

- 10 En el estudio de prevención las ratas se tratan con éster metílico de L-DOPA (6 mg/kg i.p. más benserazida, 15 mg/kg) en combinación con buspirona (0,5-10 mg/kg) y zolmitriptán (0,5 mg/kg-20 mg/kg, i.p.) durante 3 semanas. Al final de este tratamiento (periodo de tratamiento 1), los animales recibieron una dosis baja de apomorfina (0,02 mg/kg, s.c.) y se probaron para AIM inducidos por apomorfina para investigar el estado de sensibilización de los receptores de DA. Después, los tratamientos se continúan de tal forma que los animales sean tratados únicamente
- 15 con L-DOPA durante dos semanas más (periodo de tratamiento 2). Los animales son inyectados diariamente y ensayados cada segundo día para discinesia inducida por L-DOPA a lo largo de los periodos experimentales 1 y 2 y después se sacrifican para el análisis por HPLC de DA, serotonina y metabolitos.

Para determinar los efectos de dosis específicas de una combinación de buspirona y zolmitriptán se usó la siguiente configuración de grupos:

- 20 Vehículo: (solución salina, i.p., 30 minutos antes de L-DOPA, n = 6)  
 Buspirona (0,5 mg/kg, por vía intraperitoneal (i.p.), n = 6)  
 Buspirona (0,5 mg/kg i.p.) + zolmitriptán (de Damas-beta, Cat. n.º TSP76106 Lote  
 25 n.º T4903TSP76106, 3 mg/kg i.p.)  
 Buspirona (0,5 mg/kg i.p.) + zolmitriptán (10 mg/kg i.p.)  
 Buspirona (1 mg/kg i.p.) + zolmitriptán (10 mg/kg i.p.)  
 Se administró zolmitriptán 35 minutos antes que L-DOPA mientras que la buspirona se administró 30 minutos antes que L-DOPA.

30

#### AIM inducidos por L-DOPA y prueba de detección de fármacos

Los índices de AIM se realizan por un investigador que no ha estado al tanto del tratamiento farmacológico administrado a cada rata (experimentalmente ciego). Para cuantificar la severidad de los AIM, las ratas se observan individualmente en sus jaulas estándares cada 20 minutos a 20-180 minutos después de una inyección de L-DOPA. Los AIM se clasifican en cuatro subtipos:

(A) AIM axiales, es decir, torsión distónica o coreiforme del tronco y cuello hacia el lado contralateral a la lesión. En los casos leves: Flexión lateral del cuello o movimientos torsionales del tronco superior hacia el lado contralateral de la lesión. Con la inyección repetida de L-DOPA, este movimiento se puede desarrollar en una torsión axial tipo distonía pronunciada y continua.

(B) AIM de extremidades, es decir, movimientos torpes y/o distónicos de la extremidad frontal contralateral a la lesión. En casos leves: Movimientos de pasos torpes e hiperquinéticos de la extremidad delantera contralateral a la lesión, o movimientos circulares pequeños de la extremidad delantera hacia y desde el hocico. Según aumenta la gravedad de la discinesia (lo que normalmente se presenta con la administración repetida de L-DOPA), los movimientos anormales se aumentan en amplitud, y se asumen como características distónicas e hiperquinéticas mixtas. Los movimientos distónicos son causados por co-contracción prolongada de músculos agonistas/antagonistas; son lentos y fuerzan a un segmento del cuerpo a posiciones no naturales. Los movimientos hiperquinéticos son rápidos e irregulares en velocidad y dirección. Algunas veces la extremidad frontal no muestra movimientos torpes pero se involucra en una postura distónica continua, la cual también se califica de acuerdo con el tiempo durante el cual es expresada.

(C) AIM orolinguales, es decir, torcedura de músculos orofaciales, y ráfagas de movimientos masticatorios vacíos con saliente de la lengua hacia el lado contralateral a la lesión. Esta forma de discinesia afecta los músculos faciales, de lengua y masticatorios. Es reconocible como ráfagas de movimientos masticatorios vacíos, acompañados a un grado variable por apertura de mandíbula, translocaciones laterales de la mandíbula, torcedura de los músculos faciales y sacado de la lengua hacia el lado contralateral a la lesión. En su extrema gravedad, este subtipo de discinesia involucra todos los grupos musculares anteriores con notable fuerza, y también se puede complicar por la mordedura auto-mutilante de la piel de la extremidad delantera contralateral a la lesión (fácilmente reconocible por el hecho de que un punto redondo de piel se queda sin pelo).

(D) AIM locomotores, es decir, locomoción incrementada con desviación lateral contralateral. Este último subtipo de

AIM se registró de conformidad con la descripción original de la escala de AIM de rata, aunque se estableció más adelante que los AIM locomotores no proporcionan una medición específica de discinesia, sino más bien proporcionan una correlación del comportamiento de giro contralateral en roedores con lesiones 6-OHDA unilaterales.

5

Cada uno de los cuatro subtipos son calificados en una escala de gravedad de 0 a 4, donde 0 = ausente, 1 = presente durante menos de la mitad del tiempo de observación, 2 = presente durante más de la mitad del tiempo de observación, 3 = presente en todo momento pero suprimible por estímulos externos y 4 = presente en todo momento y no suprimible por estímulos externos. AIM Axiales, de extremidad y orolinguales se encuentra que son modulados de una manera similar por todas las sustancias ensayadas.

10

Las ratas se ensayaron para AIM usando la suma de puntuaciones AIM locomotor (LO) o axial (AX), de extremidad (LI) u orolingual (OL) por sesión de prueba para análisis estadísticos. Los resultados de la prueba de detección del fármaco se presentan en la figura 2 y muestran que buspirona (0,5 mg/kg/día i.p.) en combinación con zolmitriptán (3 mg/kg/día i.p. o 10 mg/kg/día) o buspirona (1,0 mg/kg i.p.) en combinación con zolmitriptán (10 mg/kg i.p.) redujo significativamente la discinesia inducida por L-DOPA. Cuando se dio en solitario buspirona (0,5 mg/kg i.p.) sólo redujo parcialmente el AIM.

15

### **Ejemplo II**

20

El presente estudio describe la evaluación de zolmitriptán y tandospirona en el modelo de ratas 6-OHDA.

Animales: 67 ratas Sprague-Dawley macho (criadas en el laboratorio, originalmente de SLAC Laboratory Animal Co. Ltd.) de 9 semanas de edad con un peso corporal de 200 a 250 g de Shanghai SLAC Co. Ltd., llegaron al laboratorio al menos 1 semana antes de las pruebas de comportamiento. Las ratas se alojaron en grupos de n = 2/jaula. Los animales tuvieron acceso ad libitum a alimento para roedores estándar y agua. Las salas de alojamiento y ensayo para animales se mantuvieron en condiciones ambientales controladas y estuvieron en proximidad cercana unas de otras. Las salas de alojamiento para animales estaban en un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas con luces encendidas a las 6:00 AM y mantenidas a 70 °F/21 °C (intervalo: 68-72 °F/20-22 °C) con un rango de humedad del 20-40 %. Las salas de prueba se mantuvieron a 20-22 °C (68-72 °F) con un intervalo de humedad del 20-40 %.

25

30

Cirugía de lesión de 6-OHDA: Las lesiones denervantes por dopamina (DA) se realizaron por inyección unilateral de 6-OHDA en la vía nigrostriatal ascendente como se detalla en el Ejemplo I. Después de recuperarse de la cirugía, las ratas con lesiones casi completas (>90 %) fueron seleccionadas mediante una prueba de la rotación inducida por apomorfina. La inyección i.p. de 0,5 mg/kg de apomorfina-HCl (Sigma) en solución salina provocó un giro contralateral, que se considera como el resultado de la hipersensibilidad desenergada de los receptores de DA en el lado de la lesión. El comportamiento rotacional en respuesta a agonistas de DA se correlaciona fuertemente con la gravedad de la lesión. La cuantificación de la respuesta rotacional se logró en ratas contando las vueltas en 30 minutos. La rata con calificación rotacional  $\geq 6$  vueltas/min se seleccionó para pruebas posteriores. Los animales fueron asignados entonces a dos subgrupos bien emparejados (de acuerdo con la rotación de anfetamina) y recibieron tratamiento diariamente como se describe a continuación.

35

40

Fármacos y regímenes de tratamiento: Se administró éster metílico de L-DOPA combinado con HCl de benserazida como se detalla en el Ejemplo I.

45

### **AIM inducidos por L-DOPA y prueba de detección de fármacos**

Las ratas se sometieron a ensayo para AIM como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo I. Para determinar los efectos de dosis específicas de una combinación de tandospirona y zolmitriptán se usó la siguiente configuración de grupos:

50

1. L-DOPA 6 mg/kg (20 min antes del ensayo); Vehículo: (tween80 al 10 %, i.p., 30 min antes del ensayo, n = 8)
2. L-DOPA 6 mg/kg (20 min antes del ensayo); tandospirona (1 mg/kg, i.p., 30 min antes del ensayo, n = 8)
3. L-DOPA 6 mg/kg (20 min antes del ensayo); tandospirona (2mg/kg, i.p., 30 min antes del ensayo, n = 8)
4. L-DOPA 6 mg/kg (20 min antes del ensayo); tandospirona (1 mg/kg, i.p., 30 min antes del ensayo, n = 8) + zolmitriptán (10 mg/kg, i.p., 30 min antes del ensayo, n = 8)
5. L-DOPA 6 mg/kg (20 min antes del ensayo); tandospirona (2 mg/kg, i.p., 30 min antes del ensayo, n = 8) + zolmitriptán (10 mg/kg, i.p., 30 min antes del ensayo, n = 8)

55

60

Las ratas fueron asignadas aleatoriamente a 5 grupos, que se equilibraron con su puntuación total de AIM de la

prueba de preselección.

Los resultados de la prueba de selección de fármacos se presentan en la figura 3 y mostraron que la tandospirona (1 mg/kg i.p. y 2 mg/kg i.p.) reducen parcial y brevemente AIM mientras que una combinación entre la tandospirona (1 mg/kg i.p. y 2 mg/kg i.p.) con zolmitriptán (10 mg/kg i.p.) redujo significativamente la discinesia inducida por L-DOPA con una duración de acción prolongada.

### **Ejemplo III**

10 El presente estudio describe la evaluación de zolmitriptán y buspirona en el modelo de rata de 6-OHDA, administradas simultánea o secuencialmente.

Animales: 45 ratas Sprague-Dawley macho (criadas en el laboratorio, originalmente de SLAC Laboratory Animal Co. Ltd) con un peso corporal de 390-535 g se alojaron en grupos de  $n = 2/\text{jaula}$ . Los animales tuvieron acceso ad libitum a alimento para roedores estándar y agua.

El procedimiento de dosificación se realizó por científicos asignados que no estuvieron implicados en las calificaciones de AIM. Zolmitriptán se dosificó 11 min, 2 h y 5 h antes de las calificaciones de AIM por inyección s.c. individualmente de acuerdo con la configuración de grupo. Buspirona se dosificó 11 min antes de las calificaciones de AIM por inyección s.c. La mezcla de L-DOPA (8 mg/kg) y benserazida (15 mg/kg) se dosificó 10 min antes de las calificaciones de los AIM. Las inyecciones s.c. fueron en cada lado de la espalda de las ratas.

Las calificaciones de AIM se realizaron como se detalla en el Ejemplo I. Para cada rata, se dio una puntuación a cada subtipo de AIM (Lo, Li, Ax y OI) en cada punto de tiempo. Los AIM totales se sumaron a partir de puntuaciones de Li, Ax y OI en cada punto de tiempo. La suma total de AIM se calculó sumando los AIM totales de todos los puntos de tiempo. Los datos se expresaron como media + SEM y se analizaron con ANOVA unidireccional seguido por pruebas de Newman-Keuls post-hoc o pruebas de t no pareadas. Los datos se analizaron y se representaron en gráficos por Graph Pad Prism 5.

### **Ejemplo IV**

El presente estudio describe la evaluación de zolmitriptán y tandospirona en el modelo de rata de 6-OHDA como se describe en el Ejemplo I y II.

### **35 AIM inducidos por L-DOPA y prueba de detección de fármacos**

Las ratas se someten a ensayo para AIM como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo I. Para determinar los efectos del tiempo de administración de combinaciones de tandospirona y zolmitriptán se usó la siguiente configuración de grupos:

- 40 1. L-DOPA (6 mg/kg s.c., 20 min antes del ensayo); Vehículo: (tween80 al 10 %, i.p., 30 min antes del ensayo,  $n = 8$ ).
2. L-DOPA (6 mg/kg s.c., 20 min antes del ensayo); tandospirona (2 mg/kg, i.p., 25 min antes del ensayo,  $n = 8$ ) + zolmitriptán (10 mg/kg, i.p., 60 min antes del ensayo,  $n = 8$ ).
- 45 3. L-DOPA (6 mg/kg s.c., 20 min antes del ensayo); tandospirona (2 mg/kg, i.p., 25 min antes del ensayo,  $n = 8$ ) + zolmitriptán (3 mg/kg, i.p., 60 min antes del ensayo,  $n = 8$ ).
4. L-DOPA (6 mg/kg s.c., 20 min antes del ensayo); tandospirona (2 mg/kg, i.p., 25 min antes del ensayo,  $n = 8$ ) + zolmitriptán (3 mg/kg, i.p., 25 min antes del ensayo,  $n = 8$ ).

50 Las ratas se asignan aleatoriamente a 4 grupos, que se equilibran con su puntuación total de AIM de la prueba de preselección.

Los resultados de la prueba de selección de fármacos muestran que tandospirona (2 mg/kg i.p.) junto con zolmitriptán (10 mg/kg i.p.) redujo significativamente la discinesia inducida por L-DOPA en particular cuando se añadió zolmitriptán antes de tandospirona.

### **Ejemplo V**

El presente estudio describe la evaluación de zolmitriptán y buspirona en el modelo de rata de 6-OHDA como se describe en el Ejemplo I y II.

**AIM inducidos por L-DOPA y prueba de detección de fármacos**

Las ratas se someten a ensayo para AIM como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo I. Para determinar los efectos del tiempo de administración de combinaciones de bupiriona y zolmitriptán se usó la siguiente configuración de grupos:

1. L-DOPA (6 mg/kg, s.c., 20 min antes del ensayo); Vehículo: (tween80 al 10 %, s.c., 25 min antes del ensayo, n = 6).
- 10 2. L-DOPA (6 mg/kg, s.c., 20 min antes del ensayo); bupiriona (0,5 mg/kg, s.c., 25 min antes del ensayo, n = 6) + zolmitriptán (3 mg/kg, s.c., 45 min antes del ensayo, n = 6).
3. L-DOPA (6 mg/kg, s.c., 20 min antes del ensayo); bupiriona (0,5 mg/kg, s.c., 25 min antes del ensayo, n = 6) + zolmitriptán (3 mg/kg, s.c., 60 min antes del ensayo, n = 6).
- 15 4. L-DOPA (6 mg/kg, s.c., 20 min antes del ensayo); bupiriona (0,5 mg/kg, s.c., 25 min antes del ensayo, n = 6) + zolmitriptán (3 mg/kg, s.c., 25 min antes del ensayo, n = 6).

Las ratas se asignan aleatoriamente a 4 grupos, que se equilibran con su puntuación total de AIM de la prueba de preselección.

- 20 Los resultados de la prueba de selección de fármacos muestran que tandospirona (0,5 mg/kg s.c.) en combinación entre zolmitriptán (3 mg/kg i.p.) redujo significativamente la discinesia inducida por L-DOPA en particular cuando se añadió zolmitriptán antes de tandospirona.

**Ejemplo VI**

25

El presente estudio describe la evaluación de liberación sostenida de zolmitriptán y ya sea bupiriona o tandospirona en el modelo de rata de 6-OHDA, como se describe en el Ejemplo I. Para determinar los efectos de liberación sostenida y continua de zolmitriptán en combinaciones ya sea con bupiriona o tandospirona, se realizan los siguientes tratamientos:

- 30 Las ratas se asignan aleatoriamente a 5 grupos, que se equilibran con su puntuación total de AIM de la prueba de preselección.

Las ratas adultas son infundidas con la administración continua de zolmitriptán a través de una minibomba Alzet® colocada por vía subcutánea en el cuello. La bomba se llena con zolmitriptán o vehículo de acuerdo con las instrucciones del fabricante, lo que permite un flujo continuo de fármaco en el intervalo de 10-50 mg/kg durante 14 días. El efecto de la liberación se ensaya como se describe en el ejemplo xx, y se especifica a continuación:

1. L-DOPA (6 mg/kg, s.c., 20 min antes del ensayo); Vehículo: (tween80 al 10 %, s.c., 25 min antes del ensayo, n = 6).
- 40 2. L-DOPA (6 mg/kg, s.c., 20 min antes del ensayo); bupiriona (0,25 mg/kg, s.c., 25 min antes del ensayo, n = 6).
3. L-DOPA (6 mg/kg, s.c., 20 min antes del ensayo); bupiriona (0,5 mg/kg, s.c., 25 min antes del ensayo, n = 6)
4. L-DOPA (6 mg/kg s.c., 20 min antes del ensayo); tandospirona (1 mg/kg, i.p., 25 min antes del ensayo, n = 6)
5. L-DOPA (6 mg/kg s.c., 20 min antes del ensayo); tandospirona (2 mg/kg, i.p., 25 min antes del ensayo, n = 6).

- 45 Los resultados de la prueba de selección de fármacos muestran que tanto la bupiriona como la tandospirona en las dosis descritas redujeron significativamente la discinesia inducida por L-DOPA y que el efecto en los animales con una infusión constante de zolmitriptán a través de minibombas colocadas por vía subcutánea, tuvo un mayor beneficio en términos de reducción en AIM.

**Ejemplo VII**

El presente estudio describe la evaluación de rizatriptán y bupiriona en el modelo de rata de 6-OHDA como se describe en el Ejemplo I y II.

**AIM inducidos por L-DOPA y prueba de detección de fármacos**

Las ratas son sometidas a ensayo para AIM como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo I.

- 60 Para determinar los efectos del tiempo de administración de combinaciones de bupiriona y rizatriptán, se usa la siguiente configuración de grupos:

1. L-DOPA 6 mg/kg + 15 mg/kg de benserazida, s.c. 10 min antes del ensayo;
  2. Buspirona 0,35 mg/kg, s.c.; L-DOPA 6 mg/kg + 15 mg/kg de benserazida, sc; todos los compuestos 10 min antes del ensayo.
  - 5 3. Buspirona 0,35 mg/kg, s.c. + rizatriptán 10 mg/kg,s.c.; L-DOPA 6 mg/kg + 15 mg/kg de benserazida, s.c.; todos los compuestos 10 min antes del ensayo.
  4. Rizatriptán 3 mg/kg, s.c., 2 h antes del ensayo + Buspirona 0,35 mg/kg, s.c., 10 min antes del ensayo; L-DOPA 6 mg/kg + 15 mg/kg benserazida, s.c.; 10 min antes del ensayo.
- 10 Las ratas se asignan aleatoriamente a 4 grupos, que se equilibran con su puntuación total de AIM de la prueba de preselección.

Los resultados de la prueba de selección de fármacos muestran que rizatriptán junto con buspirona reduce la discinesia inducida por L-DOPA y que rizatriptán administrado antes buspirona reduce los AIM.

15

### **Ejemplo VIII**

La formulación combinada de liberación prolongada de un agonista del receptor 5-HT1B, 5-HT1D y/o 5HT1F y la liberación inmediata de un agonista de receptor 5-HT1A puede ensayarse.

20

Para determinar el potencial de un régimen de dosificación de acuerdo con la presente descripción, las formulaciones puedan ser administradas a ratas en modelos preclínicos de trastornos del movimiento tales como discinesia inducida por L-DOPA. Un modelo del mismo es el modelo de rata de enfermedad de Parkinson inducida por 6-OHDA donde la discinesia se determina mediante la medición de movimientos involuntarios anormales (AIM).

25

Una forma de evaluar el potencial de una formulación de liberación prolongada de un agonista del receptor 5HT1B, 5-HT1D o 5-HT1F es dosificar el agonista (por ejemplo, zolmitriptán) muy por delante de los agonistas 5-HT1A (por ejemplo, buspirona) (por ejemplo, 2-5 h) para que la "cola" de la curva de eliminación de, por ejemplo, zolmitriptán simule la liberación de dosis baja y plana de una formulación de liberación prolongada.

30

Otra manera de determinar el potencial para un régimen de dosificación es dosificar el agonista del receptor de 5HT1B, 5-HT1D o 5-HT1F (por ejemplo, zolmitriptán) mediante la administración continua a través de una bomba (por ejemplo, una minibomba Alzet®) colocada por vía subcutánea en el cuello de las ratas en el modelo de rata con 6-OHDA de discinesia inducida por L-DOPA. La bomba se llena con el agonista de 5-HT1B/D/F (por ejemplo, zolmitriptán) de acuerdo con las instrucciones del fabricante que permite un flujo continuo de fármaco en el intervalo de 0,5-50 mg/kg/día durante 14 días. El agonista de 5-HT1A se añade mediante la dosificación del compuesto, por ejemplo, por administración iv, po o sc, y los efectos combinados se ensayan (es decir, el efecto sobre los AIM).

35

La concentración en plasma de ambos fármacos puede medirse fácilmente mediante técnicas convencionales.

40

Para las formulaciones combinadas de liberación prolongada de un agonista del receptor 5-HT1B, 5HT1D y/o 5-HT1F y liberación inmediata de un agonista del receptor 5-HT1A, se puede determinar que la concentración del agonista del receptor 5HT1B, 5-HT1D o 5-HT1F está en estado relativamente estable y bajo, y que la concentración del agonista del receptor 5-HT1A es un bolo o pico.

45

### **Ejemplo IX**

Las concentraciones en plasma en función del tiempo después de la administración de los fármacos de la presente descripción se pueden determinar por medio de estudios farmacocinéticos.

50

Se usan ratas Sprague-Dawley macho (200-300 g) para los estudios farmacocinéticos, después de aclimatación durante 5 días después de la llegada.

Se disuelven buspirona (0,04 mg/ml) y zolmitriptán (2,0 mg/ml) en formulaciones separadas que consisten en hidroxil-propil beta-ciclodextrina acuosa al 10 %, pH 6. Se administra s.c. zolmitriptán (10 mg/kg) a las ratas en el tiempo de 0 min y posteriormente se dosifica buspirona (0,2 mg/kg) en el tiempo de 30 min.

55

Los perfiles de concentración en plasma-tiempo de buspirona y zolmitriptán se determinan a partir de muestras de sangre extraídas en serie de un catéter implantado quirúrgicamente en la arteria carótida en las ratas. Después de la administración de zolmitriptán, se toman 9 muestras de sangre en serie (~200 µl) de cada rata en el tiempo de 10,

60

20, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 360 minutos.

Las muestras de sangre se recogen en tubos revestidos con EDTA y se centrifugan durante 10 min a 4 °C después de lo cual el plasma se transfiere a viales frescos y se almacena a -80 °C.

5

La cuantificación de buspirona y zolmitriptán se realiza con cromatografía de líquidos, espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). Una curva estándar consiste en 8 estándares de calibración (1-500 ng/ml para buspirona y 1-3000 ng/ml para zolmitriptán, respectivamente) para el método de LC-MS/MS usado para la cuantificación.

10 **Ejemplo X - Desarrollo y evaluación de un producto de combinación de dosis fija**

El objetivo del trabajo fue desarrollar un producto de combinación de dosis fija con un comprimido de matriz de núcleo de liberación controlada (CR) que contenía 1 mg de zolmitriptán (perfil de liberación del fármaco hasta 12 horas) y una dosis de 10 mg de buspirona de liberación inmediata (IR) en la capa de película del comprimido. El desarrollo de la granulación y la formación en comprimidos de zolmitriptán de CR se realizó en paralelo al desarrollo del revestimiento de buspirona de IR.

15

El proceso de fabricación comprendió varias etapas de fabricación con productos intermedios (granulación, mezcla, formación de comprimidos y revestimiento), teniendo cada producto un número de lote como se describe en la tabla 1, y una composición como se indica en la tabla 2 (comprimidos de zolmitriptán no revestidos) y la tabla 3 (comprimidos de zolmitriptán revestidos):

20

Tabla 1: Tabla de correspondencia entre los lotes de las diferentes etapas de fabricación \* *Comprimidos de placebo (121 mg) en reservas en el fabricante (Glatt)*

Etapas de fabricación:	Granulación	Mezcla	Formación de comprimidos	Revestimiento
	—————→			
	-	-	0408/2012*	0475/2012
	-	-	0408/2012*	0476/2012
	-	-	0408/2012*	0477/2012
	0489/2012	-	-	-
	0492/2012	-	-	-
	0493/2012	0509/2012	0510/2012	-
	0530/2012	0532/2012	0533/2012	-
<i>Números de lote</i>	0531/2012	0534/2012	0535/2012	-
	0545/2012	0549/2012	0550/2012	-
	0546/2012	0551/2012	0552/2012	-
	0547/2012	0553/2012	0554/2012	0584/2012
	0548/2012	0555/2012	0556/2012	0585/2012
	0573/2012	0574/2012	0575/2012	0586/2012
	0576/2012	0577/2012	0578/2012	0587/2012
	0590/2012	0612/2012	0613/2012	0614/2012

25

Ingredientes	Números de lote									
	0510/2012	0533/2012	0535/2012	0550/2012	0552/2012	0554/2012	0556/2012	0575/2012	0578/2012	0613/2012
Methocel K100 Premium	50,00	-	25,00	30,00	35,00	-	-	-	-	-
Pharmacoat 603	-	25,00	-	-	-	-	-	-	-	-
Methocel E4M Premium	-	-	-	-	-	25,00	30,00	40,00	50,00	30,00
Avicel PH 101	44,33	69,33	69,33	64,33	59,33	69,33	64,33	54,33	44,33	64,33
Zolmitriptán	0,67	0,67	0,67	0,67	0,67	0,67	0,67	0,67	0,67	0,67
Talco	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
<b>Total</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

Ingredientes	Números de lote									
	0510/2012	0533/2012	0535/2012	0550/2012	0552/2012	0554/2012	0556/2012	0575/2012	0578/2012	0613/2012
Methocel K100 Premium	75,00	0,00	37,50	45,00	52,50	-	-	-	-	-
Pharmacoat 603	-	37,50	-	-	-	-	-	-	-	-
Methocel E4M Premium	-	-	-	-	-	37,50	45,00	60,00	75,00	45,00
Avicel PH 101	66,50	104,00	104,00	96,50	89,00	104,00	96,50	81,50	66,50	96,50
Zolmitriptán	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Talco	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50
<b>Total*</b>	<b>150,00</b>	<b>150,00</b>	<b>150,00</b>	<b>150,00</b>	<b>150,00</b>	<b>150,00</b>	<b>150,00</b>	<b>150,00</b>	<b>150,00</b>	<b>150,00</b>

Tabla 2: Composición de los comprimidos de Zolmitriptán sin revestir en disolución  
\* peso objetivo de los comprimidos fabricados (mg)

Ingredientes	Números de lote 0584/2012		0585/2012		0586/2012		0587/2012		0614/2012**	
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Pharmacoat 603	3,20	2,95	2,94	3,22	3,06					
Methocel E4M Premium	24,20	29,12	38,82	48,39	27,24					
Avicel PH 101	67,12	62,44	52,73	42,90	58,42					
Talco	4,84	4,85	4,85	4,84	4,54					
Zolmitriptán	0,65	0,65	0,65	0,65	0,61					
Buspirona	-	-	-	-	6,12					
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00					
Ingredientes	Números de lote 0584/2012		0585/2012		0586/2012		0587/2012		0614/2012	
	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
Pharmacoat 603	4,98	4,53	4,52	5,05	5,07					
Methocel E4M Premium	37,67	44,74	59,63	75,80	45,14					
Avicel PH 101	104,48	95,93	80,99	67,21	96,80					
Talco	7,53	7,46	7,45	7,58	7,52					
Zolmitriptán	1,00	0,99	0,99	1,01	1,00					
Buspirona	-	-	-	-	10,15					
Total***	155,67	153,65	153,59	156,65	165,69					

Tabla 3: Composición de los comprimidos de Zolmitriptán revestidos con placebo o Buspirona ensayados en disolución

\*\* : prototipo 1 enviado para estudios en monos

\*\*\*: peso promedio de los comprimidos revestidos al final del proceso de revestimiento (incluyendo el secado de los comprimidos revestidos)

#### Desarrollo de los gránulos de Zolmitriptán de CR y comprimidos correspondientes:

- 5 La estrategia de desarrollo para obtener un perfil apropiado de zolmitriptán CR consistió en la fabricación de primeros gránulos de zolmitriptán que contenían el API (principio farmacéutico activo) combinado con celulosa

microcristalina (grado MCC, Avicel PH101) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y para comprimir los gránulos obtenidos en un comprimido de matriz con talco al 5 %.

5 Para el diseño de una velocidad de liberación de fármaco apropiada para zolmitriptán, se ensayaron diversos grados de HPMC que presentan viscosidad diferente (Pharmacoat 603, Methocel K100 y Methocel E4M) en diferentes cantidades. Únicamente se ensayó un único grado de HPMC cada vez en una formulación.

10 Las suspensiones de aspersion usadas para los procesos de granulación contenían una pequeña fracción de la cantidad de HPMC para que estuviera presente en los gránulos o comprimidos finales. Con excepción de la granulación de placebo, la totalidad de zolmitriptán se dispersó cada vez junto con HPMC en las suspensiones de aspersion. Las suspensiones de HPMC/zolmitriptán se pulverizaron en las mezclas que contenían la MCC y el resto de HPMC (siempre del mismo grado que el añadido en la suspensión de aspersion). Se calculó la cantidad de líquido rociado antes del proceso para alcanzar una composición predeterminada en los gránulos secos finales y en los comprimidos correspondientes. Cada formulación de gránulo fue diseñada para obtener, después de la mezcla  
15 con talco, una composición de comprimido de matriz precisa (es decir, que contenía el 25 %, 30 %, 35 %, 40 % o 50 % de HPMC del peso final de los comprimidos).

20 El desarrollo del proceso de granulación de zolmitriptán se inició realizando dos ensayos previos de granulación de placebo con el uso de Methocel K100 al 35 % (primer lote 0489/2012 y el lote de optimización 0492/2012). El objetivo principal de estos ensayos previos fue determinar los parámetros de proceso correcto para los próximos ensayos de granulación.

25 El primer proceso de granulación con zolmitriptán presente en la dispersión de aspersion (lote 0493/2012) se realizó dirigiendo ~50 % de Methocel K100 en los gránulos finales. La distribución del tamaño de partícula (PSD) del producto final mostró una D50 de ~140 µm. Los gránulos se mezclaron entonces con talco al 5 % y se prensaron en comprimidos (lote 0510/2012) con la siguiente dureza: 39N, 65N y 98N. Las velocidades de liberación fármacos de todos los comprimidos eran demasiado lentas con menos del 20 % de liberación en cada caso de dureza del comprimido y un perfil casi plano para los comprimidos 98N.

30 Por consiguiente, se fabricó un nuevo lote de granulación (0530/2012) con una menor cantidad de Methocel K100 (25 %) para aumentar la velocidad de liberación del fármaco del comprimido de matriz final. Se realizó una granulación similar con la misma cantidad pero usando un grado diferente de HPMC, es decir, Pharmacoat 603 (lote 0531/2012).

35 Los perfiles de disolución de los 2 nuevos lotes de gránulos y de sus comprimidos correspondientes (lotes 0533/2012 y 0535/2012 respectivamente) mostraron una velocidad de liberación significativamente más rápida que el lote anterior 0510/2012 que contenía un 50 % de Methocel K100. Además, se pudo observar una disminución de la velocidad entre los perfiles de los gránulos y los perfiles de comprimidos correspondientes (excepto para el lote de comprimidos 23N 0533/2012) (figura 5). Esta disminución de la velocidad de liberación corresponde al  
40 establecimiento de una matriz de MCC/HPMC dentro del comprimido durante la compresión.

45 La velocidad de liberación de zolmitriptán de los lotes de comprimidos de ~60N 0533/2012 y 0535/2012 fue demasiado rápida. Además, todos los comprimidos se desintegraron durante el ensayo de disolución. Esta desintegración puede tener un impacto negativo sobre el control de liberación del zolmitriptán, ya que indujo un aumento del área de superficie relativa entre las partículas de matriz desintegrada y el medio de disolución.

50 La liberación máxima fue de hasta un 90 % en el caso de comprimidos que contenían Methocel K100 (lote 0535/2012) y hasta un 70 % en el caso de comprimidos que contenían Pharmacoat 603 (lote 0533/2012). Estos valores estaban bien correlacionados con los resultados de ensayo bajos obtenidos para los gránulos y los comprimidos.

55 Para los siguientes ensayos, se excluyó Pharmacoat 603 como un componente del prototipo de comprimidos de matriz futuro debido a la baja liberación máxima observada para el lote 0533/2012 (Pharmacoat 603 al 25 % en los comprimidos). En cambio, se diseñaron diferentes formulaciones que contenían Methocel K100 o E4M para obtener un compromiso entre las dos velocidades de liberación extremas obtenidas hasta ahora con un 50 % y un 25 % de HPMC en los comprimidos.

60 Por lo tanto, se fabricaron nuevos gránulos que contenían ~30 % de Methocel K100 (lote 0545/2012) y ~35 % de Methocel K100 (lote 0546/2012) y se prensaron en comprimidos de ~60N (lotes 0550/2012 y 0552/2012 respectivamente). Además, se ensayó otro grado de HPMC mediante la fabricación de gránulos nuevos que

contenían ~25 % de Methocel E4M (lote 0547/2012) y ~30 % de Methocel E4M (lote 0548/2012). Los gránulos se comprimieron con talco en comprimidos de ~60N (lotes 0554/2012 y 0556/2012, respectivamente). El perfil de disolución de los comprimidos que contenían un 30 % y un 35 % de Methocel K100 presentó todavía una velocidad demasiado rápida de liberación que, sin embargo, fue más lenta que la velocidad de los comprimidos del lote 5 0535/2012 (25 % de Methocel K100). Además, la liberación del fármaco fue significativamente más rápida que la liberación de los comprimidos del lote 0510/2012 (50 % de Methocel K100).

Para los comprimidos que contenían Methocel E4M, los perfiles de liberación fueron satisfactorios con aproximadamente un 90 % de liberación de zolmitriptán después de 12 h para el lote 0554/2012 que contenía un 25 10 % del polímero (curva incluida en la figura 6) y más del 85 % después de 12 h para el lote 0556/2012 con un 30 % de Methocel E4M. Además, los comprimidos que contenían Methocel E4M no se desintegraron durante el ensayo de disolución. Al considerar todos estos puntos, se observó Methocel E4M como el grado de HPMC más prometedor y se seleccionó para ensayos de desarrollo adicionales.

15 Con el fin de aumentar adicionalmente el efecto retardado de zolmitriptán durante las primeras horas de la liberación, se fabricaron nuevos gránulos que contenían ~40 % de Methocel E4M (lote 0573/2012) y un 50 % de Methocel E4M (lote 0576/2012) y se prensaron en comprimidos de ~60N (lotes 0575/2012 y 0578/2012 respectivamente). Los perfiles de disolución de los gránulos y los comprimidos correspondientes mostraron un mejor efecto retardado con la cantidad incrementada de Methocel E4M. Sin embargo, las diferencias en las formas y 20 velocidades del perfil entre comprimidos que contenían un 40 % y un 50 % no fueron significativas. La velocidad de liberación durante las primeras horas disminuyó en comparación con comprimidos anteriores que contenían un 30 % del polímero (lote 0556/2012) pero, sin embargo, fue ligeramente demasiado rápida.

Se seleccionó la formulación que contenía un 30 % de Methocel E4M (lotes de referencia 0548/2012 para los 25 gránulos y 0556/2012 para los comprimidos derivados) debido al perfil apropiado obtenido en este caso (~85 % de liberación después de 12 h). Además, se asumió que el revestimiento de bupiriona de IR adicional a aplicar en los comprimidos de zolmitriptán contribuirá en la reducción de la velocidad de zolmitriptán de CR durante las primeras horas de la liberación (véase la siguiente sección relacionada con el desarrollo del revestimiento de bupiriona de IR).

30 El prototipo pre-clínico (lote de gránulos 0590/2012 y lote de comprimidos correspondiente 0613/2012) se fabricó con los mismos parámetros del método y del proceso que se usaron para los lotes de referencia seleccionados 0548/2012 (gránulos) y 0556/2012 (comprimidos). Los gránulos de prototipo preclínicos mostraron una PSD Gaussiano con una D50 de ~110 µm.

#### 35 **Desarrollo del revestimiento de IR de HCl de bupiriona:**

El desarrollo del revestimiento de bupiriona de IR se realizó en paralelo al desarrollo de los comprimidos de matriz de zolmitriptán de CR.

40 Las primeros pre-ensayos de revestimiento se realizaron mediante el uso de comprimidos de placebo (lote 0408/2012) para seleccionar los parámetros de proceso apropiados a usar durante los posteriores ensayos de revestimiento. El primer lote de pre-ensayo (0475/2012) se fabricó pulverizando una solución de revestimiento de placebo de Pharmacoat 603 en comprimidos de placebo de 500 g (lote 0408/2012).

45 El proceso fue reproducido (lote 0476/2012) esta vez con bupiriona disuelta junto con Pharmacoat 603 en la solución de revestimiento. La solución se pulverizó hasta que se alcanzó el peso teórico del comprimido revestido (antes de la etapa de secado). El ensayo (en relación con la teoría) de los comprimidos de placebo revestidos obtenidos del lote 0476/2012 fue ligeramente inferior al 95 %. Con el fin de mejorar el valor del ensayo, se realizó de 50 nuevo el mismo proceso con un exceso de solución de revestimiento al 5 % aplicada después de alcanzar el peso objetivo final (lote 0477/2012). A pesar de este cambio, el resultado del ensayo no mejoró más (ensayo relacionado con la teoría apenas por debajo del 93 %). Los ensayos de los lotes 0476/2012 y 0477/2012 se consideraron satisfactorios en esta fase de desarrollo del producto.

55 El impacto de una película de revestimiento Pharmacoat 603 en el perfil de liberación de los comprimidos de zolmitriptán fabricados anteriormente se investigó junto con la viabilidad de una reducción del tamaño del lote de revestimiento durante los mismos procesos (reducción del tamaño del lote de hasta 110 g).

Se realizaron dos procesos de revestimiento de placebo diferentes (lotes 0584/2012 y 0585/2012) mediante la 60 aplicación de una solución de Pharmacoat 603 en comprimidos de zolmitriptán (respectivamente en el lote de

comprimidos 0554/2012 que contenían un 25 % de Methocel E4M y en el lote de comprimidos 0556/2012 que contenía un 30 % de Methocel E4M). Como puede verse en la figura 6, el lote de comprimidos de zolmitriptán revestidos con placebo 0585/2012 mostró un perfil un poco más retardado en comparación con los comprimidos no revestidos correspondientes (lote 0556/2012).

5

La misma formulación de revestimiento de placebo se aplicó en los lotes de comprimidos de zolmitriptán 0575/2012 y 0578/2012 pero con un tamaño de lote de partida de 240 g. De hecho, esta cantidad corresponde a la cantidad esperada de comprimidos preclínicos de zolmitriptán que estarán disponibles para el revestimiento de bupiriona. Como era de esperar, los comprimidos revestidos resultantes obtenidos (lotes 0586/2012 y 0587/2012 respectivamente) también mostraron un perfil de liberación ligeramente desviado debido al revestimiento de HPMC (figura 6).

10

Para el proceso de revestimiento de comprimidos preclínicos (lote 0614/2012), se realizó una reproducción del proceso anterior (lote 0587/2012), esta vez con la adición de HCl de bupiriona en la solución de revestimiento. La solución de bupiriona/Pharmacoat 603 se aplicó en 240 g de los comprimidos de zolmitriptán preclínicos (lote 0613/2012) hasta que se obtuvo el peso del comprimido revestido objetivo (antes de la etapa de secado). Un excedente correspondiente al 10 % de la cantidad previamente aplicada se pulverizó adicionalmente posteriormente sobre los comprimidos antes del secado.

15

Los perfiles de disolución de los API del prototipo pre-clínico final (es decir, comprimidos de matriz de 1 mg de zolmitriptán de CR con revestimiento de 10 mg de bupiriona de IR; 0614/2012 - 30 % de Methocel EM4 60N) mostraron velocidades de liberación satisfactorias. Como puede verse en la figura 7, la velocidad de liberación zolmitriptán fue muy similar a la del lote de referencia 0585/2012 (que contenía un 30 % de Methocel E4M) con un 83 % de liberación después de 12 h (85 % de liberación después de 12 h en el caso del lote 0585/2012). Para bupiriona, la velocidad de liberación fue muy rápida y en consecuencia apropiada (98,5 % después de 30 min). El valor del ensayo en relación con la teoría fue respectivamente del 101,4 % (RSD 2,07 %) para HCl de bupiriona y del 87,43 % para zolmitriptán (RSD 0,10 %).

20

25

#### **Método de disolución:**

30

#### **UV en línea, para comprimidos que contienen solamente bupiriona o zolmitriptán**

Volumen medio: 500 ml (fase ácida), aprox. 655 ml (fase en tampón)

Tiempo de disolución: hasta 21 h (1 hora en una solución 0,1 M de HCl seguido de 20 horas en tampón fosfato a pH 6,8)

35

Muestreo: después de 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 15, 18 y 21 horas

Velocidad del agitador: 100 UPM

Aparato: Palas (aparato 2 USP) con platina

Tamaño de la cubeta: 1 cm

40

Longitud de onda: 225 nm

Temperatura: 37 °C ± 0,5 °C

Sistema de filtro: Prefiltro de fibra de vidrio Sartorius

#### **HPLC fuera de línea para comprimidos que contienen bupiriona y zolmitriptán**

45

Volumen medio: 500 ml (fase ácida), aprox. 655 ml (fase en tampón)

Tiempo de disolución: hasta 21 h (1 hora en una solución 0,1 M de HCl seguido de 20 horas en tampón fosfato a pH 6,8)

Muestreo: después de 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 15, 18 y 21 horas

50

Velocidad del agitador: 100 UPM

Aparato: Palas (aparato 2 USP) con platina

Temperatura: 37 °C ± 0,5 °C

Sistema de filtro: Prefiltro de fibra de vidrio Sartorius

Método de HPLC: véase el método de ensayo para comprimidos que contienen bupiriona o zolmitriptán, volumen de inyección cambiado a 30 µl para muestras de disolución

55

#### **Método de ensayo para comprimidos que contienen bupiriona y/o zolmitriptán:**

Puede usarse un sistema comparable y cualificado.

60

Bomba: Bomba cuaternaria Agilent 1001/1200

Sistema de inyección: Automuestreador Agilent 1001/1200 con válvula de inyección Rheodyne

Horno de columna: Agilent 1001/1200

Detector: Agilent 1100/1200 DAD

Software: Waters Empower 2

5

### Parámetros

Método: Gradiente

Dimensión de la columna: 250 x 4,6 mm

10 Fase estacionaria: Phenomenex Luna C18(2), 5 µm

Caudal: 2,0 ml/min

Temperatura de la columna: 20 °C

Volumen de inyección: 5 µl

Longitud de onda de detección: 225 nm (ancho 4 nm)

15 Tiempo de realización: 12 min

Temperatura del automuestreador: 6 °C

Fase móvil A: Tampón fosfato 40 mM a pH 2,0

Fase móvil B: Acetonitrilo al 100 %

20 **Gradiente:**

Time [Mín.]	Fase móvil A [%]	Fase móvil B [%]
0	95	5
2	95	5
7	5	95
9	95	5
12	95	5

Tiempo de retención de Zolmitriptán: aprox. 5 min

Tiempo de retención de Buspirona: aprox. 6 min

25

### **Ejemplo XI - Fabricación de un producto de combinación de dosis fija**

El proceso de fabricación del prototipo pre-clínico (es decir, 1 mg de comprimidos de matriz de zolmitriptán de CR con 10 mg de revestimiento de buspirona de IR; 0614/2012) se ilustra en la figura 8 y se describe con detalle más

30 adelante en el presente documento.

### **Granulación:**

Equipo: GPCG1 (Granulador de revestimiento en polvo Glatt), pulverización superior

35 Filtro: PACF,

Placa inferior: PZ 100 estándar

Boquilla: 1,2 mm

Espesor del interior del diámetro del tubo/pared: 3,2 mm x 2,4 mm (silicio)

Intervalo de agitación del filtro [s]: 5

40 Periodo de agitación del filtro [s]: 5

### **Preparación de la solución de aspersión:**

El Methocel K 100 se disolvió en agua y se agitó hasta que se obtuvo una solución transparente. Se añadió

45 Zolmitriptán a la solución anterior y se agitó hasta obtener una suspensión homogénea.

### **Proceso de granulación:**

La granulación se realizó por aspersión de la suspensión de zolmitriptán durante 65 minutos a una velocidad de aspersión de 5,6-6,3 g/min y una temperatura de producto de ~30°C. Después de pulverizar la cantidad apropiada de la suspensión, los gránulos se secaron durante ~15 minutos a una temperatura de producto de ~40 °C hasta que se obtuvo una LOD (pérdida al secarse) de ~2 %.

Excipientes	Lote n.º	Cantidad	Masa	Masa (+10 %)
		%	g	g
<b>Material de partida sólido</b>				
Methocel E4M	WO05847	31,07	177.074	-
Avicel PH 101	WO05817	67,72	386.000	-
<b>Líquido de pulverización</b>				
Methocel E4M	WO05847	0,51	2.926	3.219
Zolmitriptán	WO05806	0,70	4.000	4.400
Pur. Agua			332.853	366.138
Líquido de pulverización total (g)			346.300	380.930
Sólidos totales (g)			570.000	-
Sólidos en líquido de pulverización (g)			6.926	7.619
Sólidos en líquido de pulverización (%)			2,00	2,00

**Mezcla y compresión:**

Equipo: Máquina de fabricación de comprimidos: Fette P1200

5 Troqueles: cóncavo 7,5 mm (3 troqueles instalados)

Fuerza de precompresión: 0,8 kN

Velocidad del rotor: 21 rpm

Fuerza de compresión: 9,3 kN

Dureza objetivo de los comprimidos: 60N

10

**Mezcla:**

Se mezclaron 500 g del lote de gránulos de zolmitriptán 0590/2012 durante 5 min con 5 g de talco (relación 95/5).

Excipientes	Lote n.º	Cantidad en %	Masa g
<b>Material de partida sólido</b>			
Gránulos de zolmitriptán	0590/2012	95,00	500,00
Talco	WO05811	5,00	26.316
Total (g)			526,31

15

**Proceso de compresión:**

La mezcla (lote 0612/2012) se comprimió en comprimidos (lote 0613/2012) a una dureza de 59-60 N. El peso del comprimido se controló usando 20 unidades. El peso medio del comprimido fue de 149,02-152,86 mg (estándar rel.: 1,19 % - 2,45 %).

20

**Revestimiento:**

Equipo: GMPC 1 (Revestidor Glatt Multi-Pan), tambor de 0,8 l

25 Boquilla: 0,8 mm

Posición del tornillo de control: estándar

Distancia de las boquillas al lecho del núcleo: estándar

Espesor del interior del diámetro del tubo/pared: 1,6 mm x 1,6 mm (silicio)

Bomba: Periflow

30

**Preparación de la solución de aspersion:**

El Pharmacoat 603 se disolvió con un disco de disolución y se agitó hasta que se obtuvo una solución transparente.

El HCl de buspirona se disolvió en la solución anterior con un disco de disolución y se agitó hasta que se obtuvo una

35 solución transparente.

Excipientes	Lote n.º	Cantidad %	Masa g	Masa (+ 230 %) g
<u>Material de partida sólido</u>				
Comprimidos de placebo (1 comprimido = 151,60 mg)	0613/2012	91,00	240,000	
<u>Líquido de pulverización</u>				
Pharmacoat 603 (33,33 % = 5 mg/comprimido)	W005808	3,00	7,916	18,207
HCl de buspirona en tamices (66,67 % = 10)	W005829	6,00	15,831	36,411
Agua purificada			134,564	309,497
Líquido de pulverización total (g)			158,311	364,115
Sólidos totales (g)			263,747	
Sólidos en líquido de pulverización (g)			23,747	54,618
Sólidos en líquido de pulverización (%)			15,00	15,00

**Proceso de revestimiento:**

- 5 Peso medio de los comprimidos medido antes del revestimiento: 150,47 mg  
 Cantidad teórica de sólido a aplicar: 15 mg (5 mg de HPMC, 10 mg de buspirona)  
 Peso teórico objetivo del comprimido (lote 0614/2012) después del proceso de revestimiento: 165,47 mg

- 10 La solución de la buspirona se pulverizó hasta que el peso del comprimido objetivo se pesó (se pulverizaron 202,5 g de solución). Después, el 10 % de la cantidad pulverizada previamente se pulverizó adicionalmente (se pulverizaron 20,25 g adicionales, solución total pulverizada de 222,75 g). El peso final del comprimido después de la pulverización fue de 166,03 mg que bajó a 165,69 mg después de la etapa de secado.

**Ejemplo XII - Evaluación in vivo del producto de combinación de dosis fija**

- 15 El presente estudio describe los perfiles farmacocinéticos (PK) del producto de combinación de 10 mg/1 mg de buspirona (IR - liberación inmediata)/zolmitriptán (CR - liberación controlada) (lote 0614/2012; véanse los Ejemplos X y XI) en monos cynomolgus.

**20 Procedimiento de ensayo:**

- Se usaron cuatro monos cynomolgus macho que habían sido tratados (3,5 a 7 kg; Hainan Jingang Laboratory Animal Co. Ltd.) para evaluar la farmacocinética del producto de combinación de dosis fija de la presente descripción. Los animales se alojaron en jaulas individualmente fabricadas de malla de acero inoxidable durante su estancia de acuerdo con el National Research Council "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" and fed twice daily with 120 g of Certified Monkey Diet daily (Beijing Vital Keao Feed Co., Ltd. Beijing, P. R. China). En el momento del ensayo, los animales se alimentaron el día anterior a las 3:30 a 4:00 p.m. y el alimento restante se retiró después de aproximadamente 1 a 1,5 horas de alimentación (a las 5:00 p.m.). El alimento se retuvo hasta 4 h después de la dosificación. El estudio se realizó en cumplimiento del Animal Welfare Act, the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, y el Office of Laboratory Animal Welfare (OLAW).

- 35 Cada mono fue dosificado con producto de combinación de 10 mg/1 mg de clorhidrato de buspirona (IR)/zolmitriptán (CR) (lote 0614/2012) por vía oral mediante una pistola de comprimidos, colocando un comprimido más allá de la raíz de la lengua. Posteriormente, la garganta de los animales fue masajeadada para facilitar el paso del comprimido en el esófago y se inyectaron 5-10 ml de agua potable en su boca con una jeringa. Después de la administración de agua potable, se comprobó la mandíbula de los animales para ver si había ingerido el comprimido.

Las muestras de sangre se extrajeron de un vaso sanguíneo periférico de los animales sujetos, no sedados, en los siguientes puntos de tiempo: pre dosis, 15, 30, 60 min, 2, 4, 8, 12 y 24 h posteriores de la dosis en tubos revestidos con (K<sub>2</sub>) EDTA. Se obtuvo plasma de las muestras de sangre por centrifugación (3.000 x g durante 10 minutos a 2 a 8 °C) dentro una hora de recolección y se almacenó congelado en un congelador a -70 °C hasta el bio-análisis.

5

### Bioanálisis

Se extrajeron analitos del plasma mediante la mezcla de 200 µl de ácido fórmico (FA) al 0,1 % en acetonitrilo al 50 % (ACN)/metanol (MeOH) que contenía 100 ng/ml de Labetalol como patrón interno con una muestra de plasma de 50 µl seguido de centrifugación (4000 rpm durante 20 min). Posteriormente, se eliminaron 100 µl del sobrenadante y se mezcló con 150 µl de FA al 0,1 % en MeOH al 25 %/agua, se agitó vorticialmente durante 10 min y se centrifugó durante 10 min a 4000 rpm. La separación cromatográfica de otros constituyentes de la muestra se consiguió por cromatografía líquida de ultra-rendimiento (Acquity, Waters), seguida de la detección de espectrometría de masas (MS/MS) en tándem (API 4000, AB Sciex Instruments), inyectando 20 µl de muestra. Los analitos se separaron por una columna de ACE 5 fenilo (2,1 x 100 mm de DI) a 40 °C, mediante el uso de un gradiente de A: acetato de amonio 10 mM en agua y disolvente B: FA al 0,1 % en ACN al 95 %/agua (tabla 4).

15

Tabla 4. Gradiente para la separación cromatográfica de bupiriona y zolmitriptán Disolvente A: acetato de amonio 10 mM en agua; disolvente B: FA al 0,1 % en ACN al 95 %/agua

Tiempo (min)	caudal (ml/min)	% de A	% de B
Inicial	0,45	85	15
0,9	0,45	65	35
2,8	0,45	60	40
3,1	0,5	15	85
3,3	0,5	15	85
3,31	0,5	85	15
4,2	0,5	85	15

20

La ionización de analitos se logró con tuboaspersión de iones en modo de ión positivo con modo de control de reacción (MRM) seleccionado. Bupiriona, zolmitriptán y labetalol se detectaron en la masa molecular principal/secundaria de 386,10/122,20, 288,10/58,20 y 329,20/161,90 m/z, y una energía de colisión de 41, 25 y 50 eV, respectivamente. Los tiempos de retención fueron 2,3, 1,3 y 2,0 min para bupiriona, zolmitriptán y labetalol, respectivamente. Las áreas pico se correlacionaron linealmente ( $r^2 > 0,997$ ,  $1/x^2$  de ponderación) con concentraciones de bupiriona y zolmitriptán en el intervalo de 0,5-1000 ng/ml. El límite inferior de cuantificación (LLOQ) fue de 0,5 ng/ml para bupiriona y zolmitriptán en base a una relación señal/ruido  $> 10:1$ .

25

### Análisis farmacocinético

30

Se realizó el análisis PK con modelado de efectos mixtos no lineales mediante Phoenix NMLE 1.2 (Pharsight Corporation). Un modelo de uno o dos compartimientos con absorción de primer orden y velocidad de eliminación se ajustó a los perfiles de tiempo-concentración. Además, el desarrollo de modelos incluyó el modelado de los datos con un tiempo de retraso de absorción (Tretroso). Para caracterizar adecuadamente un tiempo de retraso potencial, las concentraciones en plasma  $< \text{LLOQ}$  (límite inferior de cuantificación) se fijaron a  $1/2$  de LLOQ (0,25 ng/ml) para la muestra apenas antes de la primera concentración cuantificable. El mejor ajuste de modelo se evaluó basándose en gráficas de bondad de ajuste básicas, precisión de parámetros, verificación predictiva visual y valor de la función objetivo. Una caída en el valor de la función objetivo de 3,74 para modelos anidados con un parámetro añadido se consideró una mejora significativa en el ajuste de modelo.

40

### Resultados

El perfil de concentración en plasma-tiempo de bupiriona y zolmitriptán-tiempo en monos después de la administración oral del producto de combinación de la formulación farmacéutica que comprende bupiriona (IR) y zolmitriptán (CR) en 10 mg/1 mg (lote 0614/2012) se presenta en la figura 9.

45

Los perfiles farmacocinéticos de cada uno de los fármacos son consistentes con una liberación inmediata y una rápida absorción de bupiriona con una concentración en plasma máxima de bupiriona de aproximadamente 0,5 h, y una posterior liberación controlada lenta de zolmitriptán con concentración en plasma máxima de zolmitriptán en 4 h, que es sostenida durante 12 h por encima del límite de cuantificación.

50

El modelado de los efectos mixtos no lineales sugirió que el perfil de concentración en plasma-tiempo de bupiriona

en los monos se describió mejor por un modelo de 2 compartimientos con absorción de primer orden sin tiempo de retardo. La inclusión de variabilidad inter-individual (IIV) en la depuración (CL) y la constante de la velocidad de absorción ( $k_a$ ) mejoraron significativamente el ajuste del modelo. La variabilidad inexplicada residual fue descrita mejor con un modelo de error proporcional. El perfil de concentración en plasma-tiempo de zolmitriptán se describió mejor con un modelo de 1 compartimiento con una velocidad de absorción de primer orden y tiempo de retraso. La IIV en volumen de distribución (V) mejoró significativamente la precisión de los parámetros. La variabilidad inexplicada residual fue descrita mejor con un modelo de error proporcional. Los valores típicos de los parámetros farmacocinéticos medios para los monos y la IIV se recopilan en la tabla 5. En concordancia con la figura 9, el modelo sugiere un tiempo de retraso de absorción significativo para zolmitriptán de 0,44 h sin tiempo de retraso observable para buspirona. Además, se sugiere que la velocidad de absorción sea 3 veces más lenta para zolmitriptán en comparación con buspirona.

Tabla 5. Valores medios típicos (tv) de los parámetros farmacocinéticos y la precisión de las estimaciones del modelado de efectos no lineales mixtos de buspirona y zolmitriptán en monos cynomolgus después de la administración oral de productos de combinación de clorhidrato de buspirona (IR)/zolmitriptán (CR) 10 mg/1 mg (lote 0614/2012)

Parámetro	Buspirona (% de VC)	Zolmitriptán (% de VC)
tv $k_a$ ( $h^{-1}$ )	1,0 (13)	0,32 (55)
tvTlag (h)	-	0,44 (3,8)
tvCL/F (l/h/kg)	13(124)	7,0(11)
tvV/F (l/kg)	3,9 (26)	16(62)
tvQ/F (l/h/kg)	18(11)	-
tvV2/F (l/kg)	1259 (29)	-
V/F IIV (%)	-	0,1
$k_a$ IIV (%)	5,4	-
CL/F IIV (%)	37	-
$\sigma$ , prop	0,17(20)	0,36 (21)

ka: velocidad de absorción; Tlag: tiempo de retraso de absorción; CL: depuración; V: volumen del compartimiento central; V2: volumen del compartimiento periférico; Q: separación inter-compartimental; F: biodisponibilidad;  $\sigma$ , prop: variabilidad inexplicada proporcional residual; IIV: variabilidad inter-individual; tv: valor típico

**REIVINDICACIONES**

1. Una formulación farmacéutica oral que comprende
- 5 a. un constituyente de matriz que comprende un principio farmacéutico activo que es un agonista de dos o más de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F, que es un triptano, proporcionando dicho constituyente de matriz una liberación prolongada de dicho principio farmacéutico activo, y
- b. un constituyente que comprende un principio farmacéutico activo que es un agonista del receptor 5-HT1A, proporcionando dicho constituyente liberación inmediata de dicho principio farmacéutico activo.
- 10 2. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho triptano se selecciona del grupo que consiste en zolmitriptán, rizatriptán, sumatriptán, naratriptán, almotriptán, frovatriptán, avatriptán, imotriptán y eletriptán, y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 15 3. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho agonista del receptor 5-HT1 A se selecciona del grupo que consiste en buspirona, tandospirona, gepirona, alnespirona, binospirona, ipsapirona, perospirona, befiradol, repinotán, piclozotán, osemozotán, flesinoxán, flibanserina y sarizotán y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 20 4. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho triptano es zolmitriptán y dicho agonista del receptor 5-HT1A es buspirona.
5. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha formulación
- 25 a. es una forma de dosificación sólida, tal como un comprimido,
- b. comprende el constituyente de matriz a. y el constituyente de matriz b. en compartimentos separados o capas,
- c. comprende una matriz de núcleo interno que proporciona una liberación prolongada del triptano, y un revestimiento externo que proporciona la liberación inmediata del agonista del receptor 5-HT1A,
- 30 d. es un comprimido bicapa que comprende una capa que proporciona una liberación prolongada del triptano, y otra capa que proporciona la liberación inmediata del agonista del receptor 5-HT1A, donde cada capa está presente en el mismo comprimido, o
- e. donde cada uno de dichos constituyentes a. y b. se proporcionan juntos en una cápsula, en donde dicha cápsula comprende los constituyentes a. y b. como gránulos o sedimentos separados.
- 35 6. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho constituyente de matriz a. comprende uno o más excipientes, donde dichos excipientes se seleccionan del grupo que consiste en
- 40 a. excipientes de control de la liberación,
- b. hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC),
- c. celulosa microcristalina (MCC),
- d. un excipiente de HPMC presente en una cantidad del 20-50 %, tal como 20-25 %, por ejemplo 25-30 %, tal como 30-35 %, por ejemplo 35-40 %, tal como 40-45 %, por ejemplo 45-50 %, y
- 45 e. un excipiente de MCC presente en una cantidad del 50 al 80 %, tal como el 60-70 %.
7. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho constituyente de matriz a.
- 50 a. comprende además talco, donde dicho talco está presente en una cantidad del 1-10 %, tal como aproximadamente el 5 %,
- b. está comprimido a una dureza de 50-70N,
- c. proporciona al menos un 80 % de liberación del triptano después de 12 horas,
- d. consiste en una o más HPMC, una o más MCC, talco y triptano,
- 55 e. comprende dicho triptano en una cantidad de 0,1 a 10 mg, tal como de 0,5 a 5 mg, por ejemplo aproximadamente 1 mg, y/o
- f. comprende o consiste en el 10-50 %, tal como 20-40 % de HPMC; 40-80 %, tal como 55-75 % de MCC; 1-10 %, tal como 2-8 % de talco; y 0,1-5 %, tal como 0,5-2 % de un triptano.
- 60 8. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde

dicho constituyente b. comprende

- a. un excipiente,
  - b. un excipiente formador de película,
  - 5 c. un excipiente que es una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC),
  - d. o consiste en al menos una HPMC y un agonista del receptor 5-HT1A,
  - e. un agonista del receptor 5-HT1A en una cantidad de 1 a 20 mg, tal como de 5 a 15 mg, por ejemplo, aproximadamente 10 mg, y/o
  - f. o consiste en el 25-40 % de HPMC, y el 60-75 % de un agonista del receptor 5-HT1A.
- 10 9. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la formulación que consiste en los constituyentes a. y b. comprende o consiste esencialmente en
- a. HPMC al 20-40 %,
    - 15 b. MCC al 50-70 %,
    - c. Talco al 1-10 %
    - d. 0,1-10 % de un triptano, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en zolmitriptán, rizatriptán, sumatriptán, naratriptán, almotriptán, frovatriptán y eletriptán,
    - e. el 1-20 % de un agonista del receptor 5-HT1A, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en buspirona, tandospirona, gepirona, alnespirona, binospirona, ipsapirona, perospirona, befiradol, repinotán, piclozotán, osemozotán, flesinoxán, flibanserina y sarizotán,
    - 20 f. HPMC al 0,1-10 %,

donde los componentes a., b., c. y d. están comprendidos en el constituyente de matriz a., y los componentes e. y f. están comprendidos en el constituyente b.

10. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha formulación comprende uno o más principios activos adicionales.
- 30 11. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, donde dicho principio activo adicional se selecciona del grupo que consiste en dopamina; profármacos de dopamina; L-DOPA, levodopa; inhibidores de carboxilasa tales como carbidopa o benserazida; agonistas del receptor de dopamina tales como bromocriptina, pergolida, pramipexol, ropinirol, piribedil, cabergolina, apomorfina, lisurida; antagonistas de NMDA tales como, por ejemplo, amatidina; catecol-O-metil transferasas; inhibidores de COMT tales como tolcapona y entacapona;
- 35 Inhibidores de MAO-B tales como selegilina y rasagilina; moduladores del receptor de serotonina; agonistas de receptores opioides kappa tales como TRK-820; moduladores GABA; moduladores de canales neuronales de potasio tales como flupirtina y retigabina; y moduladores del receptor de glutamato.
12. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha formulación es para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento.
- 45 13. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, donde dicho trastorno del movimiento se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad de Parkinson, trastornos del movimiento asociados con la enfermedad de Parkinson tales como bradicinesia, acinesia y discinesia, discinesia inducida por L-DOPA, discinesia tardía, ataxia, acatisia, distonía, temblor esencial, enfermedad de Huntington, mioclonos, síndrome de Rett, síndrome de Tourette, enfermedad de Wilson, discinesias, corea, enfermedad de Machado-Joseph, síndrome de piernas inquietas, tortícolis espasmódica, geniospasma o trastornos del movimiento asociados al mismo, trastornos del movimiento asociados con uso de fármacos tales como neurolépticos, antipsicóticos, antidepressivos y antieméticos, enfermedad idiopática, disfunciones genéticas, infecciones u otras afecciones que
- 50 conducen a la disfunción de los ganglios basales y/o conducen a niveles de dopamina sináptica alterados, y retirada de fármacos.
14. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o la formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-13, donde dicho triptano debe
- 55 administrarse en una dosificación de 0,001 a 10 mg/kg de peso corporal, tal como de 0,001 a 5 mg/kg de peso corporal, tal como de 0,01 a 1 mg/kg de peso corporal; y donde dicho agonista de 5-HT1 A debe administrarse en una dosificación de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal, tal como 0,01 a 5 mg/kg de peso corporal, tal como 0,1 a 1 mg/kg de peso corporal.
- 60 15. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o la formulación

farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-14, donde dicha formulación debe administrarse junto con L-DOPA y/o benzerazida, donde dicha L-DOPA y/o benzerazida se administra secuencial o simultáneamente.

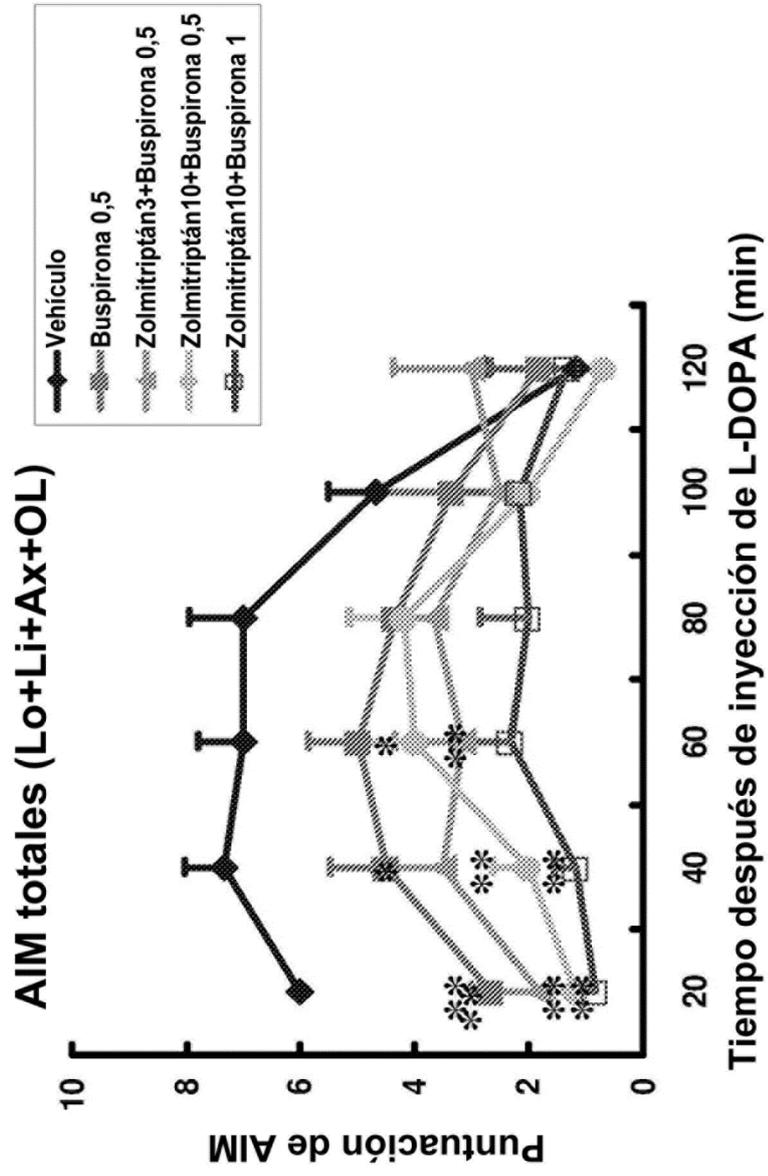


Figura 1

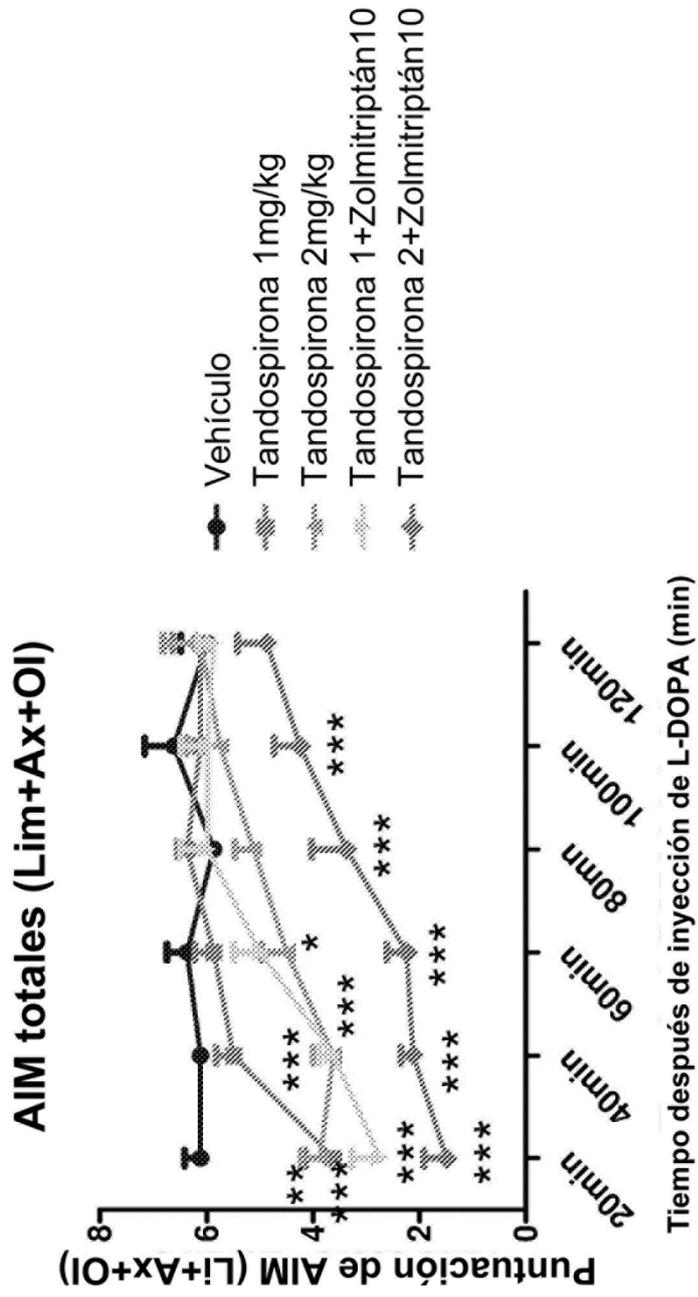


Figura 2

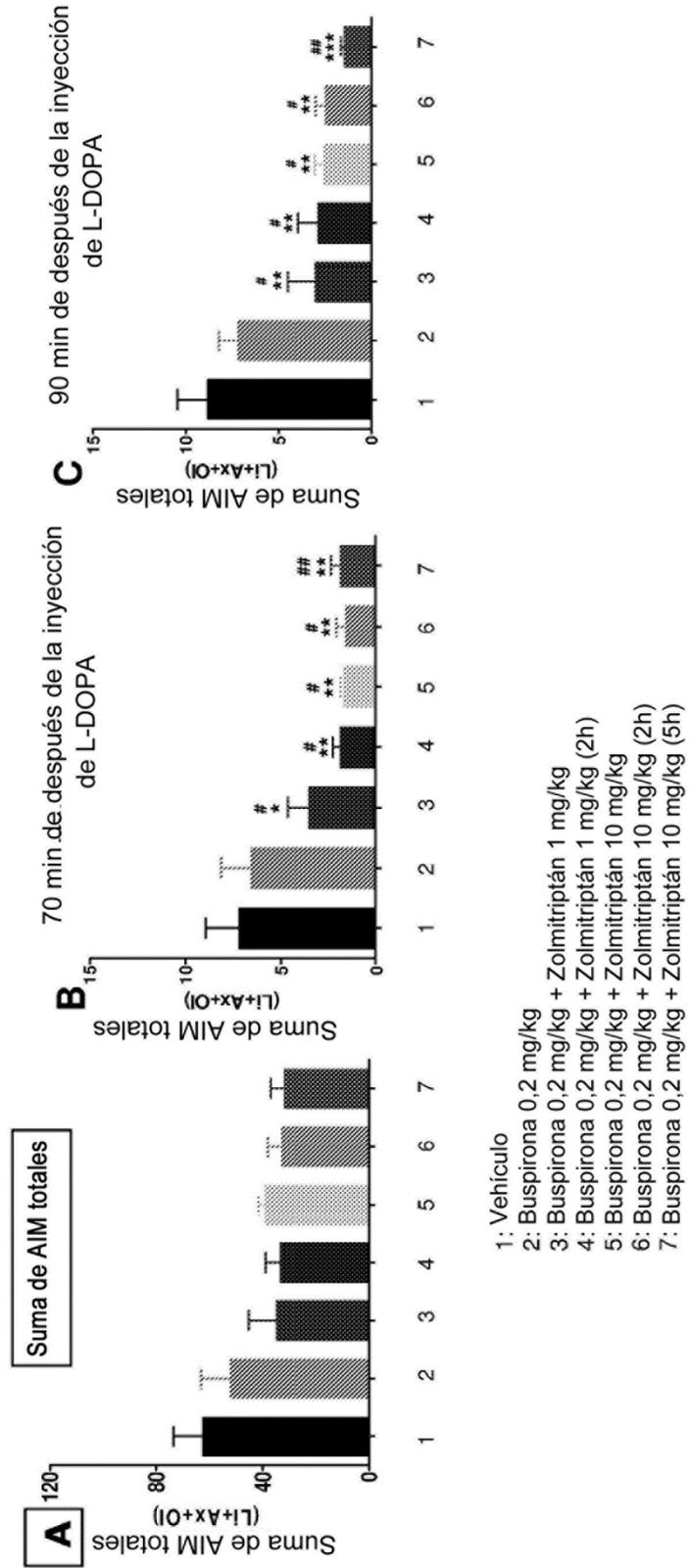


Figura 3

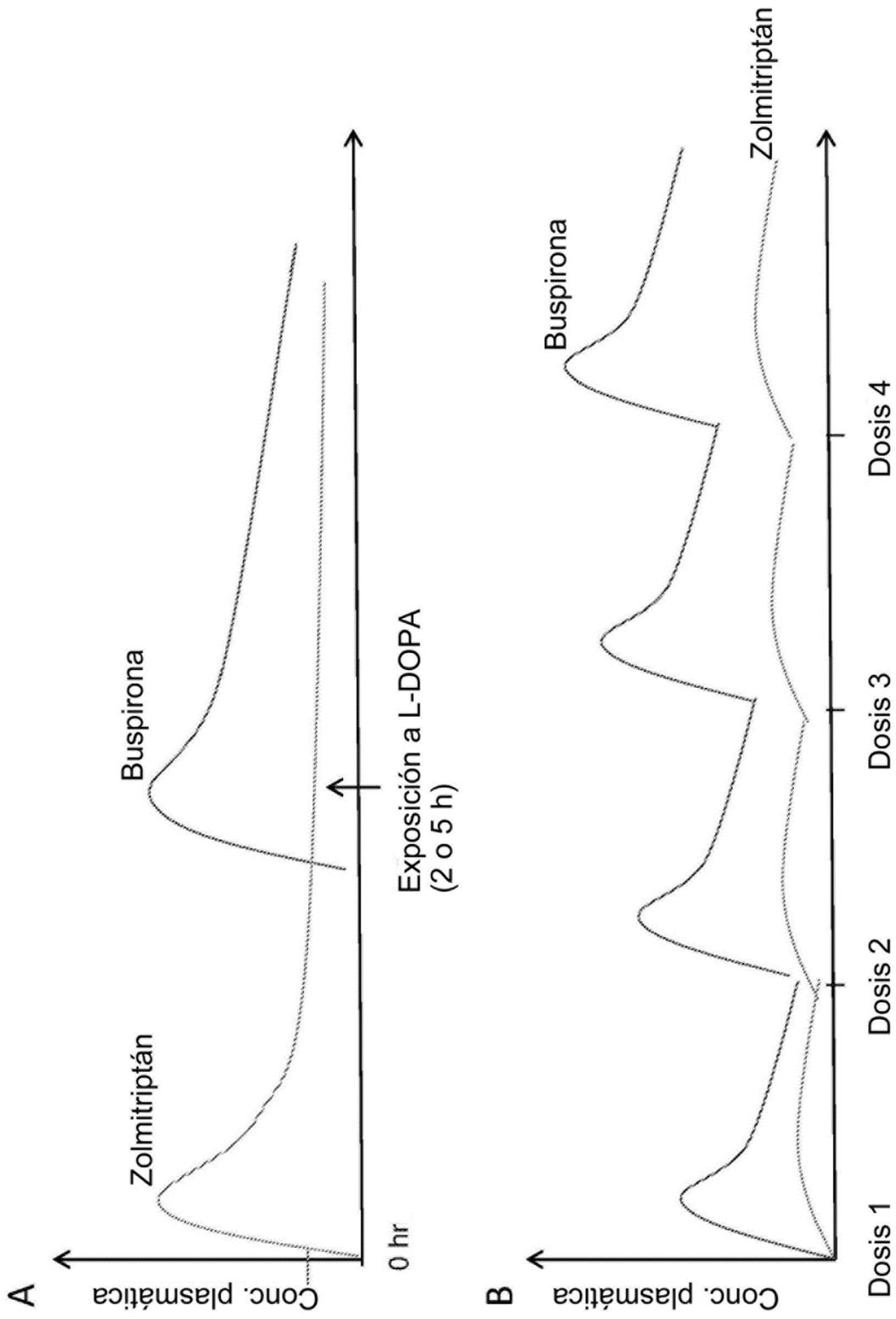


Figura 4

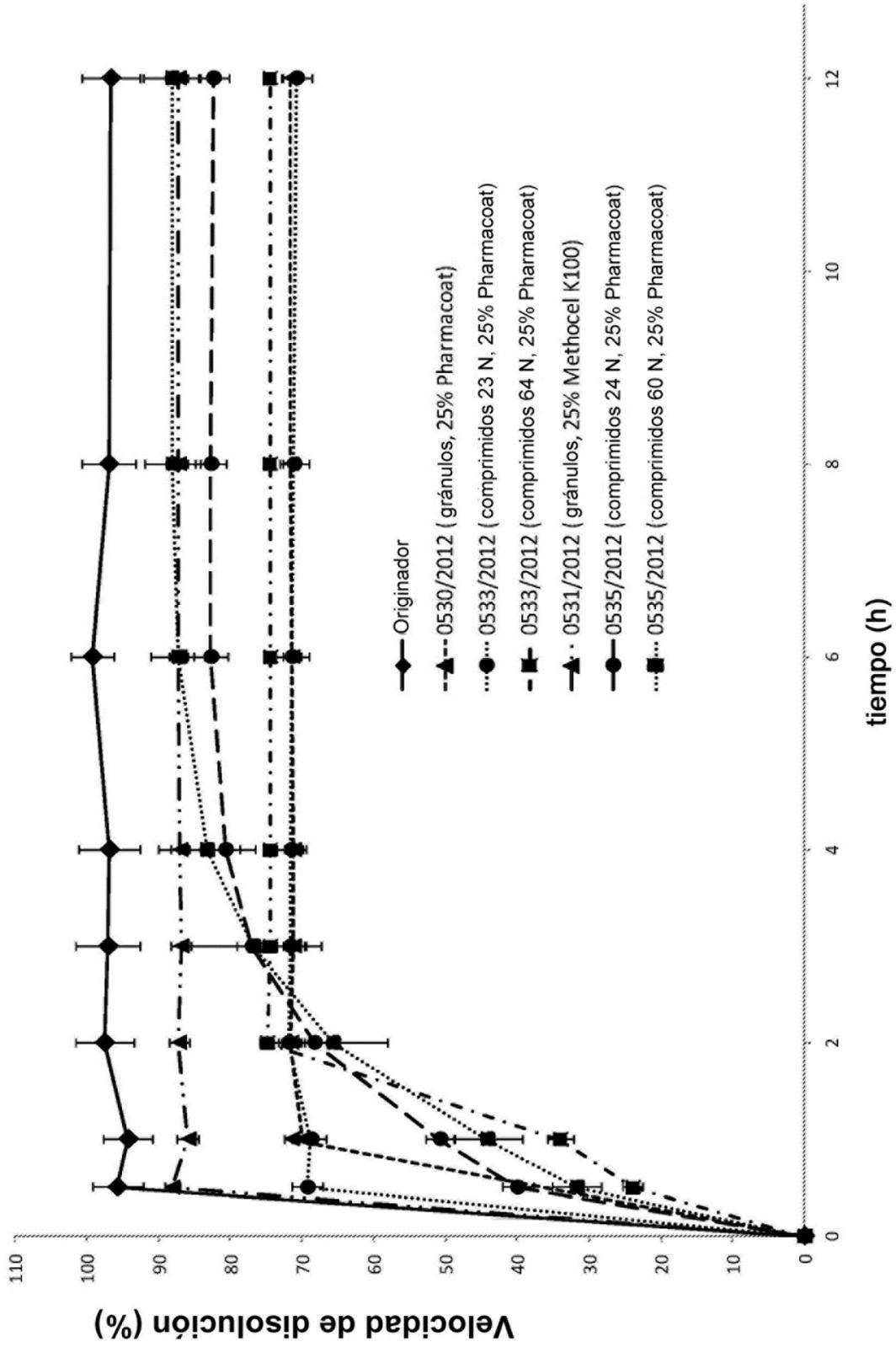


Figura 5

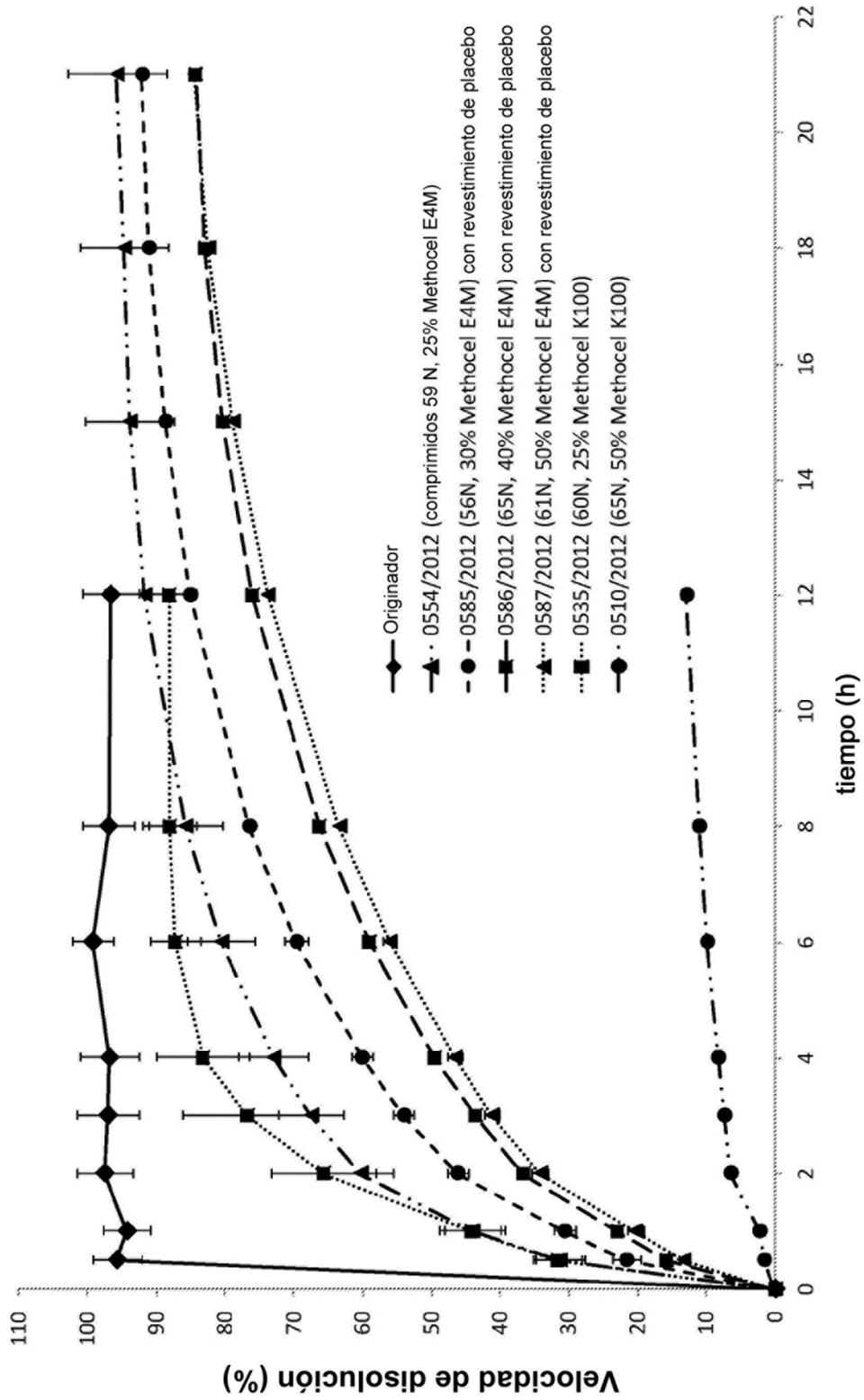


Figura 6

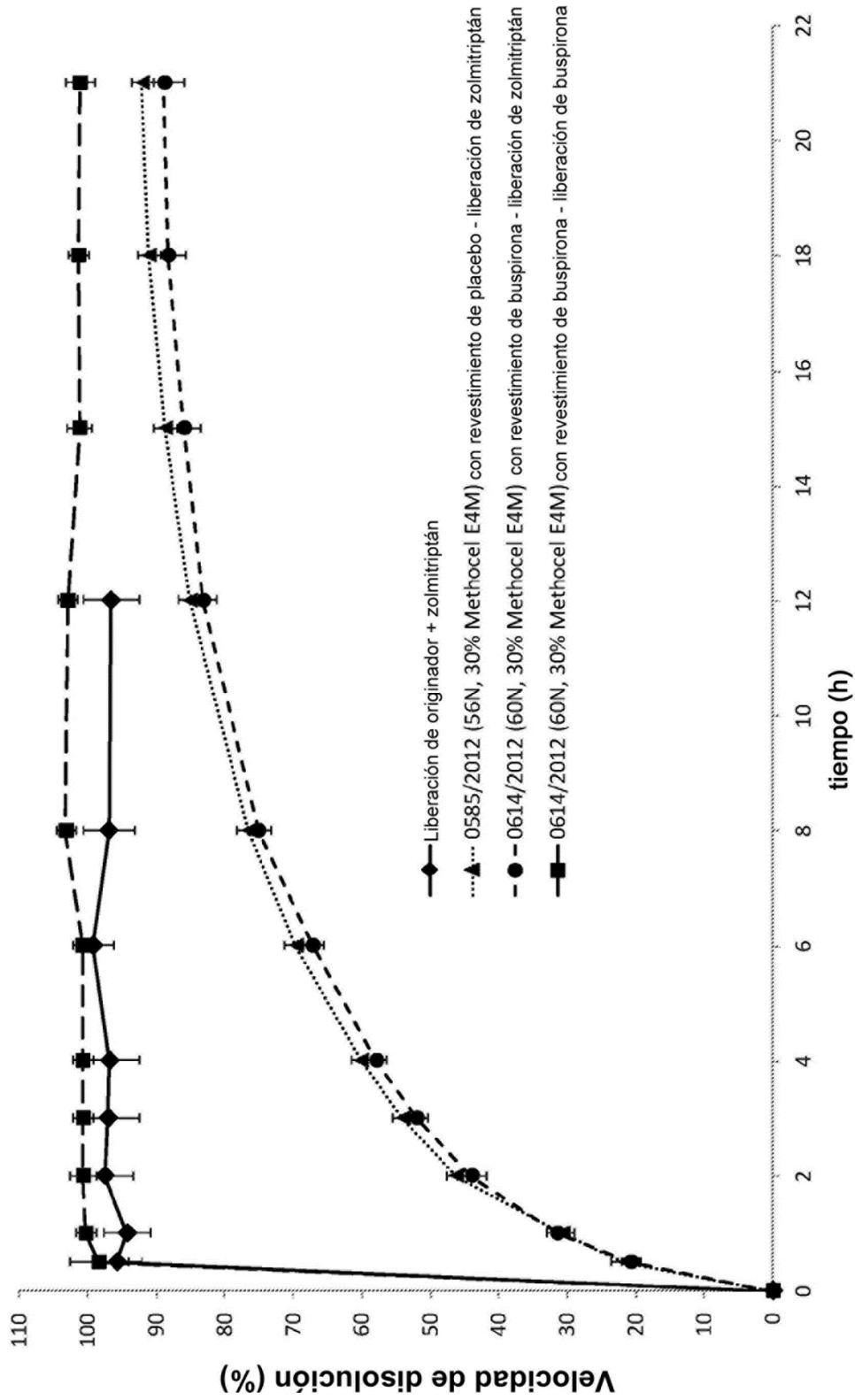


Figura 7

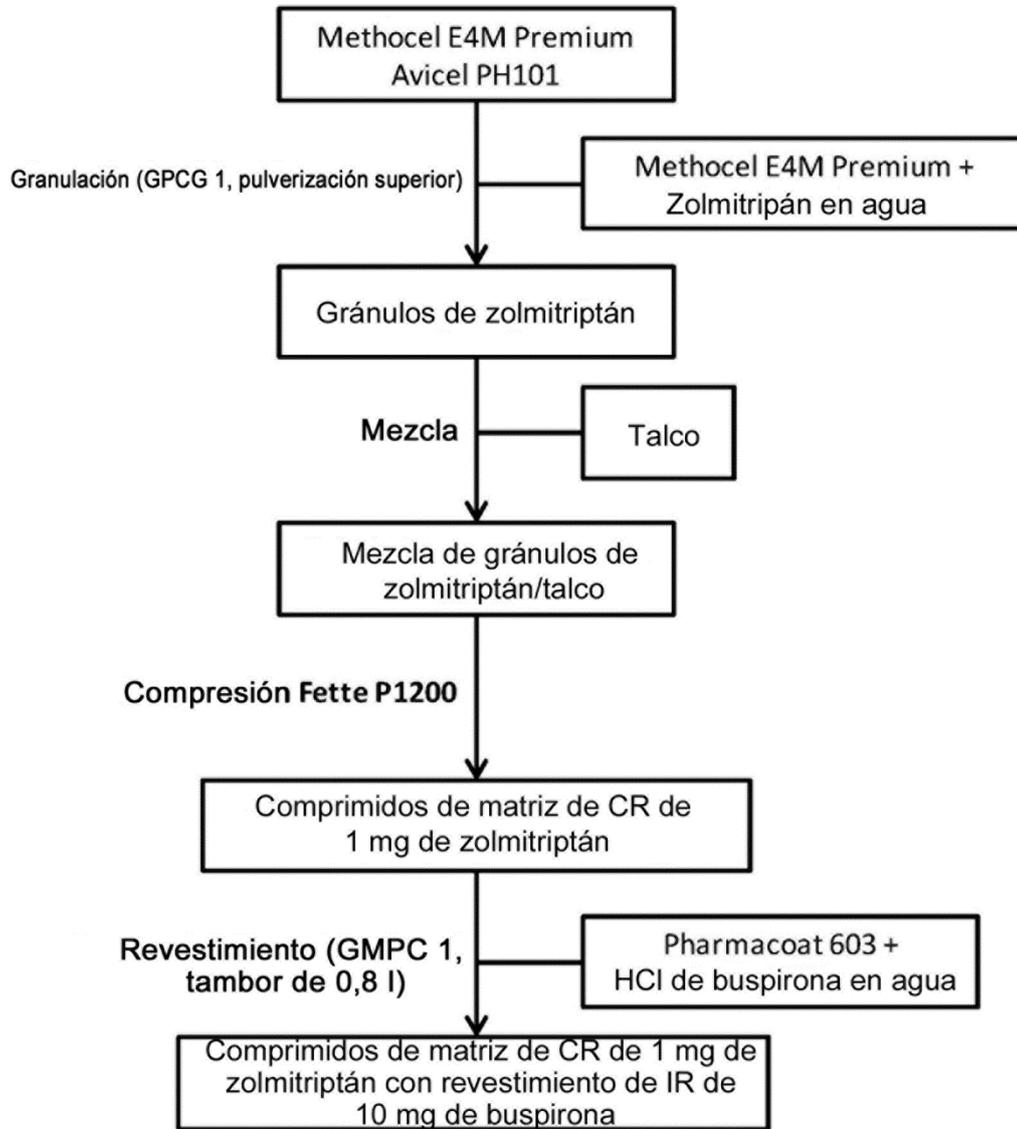


Figura 8

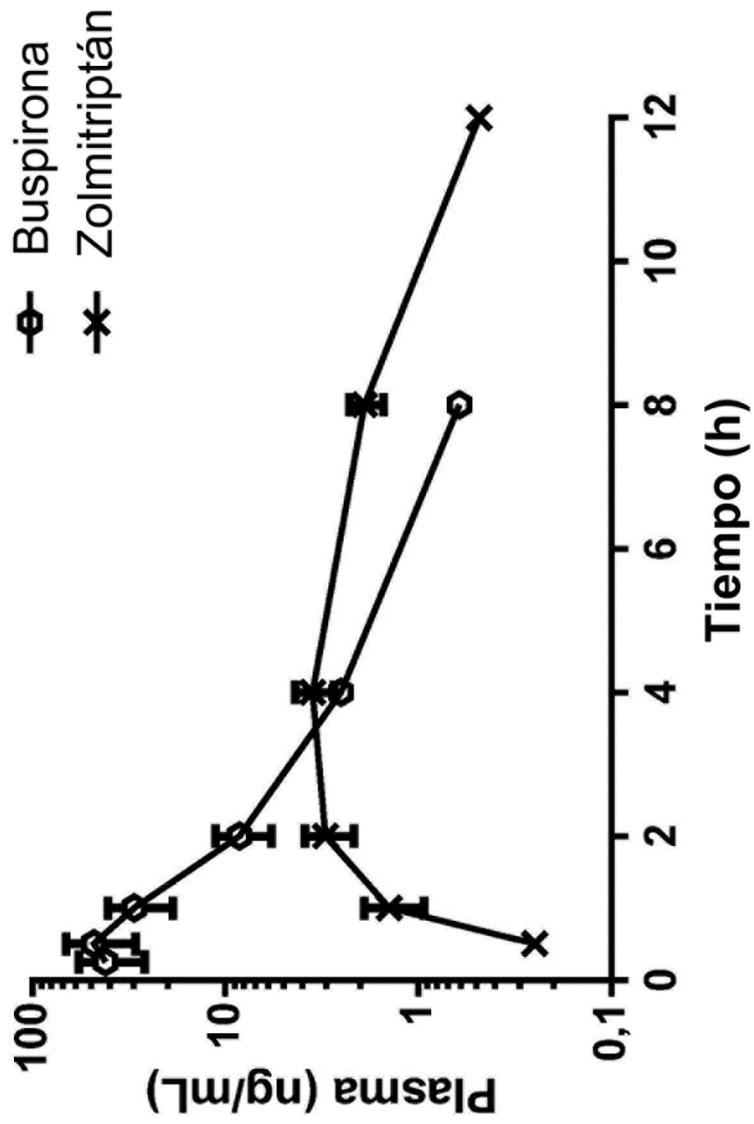


Figura 9