

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 379**

51 Int. Cl.:

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.07.2015 PCT/EP2015/065763**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.01.2016 WO16005527**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2015 E 15739213 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018 EP 3131549**

54 Título: **Método para el tratamiento de trastornos del movimiento con befiradol**

30 Prioridad:

09.07.2014 US 201462022462 P

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

17.05.2018

73 Titular/es:

**PIERRE FABRE MÉDICAMENT (100.0%)
45, Place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt, FR**

72 Inventor/es:

**PAILLARD, BRUNO;
DEL FRARI, LAURENCE;
BRUNNER, VALÉRIE;
NEWMAN TANCREDI, ADRIAN y
VARNEY, MARK**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 668 379 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

Método para el tratamiento de trastornos del movimiento con befiradol.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un método para el tratamiento de trastornos del movimiento que comprende la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad eficaz de befiradol, en el que la etapa de la administración proporciona a un paciente una concentración máxima media de befiradol en plasma inferior a aproximadamente 15 ng/ml, obteniéndose dicha concentración después de más de aproximadamente 4 horas, posteriores a la administración, minimizando dicho método los efectos secundarios del mareo y la náusea. Se describen asimismo unas composiciones farmacéuticas de liberación sostenida que pueden ser utilizadas de acuerdo con este método.

15 Antecedentes de la invención

Los trastornos del movimiento son afecciones del sistema nervioso que afectan la capacidad intencional para producir y controlar el movimiento del cuerpo, en cuanto a su: velocidad, fluidez, calidad y facilidad. Usualmente estos trastornos se manifiestan como movimientos anormales involuntarios (discinesia) o de posturas (acinesia), tales como la corea (movimientos espasmódicos involuntarios, rápidos e irregulares), el balismo (movimientos involuntarios similares a la corea pero más violentos, explosivos), la distonía (espasmos musculares sostenidos involuntarios usualmente provocando torsión, movimientos repetitivos o posturas y posiciones anormales), la mioclonía (contracciones o espasmos musculares intermitentes produciendo movimientos rápidos y breves), la atetosis (movimientos involuntarios, repetitivos, lentos y sinuosos, que se retuercen, especialmente severos en las manos), la acatisia (incapacidad de mantenerse quieto o de permanecer inmóvil), la ataxia (falta de coordinación produciendo, a menudo, movimientos espasmódicos), la sincinesia (la ocurrencia simultáneamente tanto de movimientos voluntarios como de involuntarios), los tics (contracciones musculares involuntarias que interrumpen las actividades normales), la bradicinesia (lentitud o incapacidad del movimiento) o el temblor (contracción y relajación muscular rítmica, involuntaria, involucrando movimientos de vaivén).

Tales trastornos pueden ocurrir como consecuencia de enfermedades hereditarias o adquiridas, y/o pueden ser resultado de tratamientos médicos. A menudo están asociados con una disfunción de los ganglios basales y con una alteración en la regulación de la neurotransmisión de dopamina.

Por ejemplo, la enfermedad de Parkinson es causada por la degeneración de las células nerviosas de la sustancia negra y se caracteriza por una alteración pronunciada del movimiento, incluyendo bradicinesia, rigidez y/o temblor. La calidad de vida del paciente disminuye progresivamente, particularmente debido a la marcha y al equilibrio, alterados. Las caídas y las lesiones son una consecuencia común de los problemas de equilibrio, y representan una amenaza para el estado de salud y la independencia del paciente de Parkinson. El tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson consiste principalmente en la administración al paciente de los agentes sustituyentes de dopamina que alivian los síntomas motores y mejoran en gran medida la calidad de vida del paciente. La levodopa (3,4-hidroxifenilalanina) que continúa siendo patrón de referencia para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, actúa como un profármaco de la dopamina, que es biometabolizado a dopamina en el cerebro. La dopamina, a su vez, activa los receptores de dopamina. Los agonistas de acción directa de los receptores de dopamina tales como la bromocriptina, la lisurida, el pramipexol, el ropinirol y la pergolida también son utilizados, principalmente en las etapas tempranas de la enfermedad de Parkinson, pero son menos eficaces que la levodopa en la enfermedad de Parkinson con presentación de moderada a severa. Sin embargo, después de tratamientos prolongados con agonistas de dopamina o con levodopa como sustituyente de la dopamina, estos agentes resultan menos eficaces, con los pacientes cambiando alternativamente de períodos con respuesta a períodos sin respuesta, y con la aparición de efectos secundarios tales como otros movimientos involuntarios, llamados discinesia inducida por el tratamiento con sustituyentes de la dopamina. Los pacientes con la enfermedad de Parkinson pueden presentar ciclos entre períodos complicados "con" discinesia y períodos "sin", en los cuales están gravemente parkinsonianos y sufren una profunda discapacidad a pesar del hecho de que la sustitución de la dopamina continúa siendo un tratamiento efectivo contra el Parkinson, aunque a dosis cada vez más y más cortas durante la totalidad del curso de la enfermedad.

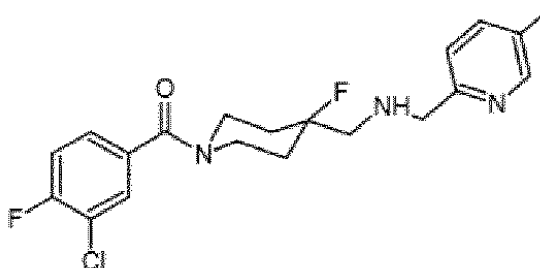
Otro ejemplo de patología vinculada con trastornos del movimiento es la enfermedad de Huntington, una rara enfermedad hereditaria que ocasiona una corea crónica progresiva y problemas en la coordinación del movimiento. En etapas tempranas de la enfermedad de Huntington, la ralentización de los movimientos, la corea y la pérdida ocasional del equilibrio son síntomas significativos. A medida que la enfermedad progresa, los problemas de equilibrio y al caminar devienen más graves e incapacitantes.

Pueden ser mencionados otros ejemplos tales como: el síndrome de Tourette (un trastorno hereditario que está caracterizado por múltiples tics tanto motores como vocales); la distonía (un trastorno asociado con la ralentización del movimiento, la falta de equilibrio y la dificultad para moverse); y discinesia tardía (un trastorno que puede resultar del uso de un número de diferentes agentes farmacológicos, tales como los fármacos

antipsicóticos cuyo blanco es el sistema dopaminérgico, y que es asociado con tics faciales y movimientos de la mandíbula, los labios y la lengua).

5 Muchos enfoques de los tratamientos para los trastornos del movimiento han sido investigados durante los últimos años, pocas terapias aprobadas que presentan ya sea una pobre eficacia o problemas de tolerancia. En particular, los agonistas del receptor de la serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) 1A, han demostrado que mejoran y/o previenen algunos aspectos de los trastornos del movimiento, tales como los efectos secundarios extrapiramidales asociados al tratamiento con neurolépticos, la discinesia que surge de la terapia a largo plazo con levodopa en la enfermedad de Parkinson (Shimizu, *et al.*, 2013, *Aging and disease* 4(1): 1-13) o el movimiento involuntario en la enfermedad de Huntington (Roppongi, *et al.*, 2007 *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 31(1): 308-310).

15 El befiradol, [(3-cloro-4-fluoro-fenil)-[4-fluoro-4-[(5-metil-piridin-2-ilmetil)amino]-metil]piperidin-1-il]metanona], es un agonista selectivo y de alta eficacia del receptor de la serotonina 5-HT_{1A} (Colpaert, *et al.*, 2002, *Neuropharmacology*. 43: 945-958), descubierto por los Laboratorios Pierre Fabre (patente US nº 6.020.345; patente US nº 7.208.603). La fórmula estructural del befiradol es mostrada a continuación:



(I)

20 El befiradol está destinado a ser beneficioso para el tratamiento de la discinesia inducida por levodopa y otros trastornos del movimiento. Sin embargo, su uso con el fin de tratar pacientes que sufren de trastornos del movimiento podría ser muy limitado debido a los potenciales efectos secundarios incluyendo mareos y náuseas. De hecho, estos tipos de efectos secundarios son los más incapacitantes para estas poblaciones de pacientes debido a que ya están experimentando problemas de equilibrio, náuseas y emesis como resultado del trastorno del movimiento por sí solo, de la patología subyacente y/o del tratamiento al cual se someten como de la administración de agonistas de la levodopa o de la dopamina.

25 Por lo tanto, existe una gran necesidad de descubrir un método para utilizar befiradol con el fin de tratar trastornos del movimiento que minimicen los efectos secundarios tales como el mareo y la náusea.

30 Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere a un método para el tratamiento de un trastorno del movimiento de un paciente en necesidad del mismo, comprendiendo la administración al paciente de una cantidad eficaz de befiradol o de un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la etapa de administración proporciona a un paciente una concentración máxima media de befiradol en plasma por debajo de aproximadamente 15 ng/ml, obteniéndose dicha concentración después de más de aproximadamente 4 horas posteriores a la administración, sorprendentemente, el método minimiza los efectos secundarios tales como la náusea y el mareo.

40 En algunas formas de realización, la cantidad eficaz de acuerdo con la invención es de, o es equivalente a, entre 0,25 y 3 mg de befiradol base por día de tratamiento, preferentemente administrado por vía oral.

45 En algunas formas de realización, el trastorno del movimiento de acuerdo con la invención es inducido mediante la administración de uno o de varios agonistas y/o potenciadores de la dopamina comprendiendo, preferentemente, la levodopa.

En algunas formas de realización preferidas, el trastorno del movimiento de acuerdo con la invención es la discinesia inducida por la administración de uno o de varios agonistas y/o potenciadores de la dopamina comprendiendo, preferentemente, la levodopa.

50 En algunas formas de realización preferidas, el paciente de acuerdo con la invención resulta afectado por la enfermedad de Parkinson.

55 En algunas formas de realización, por lo menos una composición farmacéutica de liberación sostenida de befiradol o de un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo es administrada con el método según la invención, preferentemente por vía oral.

La invención se refiere asimismo a una composición farmacéutica de liberación sostenida de befiradol o de un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, conteniendo un excipiente farmacéuticamente aceptable que controla la liberación de befiradol, suministrando dicha composición a un paciente una cantidad eficaz de befiradol, en la que la concentración máxima media de befiradol en plasma es inferior a aproximadamente 15 ng/ml, y se obtiene después de más de aproximadamente 4 horas posteriores a la administración.

En algunas formas de realización preferidas, la composición farmacéutica de liberación sostenida de acuerdo con la invención contiene por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable que controla la liberación de befiradol, preferentemente un polímero, y más preferentemente la celulosa de etilo.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica de liberación sostenida según la invención comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, preferentemente de aproximadamente 4% a aproximadamente 20%, en peso de celulosa de etilo con respecto al peso total de la composición.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica de liberación sostenida de acuerdo con la invención comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 20%, preferentemente de aproximadamente 7% a aproximadamente 20%, de Surelease E-7-19040™ en peso seco con respecto al peso total de la composición.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 representa las concentraciones medias de befiradol en plasma frente al tiempo que se apreciaron después de una única administración, por vía oral, de 1 mg de befiradol en cuatro formulaciones diferentes. Se detalla en el ejemplo 3.

Descripción detallada de la invención

Se proporciona en la presente memoria un nuevo método para el tratamiento de trastornos del movimiento, que comprende la administración a un paciente de una cantidad eficaz de befiradol y que minimiza, sorprendentemente, los efectos secundarios del mareo y la náusea.

En el contexto de la presente invención se descubre que controlar la liberación de befiradol en el plasma del paciente, de manera que la concentración máxima media de befiradol en el plasma del paciente sea mantenida inferior a aproximadamente 15 ng/ml y se obtenga después de más de aproximadamente 4 horas, posteriores a la administración, fue eficaz en la reducción al mínimo de los efectos secundarios del befiradol, efectos secundarios tales como la náusea y el mareo, los cuales serían particularmente problemáticos para los pacientes con trastornos del movimiento. Se proporcionan a continuación varios métodos para lograr una liberación controlada.

Definiciones

En el contexto de la presente invención, los términos "befiradol" o "befiradol base" hacen referencia a la [(3-cloro-4-fluoro-fenil)-[4-fluoro-4-[(5-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-metil]piperidin-1-il]metanona].

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a lo que resulta útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo indeseable, y que es aceptable para su uso farmacéutico tanto veterinario como humano.

El término "derivado farmacéuticamente aceptable" del befiradol incluye a cualquier forma isotópica, sal, solvato, éster, profármaco, o cualquier otro precursor del befiradol que puede ser biológicamente metabolizado en befiradol, o a las formas cristalinas, las cuales son farmacéuticamente aceptables, tal como son definidas en la presente memoria, y que presentan la actividad farmacológica deseada del befiradol. Las sales farmacéuticamente aceptables del befiradol incluyen las sales convencionales no tóxicas del befiradol tales como las formadas a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables o de bases orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables. A título de ejemplo, pueden mencionarse las sales derivadas de ácidos inorgánicos tales como: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y ácido sulfúrico; y las sales derivadas de ácidos orgánicos tales como: ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido glutámico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido toluensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido esteárico y ácido láctico. A título de ejemplo, pueden mencionarse las sales derivadas de bases inorgánicas tales como: sosa, el hidróxido de potasio o de calcio; y las sales derivadas de bases orgánicas tales como la lisina o la arginina. Estas sales pueden ser sintetizadas a partir del befiradol de acuerdo con métodos químicos convencionales bien conocidos por un experto en la materia. En algunas formas de realización, dicho derivado farmacéuticamente aceptable del befiradol es el fumarato de befiradol.

Los términos "tratar" o "tratamiento" son utilizados en la presente memoria, a menos que sea indicado de otra

manera, como haciendo referencia a que se mitiga, alivia, retrasa, reduce, revierte, mejora, o previene por lo menos un síntoma de una enfermedad, de un trastorno o de una afección. También pueden hacer referencia a que se detiene, se retrasa la aparición de y/o se reduce el riesgo de desarrollar o agravar una enfermedad, un trastorno o una afección.

5 En el contexto de la presente invención, el término "aproximadamente" debe ser entendido como haciendo referencia a que un valor se encuentra dentro de un intervalo aceptable de error para ese valor en particular, tal como es determinado por un experto en la materia, lo que dependerá, en parte, de cómo es medido o determinado dicho valor, es decir, las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, "aproximadamente" puede hacer referencia a dentro de 1 o con más de 1 desviación estándar, por cada puesta en práctica en la materia. Alternativamente, "aproximadamente" puede hacer referencia a un intervalo de hasta 25%, preferentemente de hasta 20%, más preferentemente de hasta 10%, aún más preferentemente de hasta 5% y, todavía más preferentemente de hasta 1% de un determinado valor.

15 En el contexto de la presente invención, el término "dopamina" hace referencia al [4-(2-aminoetil)-benceno-1,2-diol]. El término "levodopa" se refiere a la [3,4-dihidroxifenilalanina].

Descripción detallada

20 La presente invención se refiere a un método para el tratamiento de un trastorno del movimiento en un paciente en necesidad del mismo, que comprende la administración al paciente de una cantidad eficaz de befiradol o de un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la etapa de la administración proporciona a un paciente una concentración máxima media de befiradol en plasma inferior a aproximadamente 15 ng/ml que se obtiene después de más de aproximadamente 4 horas posteriores a la administración, minimizando dicho método los efectos secundarios del mareo y la náusea.

25 La presente invención por lo tanto se refiere asimismo al befiradol o a un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización en el tratamiento de un trastorno del movimiento en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado por que comprende la administración al paciente de una cantidad eficaz de befiradol o de un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, proporcionando al paciente una concentración máxima media de befiradol o de un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en plasma, inferior a aproximadamente 15 ng/ml que se obtiene después de más de aproximadamente 4 horas posteriores a la administración, siendo minimizados los efectos secundarios del mareo y la náusea.

35 La presente invención se refiere asimismo a la utilización del befiradol o de un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para el tratamiento de un trastorno del movimiento en un paciente en necesidad del mismo, y que se caracteriza por que comprende la administración al paciente de una cantidad eficaz de befiradol o de un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, proporcionando al paciente una concentración máxima media de befiradol o de un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en plasma, inferior a aproximadamente 15 ng/ml, obteniéndose la concentración después de más de aproximadamente 4 horas posteriores a la administración, siendo minimizados los efectos secundarios del mareo y la náusea.

40 Dicha etapa de administración está, por lo tanto, concebida para producir en el paciente una concentración máxima en plasma específicamente baja y también una tasa de aumento de la concentración del befiradol en plasma particularmente lenta, retrasando de esa manera el momento en el que el paciente alcanza la concentración máxima en plasma, con el fin de minimizar los efectos secundarios del mareo y de la náusea. Esto es manifestado notablemente por un gradiente poco marcado de la concentración en plasma del paciente con respecto al tiempo posterior a la administración de befiradol tal como es ilustrado, de manera no limitativa, por los resultados del ensayo clínico detallado en el ejemplo 3 y en la figura 1.

45 En algunas formas de realización, dicha etapa de administración proporciona a un paciente una concentración máxima media de befiradol en plasma comprendida entre aproximadamente 5 ng/ml y aproximadamente 15 ng/ml.

55 En algunas formas de realización, dicha etapa de administración proporciona a un paciente una concentración máxima media de befiradol en plasma inferior a aproximadamente 12 ng/ml.

60 En algunas formas de realización, dicha etapa de administración proporciona a un paciente una concentración máxima media de befiradol en plasma comprendida entre aproximadamente 5 ng/ml y aproximadamente 12 ng/ml.

65 En algunas formas de realización, dicha concentración máxima de befiradol en el plasma del paciente se obtiene entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 12 horas tras la administración.

En algunas formas de realización, dicha concentración máxima de befiradol en el plasma del paciente se obtiene después de más de aproximadamente 5 horas tras la administración.

En algunas formas de realización, dicha concentración máxima de befiradol en el plasma del paciente se obtiene entre aproximadamente 5 horas y aproximadamente 12 horas tras la administración.

- 5 La concentración máxima de befiradol en plasma y el tiempo en el que se obtiene pueden ser estimados a partir de la concentración de befiradol cuantificada en muestras de plasma del paciente después de la administración.

10 La cuantificación de befiradol en muestras de plasma puede ser llevada a cabo mediante cualquier método analítico validado que sea conveniente como determinen los expertos en la materia. A título de ejemplo, puede mencionarse un método bioanalítico validado LC-MS/MS (cromatografía líquida con un tándem de espectrometría de masas), comprendiendo preferentemente: la preparación de las muestras mediante una extracción de fase sólida utilizando acetato de etilo; el secado; la disolución en una mezcla de acetonitrilo y acetato de amonio; la realización de una separación cromatografía líquida en esta fase móvil y la detección mediante espectrometría de masas en tándem. Otros métodos bioanalíticos pueden estar basados en técnicas tales como: HPLC (cromatografía líquida de alta resolución); GC (cromatografía de gases), UPLC (cromatografía líquida de ultra-alta resolución); cromatografía de fluidos supercríticos; espectrometría de masas; resonancia magnética nuclear; electroforesis; ensayos de unión de ligandos (interferometría de polarización dual; ELISA - ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas-; MIA -inmunoensayo magnético-; RIA -radioinmunoensayo); LC-MS (cromatografía líquida-espectrometría de masas); GC-MS (cromatografía de gases-espectrometría de masas); LC-DAD (cromatografía líquida-detección de matriz de diodos), CE-MS (electroforesis capilar-espectrometría de masas).

Se hace referencia general a: Venn, Principles and Practice of Bioanalysis (2a Edition, CRC Press, 2008).

- 25 En algunas formas de realización, dicha etapa de administración proporciona una concentración de befiradol en plasma, a lo largo del tiempo (AUC_{inf} o área total bajo la curva de concentración-tiempo de befiradol en plasma), comprendida entre aproximadamente 30 hr-ng/ml y aproximadamente 3000 hr-ng/ml, preferentemente entre aproximadamente 100 hr-ng/ml y aproximadamente 1000 hr-ng/ml, más preferentemente entre aproximadamente 300 hr-ng/ml y aproximadamente 700 hr-ng/ml, y todavía más preferentemente entre aproximadamente 400 hr-ng/ml y aproximadamente 500 hr-ng/ml.

35 En algunas formas de realización, dicha etapa de administración proporciona al paciente una concentración máxima media de befiradol en plasma inferior a aproximadamente 15 ng/ml (preferentemente inferior a 12 ng/ml), que se obtiene después de más de aproximadamente 4 horas (preferentemente después de más de aproximadamente 5 horas) tras la administración, y una concentración de befiradol en plasma, a lo largo del tiempo, comprendida entre aproximadamente 30 hr-ng/ml y aproximadamente 3000 hr-ng/ml (preferentemente entre aproximadamente 100 hr-ng/ml y aproximadamente 1000 hr-ng/ml, preferentemente entre aproximadamente 300 hr-ng/ml y aproximadamente 700 hr-ng/ml, y preferentemente entre aproximadamente 400 hr-ng/ml y aproximadamente 500 hr-ng/ml).

40 PACIENTES

En el contexto de la invención, el término "paciente" hace referencia preferentemente a un mamífero, y más preferentemente a un ser humano.

- 45 En algunas formas de realización el paciente, de acuerdo con la presente invención, está afectado por o es muy susceptible de serlo o es probable que llegue a ser afectado por un trastorno del movimiento.

50 En algunas formas de realización preferidas el paciente, según la presente invención, es afectado por la enfermedad de Parkinson.

En algunas formas de realización, el paciente según la presente invención experimenta uno o varios de los siguientes trastornos: trastornos del equilibrio, deficiencias en la coordinación, mareos, vómito, náuseas.

55 TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

60 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "trastorno del movimiento" hace referencia a cualquier afección que afecta a los movimientos de un paciente, de cualquier origen. Por ejemplo, un trastorno del movimiento puede referirse a una afección del sistema nervioso que afecta la capacidad intencional de producir y/o de controlar los movimientos o las posturas corporales. A título de ejemplo se pueden mencionar: la discinesia, la acinesia, la bradicinesia, la discinesia tardía, la discinesia inducida por la terapia de sustitución de la dopamina, la discinesia inducida por levodopa, la ataxia, la acatisia, la distonía, el temblor esencial, la mioclonía, la corea, el balismo, la atetosis, los tics.

- 65 En algunas formas de realización, el trastorno del movimiento de acuerdo con la invención está relacionado con niveles sinápticos alterados o deteriorados de dopamina.

En algunas formas de realización, el trastorno del movimiento de acuerdo con la invención está asociado con una disfunción de los ganglios basales.

5 En algunas formas de realización preferidas, el trastorno del movimiento de acuerdo con la invención es seleccionado de entre el grupo que consiste en la discinesia, la corea, el balismo, la distonía, la atetosis, los tics, la mioclonía.

10 En algunas formas de realización preferidas, el trastorno del movimiento de acuerdo con la invención es la discinesia. En el contexto de la presente invención, los trastornos del movimiento también pueden referirse a un trastorno del movimiento asociado con enfermedades tales como, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, el síndrome de Tourette, el síndrome de Rett, la enfermedad de Wilson, la enfermedad de Machado-Joseph, el síndrome de las piernas inquietas.

15 En algunas formas de realización preferidas, el trastorno del movimiento de acuerdo con la invención es seleccionado de entre los trastornos asociados con la enfermedad de Huntington, el síndrome de Tourette, o la enfermedad de Parkinson.

20 En algunas formas de realización preferidas, el trastorno del movimiento según la invención está asociado con la enfermedad de Parkinson.

25 En el contexto de la presente invención, el trastorno del movimiento también puede referirse a un trastorno del movimiento inducido mediante la administración de uno o más fármacos, tales como, por ejemplo: los neurolepticos, los antipsicóticos (por ejemplo, en la discinesia tardía); los agonistas de la dopamina y/o los potenciadores de la dopamina (por ejemplo, la levodopa).

30 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "agonista de la dopamina" hace referencia a una sustancia que puede unirse a y activar uno o varios de los receptores de la dopamina. A título de ejemplo, se pueden mencionar la bromocriptina, la lisurida, el pramipexol, el ropinirol, la pergolida, la cabergolina, la apomorfina, el piribedil, el talipexol y el quinpirol. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "potenciador de la dopamina" hace referencia a una sustancia que puede mejorar la liberación o la acción de la dopamina, pero que no presenta una actividad agonista específica en los receptores de dopamina en sí. A título de ejemplo, se pueden mencionar precursores de la dopamina; profármacos de dopamina (por ejemplo la levodopa); fármacos que impiden que los niveles de dopamina disminuyan, tales como los inhibidores de la monoamino oxidasa (por ejemplo, la rasagilina o la selegilina); o inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (por ejemplo, la entacapona o la tolcapona).

35 En algunas formas de realización, el trastorno del movimiento de acuerdo con la invención es inducido mediante la administración de uno o de varios agonistas y/o potenciadores de la dopamina, que comprenden preferentemente levodopa.

40 En algunas formas de realización, el trastorno del movimiento de acuerdo con la invención es inducido mediante la administración de levodopa.

45 En algunas formas de realización, el trastorno del movimiento de acuerdo con la invención es la discinesia tardía inducida por neurolepticos y/o por antipsicóticos, o la discinesia inducida por agonistas y/o por potenciadores de la dopamina, que comprenden preferentemente levodopa.

50 En algunas formas de realización preferidas, el trastorno del movimiento según la invención es la discinesia inducida por la administración de uno o varios agonistas y/o potenciadores de la dopamina, que comprenden preferentemente levodopa.

55 En algunas formas de realización preferidas, el trastorno del movimiento de acuerdo con la invención es la discinesia inducida por la administración de uno o varios agonistas y/o potenciadores de la dopamina, que comprenden preferentemente levodopa; y el paciente, de acuerdo con la invención, está afectado por la enfermedad de Parkinson.

DOSIFICACIÓN

60 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "cantidad eficaz" hace referencia a un volumen o cantidad de un compuesto, que es eficaz en la obtención del efecto terapéutico deseado cuando es administrada a un paciente. Debe apreciarse que la dosis terapéutica precisa dependerá, en cuanto al paciente: de la edad, el estado, el peso, etc.; en cuanto al fármaco: de la vía y del método de administración; y en referencia general: de la naturaleza de la afección, la enfermedad o el trastorno que está siendo tratada/o entre otros factores.

65 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "equivalente a [...] del befiradol base" se refiere, para un derivado del befiradol, a la cantidad correspondiente de befiradol, en caso de que haya sido administrado en su forma de base, tal como se define en la presente memoria. A título de ejemplo, 0,65 mg de fumarato de befiradol

es equivalente a 0,5 mg de befiradol base.

5 En algunas formas de realización, la cantidad eficaz de acuerdo con la invención es de, o es equivalente a, entre 0,001 y 1000 mg de befiradol base por día, preferentemente de entre 0,01 y 100 mg de befiradol base por día, preferentemente de entre 0,1 y 10 mg de befiradol base por día, preferentemente de entre 0,25 y 5 mg de befiradol base por día, preferentemente de entre 0,25 y 3 mg de befiradol base por día, preferentemente de entre 0,5 y 2 mg de befiradol base por día, preferentemente de entre 0,5 y 1,5 mg de befiradol base por día, y más preferentemente de 1 mg de befiradol base por día.

10 En algunas formas de realización, la cantidad eficaz según la invención es de, o es equivalente a, entre 1 y 4 mg de befiradol base por día, preferentemente de entre 1,5 y 3 mg de befiradol base por día, más preferentemente de entre 2 y 2,5 mg de befiradol base por día, o uno cualquiera de estos valores particulares, preferentemente aproximadamente 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5 o 4 mg de befiradol base por día.

15 Podría ser necesario utilizar unas dosis fuera de estos intervalos tal como es determinado por un experto en la materia.

20 La cantidad eficaz de acuerdo con la presente invención puede ser administrada a un paciente por diversas vías, por ejemplo oralmente; transdérmicamente; perineuralmente; o parenteralmente (por ejemplo, por inyección intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular); entre otras, incluyendo las vías: bucal; nasal; ocular; pulmonar; sublingual; y rectal. Debe apreciarse que la vía preferida dependerá del estado general y de la edad del sujeto que debe ser tratado así como de la naturaleza de la afección que se debe tratar. En algunas formas de realización preferidas, la cantidad eficaz de acuerdo con la invención es administrada por vía oral en una formulación apropiada.

25 En algunas formas de realización preferidas, el trastorno del movimiento de acuerdo con la invención es la discinesia inducida por la administración de uno o varios agonistas y/o potenciadores de la dopamina, que comprenden preferentemente levodopa; el paciente según la invención está afectado por la enfermedad de Parkinson; y la cantidad eficaz de acuerdo con la invención es, o es equivalente a, de entre 0,25 y 5 mg de befiradol base por día, preferentemente de entre 0,25 y 3 mg de befiradol base por día, preferentemente de entre 0,5 y 2 mg de befiradol base por día, preferentemente de entre 0,5 y 1,5 mg de befiradol base por día, y más preferentemente de 1 mg de befiradol base por día.

35 En algunas formas de realización preferidas, el trastorno del movimiento de acuerdo con la invención es la discinesia inducida por la administración de uno o de varios agonistas y/o potenciadores de la dopamina, que comprenden preferentemente levodopa; el paciente según la invención está afectado por la enfermedad de Parkinson; y la cantidad eficaz de acuerdo con la invención es, o es equivalente a, de entre 1 y 4 mg de befiradol base por día, preferentemente de entre 1,5 y 3 mg de befiradol base por día, más preferentemente de entre 2 y 2,5 mg de befiradol base por día, o uno cualquiera de estos valores particulares, preferentemente de aproximadamente 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5 o 4 mg de befiradol base por día.

La administración según la presente invención puede ser llevada a cabo una vez al día o varias veces al día, preferentemente una vez al día o dos veces al día en dosis iguales.

45 COMPOSICIONES

En algunas formas de realización, el método de acuerdo con la invención comprende la administración al paciente de por lo menos una composición farmacéutica de befiradol, o de un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, de liberación sostenida.

50 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "composición farmacéutica" hace referencia a una composición que comprende befiradol o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

55 Cuando se utiliza en la presente memoria, la expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" comprende cualquier sustancia distinta del compuesto activo en una composición farmacéutica, tal como cualquier diluyente, aditivo, adyuvante o excipiente. A título de ejemplo, pueden mencionarse conservantes; rellenos; disgregantes; agentes humectantes; emulsionantes; dispersantes; agentes antibacterianos o antifúngicos; vehículos sólidos; agentes saborizantes; solubilizantes; lubricantes; deslizantes; aglutinantes; antiadherentes; absorbentes; materiales que encapsulan/recubren; u otros agentes que permiten una liberación controlada del compuesto activo.

65 En el contexto de la presente invención, los términos "liberación sostenida", "liberación controlada" o "liberación modificada" se refieren a las composiciones que liberan befiradol (y opcionalmente, a los principios activos adicionales) en un lapso distinto al inmediatamente posterior a la administración, por ejemplo, durante un período de tiempo prolongado que exceda la duración de la liberación de befiradol desde las composiciones convencionales de liberación inmediata.

La composición de acuerdo con la invención puede comprender cualquier cantidad eficaz de befiradol y/o de uno o más derivados farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 En algunas formas de realización, la composición de acuerdo con la invención comprende entre 0,001 y 1000 mg de befiradol y/o de uno o más derivados farmacéuticamente aceptables, expresada como una cantidad equivalente de befiradol base, preferentemente entre 0,01 y 100 mg, preferentemente entre 0,1 y 10 mg, preferentemente entre 0,25 y 3 mg, preferentemente entre 0,5 mg y 2, preferentemente entre 0,5 y 1,5 mg, más preferentemente 0,5 mg, y más preferentemente 1 mg.

10 La composición según la presente invención puede ser administrada a un paciente por medio de varias vías, por ejemplo oralmente, transdérmicamente; perineuralmente, o parenteralmente (por ejemplo, por inyección intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular), entre otros, incluyendo la bucal, la nasal, la ocular, la pulmonar, la sublingual, y la rectal. Debe apreciarse que la vía preferida dependerá del estado general y de la edad del sujeto que debe ser tratado así como de la naturaleza de la afección que se debe. En algunas formas de realización preferidas, la composición de acuerdo con la invención es administrada por vía oral en una formulación apropiada.

20 La composición de acuerdo con la presente invención puede adoptar formas sólidas tales como un sólido, un semisólido o un polvo liofilizado; o formas de dosificación líquidas, tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas duras y blandas, píldoras, pastillas, polvos, gránulos, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, supositorios, cremas, pomadas, lociones, geles, aerosoles, parches, implantes o similares, preferentemente en una o más formas de dosificación unitarias que sean adecuadas para la administración simple de dosificaciones precisas. En algunas formas de realización, la composición según la invención adopta la forma de cápsulas rellenas, preferentemente cápsulas de hidroxipropil celulosa o cápsulas de gelatina.

25 Los métodos para la preparación de dichas formas de dosificación son conocidos o resultarán evidentes para el experto en la materia; por ejemplo, ver Remington, The Science and Practice of Pharmacy (21^a Edition, Mack Publishing Company, 2006).

30 La composición de acuerdo con la invención puede comprender, dependiendo del modo de administración pretendido y de la formulación específica, cualquier porcentaje en peso adecuado de befiradol y/o de uno o más derivados farmacéuticamente aceptables del mismo adecuado en peso, con respecto al peso total de la composición.

35 En algunas formas de realización, la forma de dosificación de acuerdo con la invención comprende de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 95% en peso de befiradol y/o uno o más derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, con respecto al peso total de la composición, preferentemente aproximadamente 0,05% a aproximadamente 50%, preferentemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25%, preferentemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, preferentemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, preferentemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 2,5% con el resto consistiendo, esencialmente, en excipientes farmacéuticamente aceptables. Opcionalmente, la composición de acuerdo con la presente invención puede incluir además otros agentes medicinales.

45 En algunas formas de realización, la composición según la invención comprende un sustrato inerte, un diluyente o un relleno. En algunas formas de realización, la composición de acuerdo con la invención comprende un sustrato inerte que contiene azúcar, más preferentemente esferas de azúcar. Otros sustratos inertes, diluyentes o rellenos adecuados incluyen, por ejemplo: isomaltitol, dihidrato de fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, manitol, sorbitol, celulosa, celulosa microcristalina, ciclodextrina, caolín, cloruro de sodio, almidón seco, almidones hidrolizados, almidón pregelatinizado, dióxido de silicio, óxido de titanio, silicato de magnesio aluminio, o una mezcla de los mismos.

55 La composición de acuerdo con la invención puede comprender esferas de azúcar de cualquier tamaño adecuado. En algunas formas de realización, la composición contiene esferas de azúcar que presentan un tamaño de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 μm , preferentemente de aproximadamente 200 a aproximadamente 900 μm , preferentemente de aproximadamente 300 a aproximadamente 800 μm , preferentemente de aproximadamente 400 a aproximadamente 600 μm , y más preferentemente de aproximadamente 500 a aproximadamente 600 μm . La composición de acuerdo con la invención puede comprender cualquier cantidad adecuada del sustrato inerte o del relleno (por ejemplo, esferas de azúcar). En

60 algunas formas de realización, la composición de acuerdo con la invención comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 95%, en peso, del sustrato inerte o del relleno, con respecto al peso total de la composición, preferentemente de aproximadamente 50% a aproximadamente 95%, preferentemente de aproximadamente 75% aproximadamente a 90%. Por ejemplo, la forma de dosificación estable puede comprender de aproximadamente 75% a aproximadamente 90% en peso de esferas de azúcar que presentan un tamaño comprendido entre aproximadamente 500 y aproximadamente 600 μm , con respecto al peso total de la composición.

65

- 5 En algunas formas de realización, la composición de acuerdo con la invención comprende asimismo un aglutinante, preferentemente la hidroxipropil celulosa. Otros aglutinantes adecuados incluyen, por ejemplo la polivinilpirrolidona (por ejemplo, Povidona K30); almidón; alcohol polivinílico; almidón pregelatinizado; gelatina; sacarosa; glucosa; dextrosa; lactosa; sorbitol; polietilenglicol; ceras; gomas naturales y sintéticas tales como la acacia, la goma tragacanto, el alginato de sodio, la hidroxipropilmetilcelulosa, la etilcelulosa, veegum, y polímeros sintéticos tales como los copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, los copolímeros de ácido metacrílico, los copolímeros de metacrilato de metilo, los copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, ácido poliacrílico/ácido polimetacrílico, o una mezcla de los mismos.
- 10 La composición según la invención puede comprender cualquier cantidad adecuada del aglutinante (por ejemplo, hidroxipropil celulosa). En algunas formas de realización, la composición de acuerdo con la invención comprende de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15% en peso del aglutinante, con respecto al peso total de la composición, preferentemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, preferentemente de aproximadamente 3% a aproximadamente 6%.
- 15 En algunas formas de realización, la composición de acuerdo con la invención comprende además un antiadherente o un lubricante, preferentemente talco. Otros antiadherentes o lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo estearato de magnesio; estearato de calcio; ácido esteárico; behenato de glicerol; polietilenglicol; talco; aceite mineral; estearil fumarato de sodio; o mezclas de los mismos.
- 20 La composición según la invención puede comprender cualquier cantidad adecuada del lubricante o del antiadherente (por ejemplo el talco). En algunas formas de realización, la composición de acuerdo con la invención contiene de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15% en peso del lubricante o del antiadherente, con respecto al peso total de la composición, preferentemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, preferentemente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1%.
- 25 De acuerdo con la invención, la liberación controlada de befiradol puede conseguirse mediante cualesquier medios farmacéuticamente aceptables tal como es determinado por un experto en la materia.
- 30 Los sistemas que pueden ser utilizados con el fin de controlar la liberación de befiradol de acuerdo con la invención son conocidos por o resultan evidentes para el experto en la materia ; por ejemplo, ver Remington, The Science and Practice of Pharmacy (21ª Edition, Mack Publishing Company, 2006).
- 35 Como ejemplos, se pueden mencionar los sistemas siguientes:
- Sistemas de Difusión: caracterizados por la tasa de liberación del fármaco, siendo dependiente de su difusión a través de una barrera de membrana inerte, normalmente un polímero insoluble.
 - Sistemas de Disolución: la liberación de un fármaco está limitada por la tasa de disolución del sistema. Las composiciones de liberación sostenida son realizadas mediante la disminución de su tasa de disolución. Los enfoques con el fin de lograr esta disminución incluyen: la preparación de sales o de derivados adecuados, el recubrimiento del fármaco con un material de disolución lenta, o su incorporación en un comprimido con un vehículo que se disuelve lentamente.
 - Sistema Osmótico: La presión osmótica se utiliza con el fin de generar una liberación constante del fármaco, utilizando una membrana semipermeable que sea permeable al agua pero no al fármaco.
 - Sistemas de intercambio iónico: generalmente utilizan resinas compuestas de polímeros reticulados insolubles en agua. Estos polímeros contienen grupos funcionales formadores de sales en posiciones de repetición dentro de la cadena del polímero. El fármaco es unido a la resina y es liberado mediante el intercambio con iones cargados apropiadamente en contacto con los grupos de intercambio iónico. El fármaco libre se difunde fuera de la resina. El complejo fármaco-resina es preparado ya sea mediante la exposición repetida de la resina al fármaco en una columna de cromatografía, o mediante el contacto prolongado en una solución.
 - Sistemas de hinchazón y expansión: sistema basado en hidrogeles que se hinchan rápidamente al entrar en contacto con agua lo que conduce a un gran aumento de tamaño y un tiempo de tránsito prolongado en el estómago.
 - Sistemas flotantes: si la forma de dosificación presenta una densidad menor que los fluidos gástricos, ésta flotará en la superficie del contenido estomacal, permitiendo un aumento en el periodo de tiempo con el fin de liberar el fármaco.
 - Sistemas bioadhesivos o mucoadhesivos: basados en polímeros bioadhesivos o mucoadhesivos tales como ácido poliacrílico y quitosano con el fin de lograr que las formas de dosificación se adhieran a la mucosa.

- Sistemas de matriz: consistentes en la compresión directa de mezclas de fármacos, materiales retardantes y aditivos, con el fin de formar un comprimido en el que el fármaco está incrustado en el núcleo de la matriz del retardante.

5 Los métodos para producir sistemas de liberación controlada útiles para las composiciones de la presente invención incluyen de manera no limitativa la cristalización, la condensación, la cocrystalización, la precipitación, la coprecipitación, la emulsión, la dispersión, la homogeneización a alta presión, la encapsulación, el secado por pulverización, la coacervación, la separación de fases, la evaporación del solvente con el fin de producir microesferas, la extrusión, y los procesos de fluidos supercríticos.

10 Se hace referencia general a Wise, Handbook of Pharmaceutical Controlled Release (Marcel Dekker Publishing Company, 2000).

15 En algunas formas de realización, la composición de acuerdo con la invención comprende por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable que controla la liberación del befiradol. Dicho excipiente puede ser cualquier agente de control, el agente polimérico o el agente de recubrimiento (por ejemplo, la etilcelulosa). Los agentes adecuados que controlan la liberación incluyen por ejemplo celulosa y derivados de celulosa; cera; carbómero; poliol-polialquileño; policarbofilo; derivados de ácido metacrílico; gelatina; goma; óxido de polietileno; y polivinilpirrolidona; o mezclas de los mismos.

20 En algunas formas de realización, dicho excipiente es un polímero, ya sea biodegradable o no biodegradable; preferentemente seleccionado de entre el grupo que consiste en la etilcelulosa, la metilcelulosa, la hidroxipropil celulosa, la hidroxietil celulosa, la hidroximetil celulosa, la hidroxipropil-metilcelulosa, el acetato succinato de hidroxipropil-metilcelulosa, el ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa, el acetato de celulosa, el acetato-ftalato de
25 celulosa, el acetato-trimelitato de celulosa, y la carboximetil celulosa sódica; polímeros y copolímeros de ácido acrílico (preferentemente formados a partir de: ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y/o metacrilato de etilo), así como otras resinas metacrílicas que están disponibles comercialmente bajo la marca comercial Eudragit® (Evonik), incluyendo Eudragit® L30D-55 y Eudragit® LI00-55, Eudragit® NE, RL y RS; polímeros y copolímeros de vinilo tales como la polivinilpirrolidona, el cloruro de polivinilo, el acetato de vinilo, el acetato-ftalato de vinilo, el copolímero de ácido crotonico-acetato de vinilo, y el copolímero de etileno-acetato de vinilo; polímeros degradables enzimáticamente tales como los azopolímeros, las pectinas, el quitosano, la amilosa, la cera de carnauba, el agar-agar, la goma de algarroba, goma laca, goma arábica, goma de tragacanto, goma guar, alginatos, goma xantana, carragenanos, polisacáridos de manosa y de galactosa, y almidones modificados; polietileno; goma laca y zeína; o mezclas de los mismos. En algunas formas
30 de realización preferidas, dicho polímero es la etilcelulosa.

35 La composición de acuerdo con la invención puede contener cualquier cantidad adecuada de dicho excipiente que controla la liberación de befiradol (por ejemplo etilcelulosa). En algunas formas de realización preferidas, la composición de acuerdo con la invención comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso de dicho excipiente con respecto al peso total de la composición, preferentemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 25%, preferentemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, preferentemente de aproximadamente 2% a aproximadamente 20%, preferentemente de aproximadamente 4% a aproximadamente 20%, preferentemente de aproximadamente 4% a aproximadamente 15%, más preferentemente de aproximadamente 8% a aproximadamente 15%.

45 En algunas formas de realización, la composición según la invención contiene asimismo un plastificante en algunas formas de realización preferidas, por ejemplo triglicéridos, ácido oleico o una mezcla de los mismos.

50 Otros plastificantes adecuados incluyen, por ejemplo, citrato de trietilo; polietilenglicol; propilenglicol; triacetina; ftalato de dimetilo; ftalato de dietilo; ftalato de dibutilo; sebacato de dibutilo; citrato de tributilo; acetil-trietil-citrato; monoestearato de glicerilo; aceite de ricino; monoglicéridos acetilados; o una mezcla de los mismos. La composición de acuerdo con la invención puede contener cualquier cantidad adecuada del plastificante (por ejemplo, mezcla de ácido oleico y triglicéridos). En algunas formas de realización, la composición de acuerdo con la invención comprende de aproximadamente 0,1% a 15%, en peso, del plastificante con respecto al peso total de la composición, preferentemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, preferentemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%.

60 Las dispersiones acuosas de etilcelulosa, que contienen asimismo un plastificante, están disponibles comercialmente bajo la marca comercial Surelease® (Colorcon). La fórmula del Surelease E-7-19040™ consiste en agua purificada, 20 mPa·s de etilcelulosa, 28% de hidróxido de amonio, triglicéridos de cadena mediana y ácido oleico.

65 En algunas formas de realización preferidas, la composición de acuerdo con la invención comprende una dispersión acuosa de etilcelulosa, preferentemente Surelease E-7-19040™.

La composición de acuerdo con la invención puede comprender cualquier cantidad adecuada de Surelease E-7-19040™. En algunas formas de realización preferidas, la composición de acuerdo con la invención comprende

de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso seco de Surelease E-7-19040™ con respecto al peso total de la composición; preferentemente de aproximadamente 2% a aproximadamente 25%, preferentemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 20%, preferentemente de aproximadamente 7% a aproximadamente 20%, preferentemente de aproximadamente 7% a aproximadamente 15%, preferentemente de aproximadamente 9% a aproximadamente 15%, preferentemente de aproximadamente 9,88% o aproximadamente de 14,49%.

En algunas formas de realización preferidas, la composición según la invención comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 5% en peso de befiradol y/o de uno o más derivados farmacéuticamente aceptables del mismo; de aproximadamente 75% a aproximadamente 90% en peso de un sustrato inerte o de un relleno; de aproximadamente 3% a aproximadamente 6% en peso de un aglutinante; de aproximadamente 2% a aproximadamente 20% en peso de un excipiente que controla la liberación, preferentemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 20%, preferentemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 15%; de aproximadamente 9% a aproximadamente 15%; de aproximadamente 1% a aproximadamente 5% en peso de un plastificante; y de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1% en peso de un antiadherente o de un lubricante con respecto al peso total de la composición.

La presente invención tiene asimismo como objeto una composición farmacéutica de liberación sostenida de befiradol o de un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable que controla la liberación del befiradol, suministrando dicha composición a un paciente una cantidad eficaz de befiradol, en la que la concentración máxima media de befiradol en el plasma de un paciente es inferior a aproximadamente 15 ng/ml, y se obtiene después de más de aproximadamente 4 horas tras la administración.

A pesar de que la invención anterior ha sido descrita con algún detalle a título ilustrativo y de ejemplo con el propósito de la claridad en la comprensión, resulta fácilmente evidente para un experto en la materia a partir de las enseñanzas de la presente invención que ciertos cambios y modificaciones pueden ser introducidos en la misma sin apartarse del espíritu o del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Los siguientes ejemplos son únicamente ilustrativos de la presente invención y no deben ser interpretados, de ninguna manera, como limitativos del alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplos 1 y 2: Composiciones orales de liberación sostenida de fumarato de befiradol.

Componente	Ejemplo 1		Ejemplo 2	
	Cantidad		Cantidad	
	mg/cápsula	% ⁽²⁾	mg/cápsula	% ⁽²⁾
Sustancia del fármaco				
Fumarato de Befiradol	0,65	1,17	0,65	1,11
Equivalente a Befiradol	0,50		0,50	
Excipientes				
Esferas de azúcar (500-600 µm)	47,10	84,61	47,10	80,27
Hidroxipropil celulosa	2,25	4,04	2,25	3,83
Surelease® E-7-19040 ⁽¹⁾ claro	5,50	9,88	8,5	14,49
Talco	0,17	0,31	0,18	0,31
Peso total del relleno				
	55,67	100	58,88	100
Cápsula dura ⁽³⁾				
	1		1	

(1) Expresado como material seco correspondiendo a aproximadamente 25% de la dispersión acuosa de Surelease®.

(2) Expresado en peso seco del peso total de la composición.

(3) Composición de la cubierta de la cápsula dura (% p/p): óxido de hierro rojo (0,47%), dióxido de titanio (1,0%), óxido de hierro de amarillo (0,45%), gelatina (csp 100%).

Composición de Surelease E-7-19040® (proporcionada por Colorcon): agua purificada, 20 mPa·s de etilcelulosa, 28% de hidróxido de amonio, triglicéridos de cadena mediana, ácido oleico.

Ejemplo 3: Estudio clínico de farmacocinética y tolerabilidad de cuatro composiciones de befiradol.

Composiciones probadas:

1. Composición IR (liberación inmediata): 0,65 mg de sal de fumarato de befiradol (equivalente a 0,50 mg de

befiradol) y excipientes (fosfato de calcio dibásico anhidro, celulosa microcristalina, anhidro coloidal de sílice y estearato de magnesio) en cantidad suficiente para un comprimido.

- 5
2. Composición MR1 (liberación modificada número 1)
 3. Composición MR2 (liberación modificada número 2) (Ejemplo 1)
 4. Composición MR3 (liberación modificada número 3) (Ejemplo 2)

Componente	Composición MR1		Composición MR2		Composición MR3	
	Cantidad		Cantidad		Cantidad	
	mg/cápsula	% ⁽²⁾	mg/cápsula	% ⁽²⁾	mg/cápsula	% ⁽²⁾
Fumarato de Befiradol	0,65	1,23	0,65	1,17	0,65	1,11
Equivalente a Befiradol	0,50		0,50		0,50	
Esferas de azúcar (500-600 µm)	47,10	89,44	47,10	84,61	47,10	80,27
Hidroxipropil celulosa	2,25	4,27	2,25	4,04	2,25	3,83
Surelease[®] E-7-19040⁽¹⁾ claro	2,5	4,75	5,50	9,88	8,5	14,49
Talco	0,16	0,30	0,17	0,31	0,18	0,31
Peso total del relleno	52,66	100	55,67	100	58,68	100
Cápsula dura (3)	1		1		1	

- 10
- (1) Expresado como material seco correspondiendo a aproximadamente 25% de la dispersión acuosa de Surelease.
- (2) Expresado en peso seco del peso total de la composición.
- 15
- (3) Composición de la cubierta de la cápsula dura (% p/p): óxido de hierro rojo (0,47%), dióxido de titanio (1,0%), óxido de hierro amarillo (0,45%), gelatina (csp 100%).

20 Metodología:

Fue llevado a cabo un estudio de Fase I, en un solo centro, con etiqueta abierta, de dosis única, y diseño de bloques incompletos, muestreando de manera aleatoria las 4 composiciones de befiradol en 18 sujetos sanos del sexo masculino. A los sujetos les fueron administradas, en condiciones de alimentación, dos formulaciones diferentes de befiradol y fueron asignados aleatoriamente a una de los siguientes seis secuencias de tratamiento: (IR; MR1), (MR2; IR), (IR; MR3), (MR1; MR2), (MR3; MR1), (MR2, MR3).

25

La administración fue de una dosis única, de 1 mg (2 x 0,5 mg ya fueran cápsulas o comprimidos) de befiradol, con la administración por vía oral por la mañana.

30 Las dos administraciones de dosis única de cada uno de los períodos estuvieron separadas por 14 días en todos los sujetos.

35 Las muestras de sangre para realizar los análisis farmacocinéticos fueron obtenidas antes de la administración del fármaco por la mañana (Tiempo 0), y posteriormente en los tiempos de: 0,5 h, 0,75 h, 1 h, 1,5 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 9 h, 12 h, 24 h, 48 h, T 72 h, T 96 h, T 120 h, T 144 h después de cada administración de befiradol. El befiradol fue cuantificado en unas muestras de plasma obtenidas durante el estudio utilizando un método bioanalítico de cromatografía líquida con un tándem de espectrometría de masas (LC-MS/MS) validado (ver detalles a continuación).

40 Un análisis farmacocinético no compartimentado fue llevado a cabo utilizando estas concentraciones en plasma con un programa cualificado (WinNonlin[®], versión 5,3). Los parámetros farmacocinéticos fueron determinados para el befiradol como se expone a continuación:

45 $C_{m\acute{a}x}$. (Concentración máxima en plasma) fue estimada directamente a partir de los datos experimentales.

$T_{m\acute{a}x}$. (Tiempo para alcanzar la concentración máxima en plasma) fue estimado directamente a partir de los datos experimentales.

50 AUC_{last} (área observada bajo la curva de concentración en plasma frente a tiempo desde cero hasta el último punto cuantificable) fue calculada de acuerdo a la regla trapezoidal lineal arriba/logarítmica abajo.

55 AUC_{inf} (área total bajo la curva de concentración en plasma frente a tiempo) fue estimada como la suma de dos áreas, AUC_{last} y AUC_{ext} (área extrapolada a partir del último punto cuantificable hasta el infinito; estimada como la proporción $Clast/Kel$, donde $Clast$ es la concentración observada en T_{last} y Kel es la constante de proporción de fase terminal).

$T_{1/2}$ (vida media experimental) fue calculada como $\ln 2/K_{el}$, con K_{el} (constante de proporción de fase terminal) estimada utilizando la pendiente negativa del análisis de regresión de mínimos cuadrados de la concentración logarítmica contra los datos de tiempo de la posición lineal terminal de la curva. Por debajo del límite de cuantificación, los valores ocurriendo en los últimos puntos de tiempo fueron excluidos del análisis.

5

F_{rel} (biodisponibilidad relativa, expresada a manera de %, de cada formulación MR contra la formulación IR) fue calculada como se expone a continuación:

$$\frac{\text{Media Geométrica AUC}_{inf} \text{ MR} \cdot 100}{\text{Media Geométrica AUC}_{inf} \text{ IR}}$$

10 El análisis de tolerabilidad fue descriptivo

Método bioanalítico LC-MS/MS:

Procesamiento de las muestras

15

Las muestras de plasma (500 μ l) fueron preparadas mediante una extracción en fase sólida utilizando cartuchos Chem Elut[®] (VARIAN) de 1 ml. La elución fue llevada a cabo con 2 x 3 ml. de acetato de etilo. Los extractos fueron secados bajo corriente de nitrógeno. A continuación, el residuo seco fue disuelto en la fase móvil y fue inyectado en el sistema LC/MS-MS.

20

Cromatografía

25

La separación cromatográfica fue llevada a cabo en un Chromolith[®] RP-18e de gradiente rápido, columna I.D. de 50 x 2 mm utilizando una fase móvil realizada en acetonitrilo/15 mM de acetato de amonio a un pH de 3 (20/80, v/v). Las muestras fueron introducidas a la interfaz establecida a 600°C de la Turbo V ESI. La detección fue lograda mediante un tándem de espectrometría de masas y un tiempo de permanencia de 700 ms.

Intervalo de calibración

30

La respuesta fue lineal con la concentración de befiradol dentro del intervalo comprendido entre 0,1 y 100 ng·ml⁻¹. La metodología demostró ser específica, acertada y precisa. La respuesta contra los datos de concentración fue ajustada mediante una regresión lineal de mínimos cuadrados con un factor de ponderación $1/X^2$.

Límites de cuantificación

35

El límite de cuantificación de befiradol fue de 0,1 ng·ml⁻¹.

Resultados:

40

Un total de 18 sujetos sanos del sexo masculino fueron incluidos y completaron el estudio. La media de edad fue de 30,7 años (variando desde los 22 hasta los 42 años), el peso medio fue de 78,02 kg y su estatura media fue de 180,1 cm.

45

Los perfiles medios de la concentración de befiradol en plasma contra el tiempo (expresados como media geométrica) que fueron observados después de una dosis única de 1 mg por vía oral de cada formulación en condiciones de alimentación en 9 sujetos están representadas en la figura 1.

50

Los parámetros farmacocinéticos principales del befiradol para cada formulación están expresados como media geométrica (coeficiente de variación geométrico en %) y [intervalo], con excepción de T_{max} , que está expresado a manera de la mediana y [intervalo]. Los resultados están resumidos en la siguiente tabla:

	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (hr)	AUC_{last} (hr*ng/ml)	AUC_{inf} (hr*ng/ml)	$T_{1/2}$ (hr)	F_{rel} (%)
IR	22,0 31% [15,8-34,4]	2 [0,5-4]	420 27% [293-732]	450 27% [313-800]	39,9 16% [29,1-51,6]	-
MR1	18,2 28% [12,3-29,1]	4 [3-5]	424 20% [342-594]	454 22% [358-704]	41,8 25% [27,1-60,7]	101
MR2	11,4 37% [7,57-25,8]	5 [4-6]	393 34% [304-881]	432 34% [332-983]	46,0 22% [28,2-58,6]	96,2
MR3	9,9 32% [5,68-15,2]	6 [5-9]	404 27% [287-709]	442 30% [307-779]	39,8 21% [30,8-56,1]	98,3

Al ser comparadas con la formulación IR, todas las modificaciones observadas en el comportamiento farmacocinético del befiradol están relacionadas con el aumento en el porcentaje de Surelease E-7-19040® claro en el recubrimiento de la formulación MR. Todas las formulaciones MR mostraron características de formulaciones de "liberación modificada" dando como resultado una absorción retardada y prolongada, con un retraso en la T_{max} asociado con una disminución de la C_{max} , sin una disminución en su biodisponibilidad relativa y sin un aumento en su variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos.

Cinco sujetos (5/18) (2 con la formulación IR y 3 con la formulación MR1) experimentaron 7 eventos adversos emergentes de tratamiento leve.

Cada sujeto presentó un episodio de 1 a 4 horas de mareo leve, y uno de estos 5 sujetos (formulación IR) también presentó dolor de cabeza y náusea.

Estos eventos adversos fueron consistentes con el perfil farmacológico del befiradol.

No se presentaron eventos adversos emergentes del tratamiento con las formulaciones MR2 y MR3,

Conclusión:

Este estudio demostró que la administración de formulaciones MR de befiradol recubiertas con, respectivamente, 9,88% y 14,49% de Surelease E-7-19040® claro (MR2 y MR3) proporcionando una media de C_{max} inferior a aproximadamente 15 ng/ml y una media de T_{max} superior a aproximadamente 4 h, tuvieron éxito minimizando en gran medida los efectos secundarios del mareo y la náusea en comparación con las formulaciones de befiradol IR y MR1 (recubiertas con 4,75% de Surelease E-7-19040® claro) que proporcionaron una media de C_{max} superior a aproximadamente 15 ng/ml, una mediana T_{max} inferior a aproximadamente 4 h y por lo tanto, gradientes más marcados de la concentración de befiradol en el plasma del paciente con respecto al tiempo.

Referencias citadas

Documentos de patente US

US nº 6.020.345
US nº 7.208.603

Documentos de patente extranjera

Otras publicaciones

Shimizu *et al.* 2013 Aging and disease 4 (1):1-13
Roppongi *et al.* 2007 Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 31(1):308-310
Colpaert *et al.* 2002 Neuropharmacology 43 : 945-958
Remington, The science and Practice of Pharmacy (21ª Edition, Mack Publishing Company, 2006)
Wise, Handbook of Pharmaceutical Controlled Release (Marcel Dekker Publishing Company, 2000)
Venn, Principles and Practice of Bioanalysis (2ª Edition, CRC Press, 2008)

REIVINDICACIONES

- 5 1. Befiradol o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización en el tratamiento de un trastorno del movimiento en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado por que comprende la administración al paciente de una cantidad eficaz de befiradol o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, proporcionando una concentración en plasma máxima del paciente media de befiradol o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo inferior a aproximadamente 15 ng/ml, que se da más de aproximadamente 4 horas tras la administración, siendo minimizados los efectos secundarios de mareo y náusea.
- 10 2. Befiradol o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización según la reivindicación 1, caracterizado por que dicha cantidad eficaz es de, o es equivalente a, entre 0,25 y 3 mg de befiradol base por día de tratamiento.
- 15 3. Befiradol o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que dicha cantidad eficaz es administrada oralmente.
- 20 4. Befiradol o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que dicho trastorno del movimiento es inducido mediante la administración de uno o varios agonistas y/o potenciadores de dopamina.
- 25 5. Befiradol o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que dicho trastorno del movimiento es seleccionado de entre el grupo que consiste en discinesia, acinesia, bradicinesia, discinesia tardía, discinesia inducida por terapia de sustitución de dopamina, discinesia inducida por levodopa, ataxia, acatisia, distonía, temblor esencial, mioclonía, corea, balismo, atetosis y tics.
- 30 6. Befiradol o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que dicho trastorno del movimiento es seleccionado de entre el grupo que consiste en discinesia, corea, balismo, distonía, atetosis, tics y mioclonía.
- 35 7. Befiradol o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que dicho trastorno del movimiento es la discinesia inducida por la administración de uno o varios agonistas y/o potenciadores de dopamina, que comprenden levodopa.
- 40 8. Befiradol o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que dicho trastorno del movimiento es seleccionado de entre los asociados con la enfermedad de Huntington, el síndrome de Tourette, la enfermedad de Parkinson o la discinesia tardía.
- 45 9. Befiradol o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que dicho trastorno del movimiento es la discinesia inducida por la administración de uno o varios agonistas y/o potenciadores de dopamina, que comprenden levodopa, y en el que el paciente está afectado por la enfermedad de Parkinson.
- 50 10. Befiradol o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que se administra por lo menos una composición farmacéutica de liberación sostenida de befiradol o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 55 11. Befiradol o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización según la reivindicación 10, caracterizado por que dicha composición farmacéutica de liberación sostenida comprende por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable que controla la liberación del befiradol.
- 60 12. Befiradol o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización según la reivindicación 11, caracterizado por que dicho excipiente es un polímero, tal como la etilcelulosa.
- 65 13. Befiradol o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, caracterizado por que dicha composición farmacéutica de liberación sostenida comprende aproximadamente 1 a aproximadamente 20%, en particular aproximadamente 4 a aproximadamente 20%, de etilcelulosa en peso con respecto al peso total de la composición.
14. Befiradol o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, caracterizado por que dicha composición farmacéutica de liberación sostenida comprende aproximadamente 5 a aproximadamente 20%, en particular aproximadamente 7 a aproximadamente 20% de Surelease E-7-19040TM en peso seco con respecto al peso total de la composición.
15. Composición farmacéutica de liberación sostenida de befiradol o un derivado farmacéuticamente aceptable

del mismo, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable que controla la liberación de befiradol, suministrando dicha composición a un paciente una cantidad eficaz de befiradol, en la que la concentración en plasma máxima del paciente media de befiradol es inferior a aproximadamente 15 ng/ml, y se da más de aproximadamente 4 horas tras la administración.

5

16. Composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 15, en la que dicho excipiente es un polímero, tal como la etilcelulosa.

10

17. Composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 16, que comprende aproximadamente 1 a aproximadamente 20%, en particular aproximadamente 4 a aproximadamente 20%, de etilcelulosa en peso, con respecto al peso total de la composición.

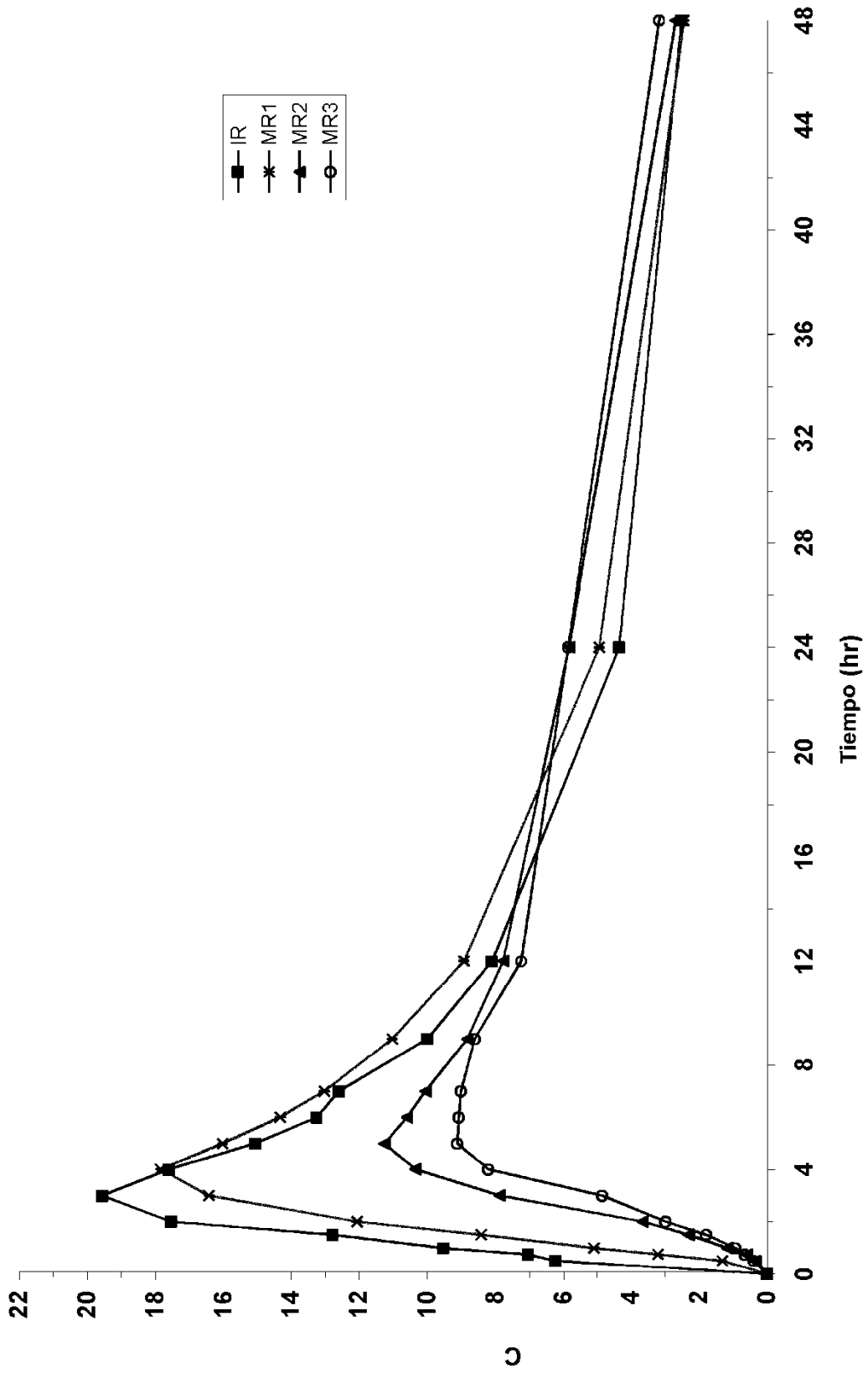


FIGURA 1