

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 742 888**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/485** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61P 25/30** (2006.01)

**A61P 25/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.04.2015 PCT/JP2015/062913**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.10.2015 WO15163486**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2015 E 15723775 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2019 EP 3134090**

54 Título: **Combinación de brexpiprazol y nalmefeno y su uso para tratar trastornos relacionados con una sustancia**

30 Prioridad:

**22.04.2014 JP 2014088148**

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

**17.02.2020**

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)  
2-9, Kanda Tsukasa-machi, Chiyoda-ku  
Tokyo 101-8535, JP y  
H. LUNDBECK A/S (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MAEDA, KENJI y  
NAKAMURA, MAI**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 742 888 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

Combinación de brexpiprazol y nalmefeno y su uso para tratar trastornos relacionados con una sustancia

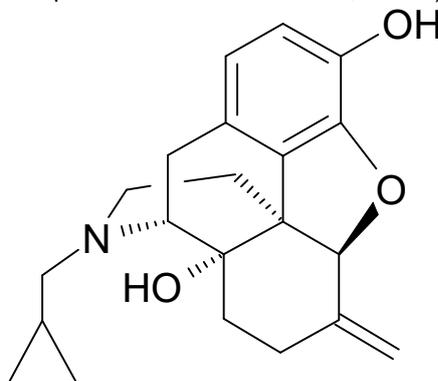
5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un medicamento que usa brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación.

10 **Antecedentes**

Se sabe que el brexpiprazol (7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables tiene una actividad agonista parcial del receptor D<sub>2</sub> de dopamina (actividad agonista parcial del receptor D<sub>2</sub>), una actividad antagonista del receptor 5-HT<sub>2A</sub> de serotonina (actividad antagonista del receptor 5-HT<sub>2A</sub>) y una actividad antagonista del receptor adrenérgico α<sub>1</sub> (actividad antagonista del receptor α<sub>1</sub>) y, además de ello, tiene concurrentemente una acción inhibitoria de captación de serotonina (o acción inhibitoria de captación de serotonina) (documento de patente 1 y documento de patente 2). Además, se sabe que el brexpiprazol tiene una actividad antagonista del receptor 5-HT<sub>1A</sub> de serotonina (actividad antagonista del receptor 5-HT<sub>1A</sub>) (documento no patente 1).

El nalmefeno (17-(ciclopropilmetil)-4,5α-epoxi-6-metilenmorfinano-3,14-diol) tiene la siguiente fórmula



y se puede preparar usando métodos que son bien conocidos en la técnica, por ejemplo, a partir de la fabricación de naltrexona a partir de noroximorfona como se describe en el documento WO 2012/059103 (documento de patente 3) y posteriormente, la fabricación de nalmefeno a partir de naltrexona, por ejemplo, por reacción de Wittig como se describe en el documento WO 2010/136039 (documento de patente 4).

El nalmefeno es un modulador del sistema de opioides con un perfil distinto del receptor μ, δ y κ. Estudios in vitro han demostrado que el nalmefeno es un ligando selectivo del receptor de opioides con actividad antagonista en los receptores μ y δ y actividad agonista parcial en el receptor κ. La ingesta de alcohol aguda mostró que da como resultado la liberación de dopamina mesolímbica (facilitada por la liberación de β-endorfinas), que pueden proporcionar un refuerzo positivo. Se piensa que el nalmefeno contrarresta los efectos de refuerzo y reduce el consumo de alcohol, posiblemente modulando estas funciones cortico-mesolímbicas.

La eficacia y la tolerabilidad del nalmefeno en el tratamiento de dependencia del alcohol han sido evaluadas en tres estudios en fase III (dos estudios de eficacia confirmatorios de 6 meses y un estudio de seguridad de 1 año) realizados por Lundbeck (documentos no patente 2 a 4) y 5 estudios en trastornos de uso de alcohol realizados por la empresa Biotie (documento no patente 5).

En febrero de 2013, se otorgó una autorización de comercialización para nalmefeno oral en la Unión Europea (EU) bajo la marca comercial Selincro (marca registrada) para la reducción del consumo de alcohol en pacientes adultos con dependencia del alcohol.

El documento WO 2005/089486 (documento de patente 5) divulga que, cuando se coadministra con un antagonista de opioides naltrexona, un agonista parcial del receptor D<sub>2</sub> de dopamina aripiprazol no afecta (es decir, ni altera ni mejora) la capacidad de la naltrexona de reducir la ingesta de etanol.

Lista de documentos

Documentos de patente

Documento de patente 1: WO 2006/112464  
 Documento de patente 2: JP-A-2008-115172  
 Documento de patente 3: WO 2012/059103  
 Documento de patente 4: WO 2010/136039  
 Documento de patente 5: WO 2005/089486

Documentos no patente

Documento no patente 1: Maeda et al., Brexpiprazole I: In Vitro and In Vivo Characterization of a Novel Serotonin-Dopamine Activity Modulator. J Pharmacol Exp Ther (2014); 350:589-604  
 Documento no patente 2: Mann et al., Extending the Treatment Options in Alcohol Dependence: A Randomized Controlled Study of As-Needed Nalmefene. Biol. Psychiatry (2013); 73: 706-713  
 Documento no patente 3: Gual et al., A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. European Neuropsychopharmacology (2013); 23(11): 1432-1442  
 Documento no patente 4: van den Brink et al., Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study. J. Psychopharmacol., published online before print March 26, 2014, doi: 10.1177/0269881114527362  
 Documento no patente 5: Karhuvaara et al., Alcohol. Clin. Exp. Res. (2007); 31: 1179-1187

**Sumario de la invención**

**Problemas para resolver por medio de la invención**

El objeto de la presente invención consiste en proporcionar un medicamento para usar en la profilaxis o el tratamiento de trastornos relacionados con una sustancia como el trastorno relacionado con el alcohol.

**Medios para resolver los problemas**

Como se mencionó con anterioridad, una administración combinada de naltrexona que es un antagonista de opioides y aripiprazol que es un agonista parcial del receptor D<sub>2</sub> de dopamina no afecta la capacidad de ambos fármacos. Es decir, se divulga que tal administración combinada no muestra un efecto sinérgico o incluso un efecto aditivo. En tal situación, los presentes inventores han realizado intensos estudios en un intento por resolver los problemas antes mencionados y hallaron que el uso de nalmefeno que es un antagonista de opioides y brexpiprazol que es un agonista parcial del receptor D<sub>2</sub> de dopamina en combinación da sorprendentemente no sólo un efecto aditivo, sino también un efecto sinérgico. La presente invención se completó en base a este hallazgo.

La presente invención proporciona preferentemente medicamentos, usos en métodos para prevenir o tratar enfermedades, una composición farmacéutica, una composición farmacéutica y kits mostrados en el ítem 1 al ítem 15 siguientes.

Ítem 1.

Un medicamento que comprende (I) brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y (II) nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación, en donde brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables están contenidos en una monopreparación o una composición farmacéutica que contiene brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una composición farmacéutica que contiene nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se formulan para usar en combinación.

Ítem 2.

El medicamento de acuerdo con el ítem 1, en donde (I) brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y (II) nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables están contenidos en una monopreparación.

Ítem 3.

El medicamento de acuerdo con el ítem 1, en donde una composición farmacéutica que contiene brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una composición farmacéutica que contiene nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se formulan para usar en combinación.

Ítem 4.

El medicamento de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 3, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de un trastorno relacionado con una sustancia.

Ítem 5.

El medicamento para su uso de acuerdo con el ítem 4, en donde el trastorno relacionado con una sustancia es un trastorno relacionado con el alcohol o un síntoma impulsivo en un trastorno relacionado con el alcohol.

5

Ítem 6.

El medicamento para su uso de acuerdo con el ítem 5, en donde el trastorno relacionado con el alcohol se selecciona del grupo que consiste en un trastorno por uso de alcohol, un trastorno inducido por el alcohol, abuso del alcohol, dependencia del alcohol, intoxicación por alcohol y un síntoma de privación del alcohol.

10

Ítem 7.

El medicamento para su uso de acuerdo con el ítem 5, en donde el trastorno relacionado con el alcohol es una dependencia del alcohol.

15

Ítem 8.

Un medicamento que comprende brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de un trastorno relacionado con una sustancia, en donde la profilaxis o el tratamiento comprende un uso combinado con nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20

Ítem 9.

Un medicamento que comprende nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de un trastorno relacionado con una sustancia, en donde la profilaxis o el tratamiento comprende un uso combinado con brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25

Ítem 10.

Una composición farmacéutica que comprende (I) brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, (II) nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y (III) un vehículo farmacológicamente aceptable.

30

Ítem 11.

Un método para producir una composición farmacéutica, que comprende mezclar (i) brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y (II) nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un vehículo farmacológicamente aceptable.

35

Ítem 12.

Un kit que comprende (I) un medicamento que contiene brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y (II) un medicamento que contiene nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

40

Ítem 13.

El método de acuerdo con uno de los ítems 1 o 3, para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con el alcohol en un paciente para el que un fármaco terapéutico existente para el trastorno relacionado con el alcohol proporciona solo un efecto insuficiente, en donde el fármaco terapéutico existente para el trastorno relacionado con el alcohol se selecciona del grupo que consiste en cianamida, disulfiram, acamprosato, nalmefeno y naltrexona.

45

Ítem 14.

Un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con el alcohol, que comprende brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo, que es para su uso para un paciente que recibe un tratamiento con una preparación de nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

55

Ítem 15.

Un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con el alcohol, que comprende nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo, que es para su uso para un paciente que recibe un tratamiento con una preparación de brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

60

65

Efecto de la invención

Una administración combinada de brexpiprazol y nalmefeno puede dar un efecto sinérgico en comparación con la administración simple de cada medicamento. Un uso combinado de dosis extremadamente bajas de brexpiprazol y nalmefeno puede suprimir un comportamiento de ingesta impulsiva de etanol. Además, el uso combinado de los dos medicamentos muestra que el brexpiprazol permite mejorar el efecto de tratamiento de nalmefeno. Además, el uso combinado de los dos medicamentos muestra que el nalmefeno permite mejorar el efecto de tratamiento de brexpiprazol. Se esperan menores efectos colaterales como resultado de menores dosis que se pueden aplicar.

Breve descripción del dibujo

La figura 1 es un gráfico que muestra los resultados de ensayo del Ejemplo 1.

Descripción de las realizaciones

Los ejemplos preferibles de la sal farmacéuticamente aceptable de brexpiprazol útil en la presente invención incluyen sal con ácido inorgánico tales como sulfato, nitrato, clorhidrato, fosfato, bromhidrato, y similares; sal con ácido orgánico tales como acetato, sulfonato (por ejemplo, p-toluensulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato etc.), oxalato, maleato, fumarato, malato, tartrato, citrato, succinato, pamoato y benzoato. Brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables puede ser un solvato. El ejemplo preferido del solvato es dihidrato de brexpiprazol o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables (documento WO 2013/162046).

El brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables útil en la presente invención también comprende los mismos compuestos isotópicamente marcados, en donde uno o varios átomos están reemplazados por uno o varios átomos que tienen una masa atómica o número másico particular. Los ejemplos del isótopo que se puede incorporar en brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor y cloro tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ . Cierta brexpiprazol isotópicamente marcado o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que contiene el isótopo antes mencionado y/u otro isótopo de otro átomo, por ejemplo, brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que incorporan un isótopo radiactivo tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , es útil para el ensayo de distribución tisular del fármaco y/o el ensayo de distribución tisular de sustrato. El isótopo tritio (es decir,  $^3\text{H}$ ) o carbono-14 (es decir,  $^{14}\text{C}$ ) se prefiere en particular debido a la simpleza de la preparación y la detectabilidad. Por otra parte, se espera que la sustitución con un isótopo más pesado como deuterio (es decir,  $^2\text{H}$ ), proporcione mayor estabilidad metabólica y una particular ventaja terapéutica atribuible a una mayor vida media in vivo o menor cantidad necesaria para administración. Un compuesto isotópicamente marcado de brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se puede preparar en general de acuerdo con el método divulgado en los documentos WO 2006/112464 y WO 2013/162046, sustituyendo un reactivo no isotópicamente marcado con un reactivo isotópicamente marcado fácilmente asequible.

El brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus métodos de producción, una de sus dosis para usar, y similares se divulgan en los documentos WO 2006/112464 y WO 2013/162046.

El nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus métodos de producción, una de sus dosis para usar, y similares se divulgan en la patente de EE. UU. N.º 3.814.768, la patente de EE. UU. N.º 4.751.307, la patente de EE. UU. N.º 4.535.157 y WO 2010/063292.

Los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable de nalmefeno incluyen clorhidrato, clorhidrato monohidrato, clorhidrato dihidrato. Un ejemplo más preferible es clorhidrato de nalmefeno dihidrato.

Un medicamento que usa brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables tiene un excelente efecto. En consecuencia, se espera que tal medicamento cause menores efectos colaterales y tiene un excelente perfil de seguridad como resultados de menores dosis que se pueden aplicar.

El brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar por vía oral o parenteral.

En la presente memoria descriptiva, cuando se usa un medicamento que comprende brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, el período de administración de brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables no está limitado y el brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden formular simultáneamente en una monopreparación o el brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o una de sus composiciones farmacéuticas y el nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o una de sus composiciones farmacéuticas se pueden administrar a un sujeto de administración simultáneamente o de una manera escalonada. Cuando se administran brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar simultáneamente. De modo alternativo, el nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar con anticipación y

luego se pueden administrar brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar con anticipación y luego se pueden administrar nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Para administrar de una manera escalonada, la diferencia temporal varía según la forma de dosis y el método de administración. Por ejemplo, cuando se ha de administrar brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con anticipación, se puede mencionar un método que incluye la administración de nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en un lapso de 1 min – 3 días, con preferencia, de 10 min – 1 día, con mayor preferencia, 15 min – 1 h, después de la administración de brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La dosis de nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables puede ser similar a la dosis clínicamente usada y se puede determinar apropiadamente de acuerdo con el sujeto de administración, la vía de administración y la enfermedad.

La forma de administración del medicamento de la presente invención no está limitada en particular y el brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables sólo necesitan combinarse al administrarse. Los ejemplos de tal forma de administración incluyen (1) la administración de una monopreparación obtenida por formulación simultánea de brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, (2) administración simultánea de dos tipos de preparaciones obtenidas por formulación separada de brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables por la misma vía de administración, (3) administración de dos tipos de preparaciones obtenidas por formulación separada de brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables por la misma vía de administración de una manera escalonada (por ejemplo, administración en el orden de brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o administración en el orden inverso), (4) administración simultánea de dos tipos de preparaciones obtenidas por formulación separada de brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables por diferentes vías de administración, (5) administración de uno o varios tipos de preparaciones obtenidas formulando por separado brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables por diferentes vías de administración de una manera escalonada (por ejemplo, administración en el orden de brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o en el orden inverso).

Los medicamentos de la presente invención que comprenden brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación, que son componentes constituyentes de la presente invención, muestran baja toxicidad y, por ejemplo, el brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o el nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden mezclar con un vehículo farmacológicamente aceptable de acuerdo con un método conocido para dar una composición farmacéutica, tales como comprimidos (incluyendo comprimido recubierto con azúcar, comprimido recubierto con película), polvos, gránulos, cápsulas (incluyendo cápsula blanda), líquidos, inyecciones, supositorios, preparaciones de liberación sostenida, y similares, que se pueden administrar de forma segura por vía oral o parenteral (por ejemplo, local, recto y vena). Una inyección se puede administrar por administración intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraorgánica o directamente sobre la lesión. Como un vehículo farmacológicamente aceptable que se puede usar para producir la composición farmacéutica de la presente invención, se usan apropiadamente excipiente, disgregante, aglutinante, deslizante, lubricante, agente de recubrimiento, colorante, agente de suspensión, agente endulzante o tensioactivo y se forma una preparación farmacéutica general de acuerdo con un método conocido. Los ejemplos de la forma de la preparación farmacéutica incluyen polvo, comprimido, píldora y cápsula.

Los ejemplos del excipiente incluyen lactosa, lactosa anhidra, sacarosa purificada, sacarosa, D–manitol, D–sorbitol, xilitol, eritritol, dextrina, celulosa cristalina, celulosa microcristalina, almidón de maíz, almidón de patata e hidrógeno–fosfato de calcio anhidro.

Los ejemplos del disgregante incluyen carboximetilalmidón sódico, carmelosa, carmelosa de calcio, carmelosa sódica, croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y almidón parcialmente pregelatinizado.

Los ejemplos del aglutinante incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, jarabe y jarabe de almidón.

Los ejemplos del deslizante incluyen ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético, dióxido de silicio hidratado, estearato de calcio, aluminometasilicato de magnesio y talco.

Los ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, silicato de magnesio, óxido de magnesio, talco, aceite hidrogenado, éster de ácido graso de sacarosa y estearilfumarato sódico.

Los ejemplos del agente de recubrimiento incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, polisorbato,

macrogol y talco.

Los ejemplos del colorante incluyen sesquióxido de hierro amarillo, óxido de hierro marrón, sesquióxido de hierro, óxido de hierro negro, óxido de titanio, Food Blue No. 1, Food Red No. 2, Food Red No. 3 y Food Yellow No. 4.

5

Los ejemplos del agente de suspensión incluyen polisorbato, polietilenglicol, goma arábica, glicerol y gelatina.

Los ejemplos del agente endulzante incluyen aspartamo, sacarina, sacarina sódica, jarabe de almidón y fructosa.

10 Los ejemplos del tensioactivo incluyen laurilsulfato sódico, polisorbato y aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno.

Se prepara una cápsula llenando una cápsula dura como cápsula de gelatina, cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa, cápsula de alcohol polivinílico, y similares o una cápsula blanda a base de gelatina, de acuerdo con un método conocido. Se pueden usar diversas sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas convencionales como materiales de partida de la preparación, y sus ejemplos incluyen excipiente, lubricante, aglutinante y disgregante para preparaciones sólidas y disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente isotónico, agente tamponante y agente suavizante para preparaciones líquidas. Por otra parte, de ser necesario, aditivos tales como conservante general, antioxidante, colorante, agente endulzante, adsorbente y agente humectante se pueden usar apropiadamente en una cantidad apropiada.

15

20

#### Dosis

La dosis de brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en la presente invención se determina en consideración de las propiedades del fármaco después de la combinación y la condición de los pacientes. Como se mostró con anterioridad, el brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar por separado sin combinarlos en una composición. Como esquema general de la dosis, por ejemplo, se puede aplicar la siguiente directiva.

25

30

En la siguiente descripción de la dosis, por ejemplo, "aproximadamente 0,005 – aproximadamente 50 mg/2 veces/1 día" significa administración de aproximadamente 0,005 – aproximadamente 50 mg por administración dos veces por día.

35

Brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables: en general de aproximadamente 0,01 – aproximadamente 100 mg/1 vez/1 día (o aproximadamente 0,005 – aproximadamente 50 mg/2 veces/1 día), con preferencia, aproximadamente 0,1 – aproximadamente 4 mg/1 vez/1 día (o aproximadamente 0,05 – aproximadamente 2 mg/2 veces/1 día). La dosis puede ser de 0,05 – 2 mg/1 vez/1 día sobre una base necesaria.

40

Nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables: en general de aproximadamente 0,1 – aproximadamente 100 mg/1 vez/1 día (o aproximadamente 0,05 – aproximadamente 50 mg/2 veces/1 día), con preferencia, aproximadamente 1 – aproximadamente 20 mg/1 vez/1 día (o aproximadamente 0,5 – aproximadamente 10 mg/2 veces/1 día). La dosis puede ser de 0,5 – 10 mg/1 vez/1 día sobre una base necesaria.

45

En la presente invención, la proporción de brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar puede ser en general de aproximadamente 0,01 – aproximadamente 500 partes en peso, con preferencia, aproximadamente 0,1 – aproximadamente 100 partes en peso, del último respecto a 1 parte en peso del primero.

50

La relación de mezcla de brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en el medicamento de la presente invención se puede determinar apropiadamente de acuerdo con el sujeto de administración, vía de administración, enfermedad, y similares. Por ejemplo, si bien la proporción total de brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en el medicamento de la presente invención varía según la forma de preparación, en general es de aproximadamente 0,01 – aproximadamente 99,99 % en peso, con preferencia, aproximadamente 0,1 – aproximadamente 99,9 % en peso, con mayor preferencia, aproximadamente 1 – aproximadamente 30 % en peso, respecto de toda la preparación. El vehículo farmacológicamente aceptable antes mencionado se usa para la parte restante.

55

60

Además, cuando el brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se han de formular por separado, se puede usar un contenido similar.

La presente invención también puede estar en la forma de un kit que comprende un medicamento que contiene brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un medicamento que contiene nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que se formulan por separado. El tipo de preparación no está limitado en particular y se pueden mencionar comprimidos (incluyendo comprimido recubierto con azúcar, comprimido recubierto

65

con película), polvo, gránulo, cápsula (incluyendo cápsula blanda), líquido, inyección, supositorio y preparación de liberación sostenida. Se prefiere, por ejemplo, un kit que comprende una preparación oral que contiene brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (comprimido, polvo, gránulo, cápsula o líquido) y una preparación oral que contiene nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (comprimido, polvo, gránulo, cápsula o líquido).

El medicamento y la composición farmacéutica de la presente invención son útiles para la profilaxis o el tratamiento de trastornos relacionados con una sustancia (por ejemplo, trastorno relacionado con el alcohol (trastornos de uso de alcohol, trastorno inducido por el alcohol, abuso del alcohol, dependencia del alcohol, intoxicación por alcohol, síntomas de privación de alcohol, etc.), trastorno relacionado con anfetaminas (trastorno de uso de anfetaminas etc.), trastorno relacionado con cannabis (trastorno de uso de cannabis etc.), trastorno relacionado con cocaína (trastorno de uso de cocaína etc.), trastorno relacionado con alucinógenos (trastorno de uso de alucinógenos etc.)).

Además, el medicamento y la composición farmacéutica de la presente invención son de utilidad para la profilaxis o el tratamiento de un síntoma impulsivo en trastornos relacionados con una sustancia (por ejemplo, trastorno relacionado con el alcohol (trastornos de uso de alcohol, trastorno inducido por el alcohol, abuso del alcohol, dependencia del alcohol, intoxicación por alcohol, síntomas de privación de alcohol, etc.), trastorno relacionado con anfetaminas (trastorno de uso de anfetaminas etc.), trastorno relacionado con cannabis (trastorno de uso de cannabis etc.), trastorno relacionado con cocaína (trastorno de uso de cocaína etc.), trastorno relacionado con alucinógenos (trastorno de uso de alucinógenos etc.)).

El medicamento y la composición farmacéutica de la presente invención son particularmente útiles para la profilaxis o el tratamiento de trastornos relacionados con alcohol y la profilaxis o el tratamiento de un síntoma impulsivo en trastornos relacionados con el alcohol.

El síntoma impulsivo es un síntoma asociado con una acción impulsiva. Los ejemplos específicos del comportamiento impulsivo incluyen ataque físico, divagación, inquietud, agitación, comportamiento insensato y comportamiento desviado (por ejemplo, comportamiento de desvío sexual), itinerancia, voz estridente, gritos, lenguaje violento, pérdida de motivación, cuestionamiento constante, remedo, intento de suicidio y suicidio, comportamiento autolesivo, amenaza, robo, comer en exceso, acto de amenaza, reacción de cortocircuito, reacción de pánico, daño a la propiedad, vestirse/desvestirse de forma inapropiada, subvaloración, y similares. Los ejemplos específicos del síntoma impulsivo en trastornos relacionados con el alcohol incluyen no sólo el comportamiento de beber de modo impulsivo, en donde un paciente no puede suprimir una acción de ingesta de alcohol, sino también un síntoma para tomar una rápida acción para satisfacer el deseo inmediato aun cuando pueda llevar a un efecto indeseable en el futuro. En el último caso, los pacientes a menudo cometen un crimen como un comportamiento violento.

El medicamento y la composición farmacéutica de la presente invención se pueden usar para tratar un paciente para el que un fármaco terapéutico existente para trastorno relacionado con el alcohol proporciona sólo un efecto insuficiente.

El "paciente para el que un fármaco terapéutico existente para trastorno relacionado con el alcohol proporciona sólo un efecto insuficiente" significa "aquel que no podría lograr un riesgo medio (hombre: 41 a 60 g/día, mujer: 21 a 40 g/día) o menos en un tratamiento de sobriedad de acuerdo con el estándar de la clasificación de bebidas de la WHO (WHO/MSD/MSB/00.4, INTERNATIONAL GUIDE FOR MONITORING ALCOHOL CONSUMPTION AND RELATED HARM, capítulo 2.2 y The quantification of drug-caused mortality and morbidity in Australia, 1998, capítulo 2.5.1) o aquel que no podría lograr una abstinencia del alcohol por medio de una terapia de abstinencia de alcohol".

Los ejemplos de los fármacos terapéuticos existentes para el trastorno relacionado con el alcohol incluyen

- (1) fármacos antialcohólicos (cianamida, disulfiram, etc.),
- (2) fármacos terapéuticos para dependencia del alcohol (acamprosato, etc.),
- (3) fármacos para reducir el consumo de alcohol (nalmefeno, naltrexona, etc.),
- (4) antipsicóticos (antipsicóticos atípicos tales como aripiprazol, quetiapina, olanzapina, risperidona, etc. y antipsicóticos típicos),
- (5) agentes antiepilépticos (topiramato, zonisamida, gabapentina, vigabatrina, lamotrigina, ácido valproico, carbamazepina, etc.),
- (6) antidepresivos [inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (fluoxetina, citalopram, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, escitalopram, etc.), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (venlafaxina, duloxetina, milnaciprán, desvenlafaxina, etc.), antidepresivos serotoninérgicos noradrenérgicos y específicos (mirtazapina, etc.), antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos (desipramina, etc.), inhibidores de la monoamina oxidasa, etc.],
- (7) fármacos antiansiedad o fármacos para dormir (loflazepato de etilo, etizolam, nitrazepam, flunitrazepam, zopiclona, mianserina, trazodona, ramelteona, tandospirona, etc.),
- (8) otros (vareniclina, bupropión, atomoxetina, ibudilast, baclofeno, buspirona, etc.), y similares.

**Ejemplo****Ejemplo de referencia 1**

- 5 1) Acción que incrementa la actividad locomotriz inducida por privación de alcohol en ratones con dependencia del alcohol

En referencia a un informe, esa dependencia del alcohol se puede formar alimentando ratones con una dieta líquida que contiene etanol durante 5 días (Narita M et al., Eur J Pharmacol 401 (2000) 191–5) y en base a un informe, esas ratas alimentadas con una dieta líquida que contiene etanol muestran un aumento de la actividad locomotriz junto con un síndrome de privación después de la privación del etanol (Iso H, Jpn J Psychopharmacol 3 (1983) 23–8), la actividad locomotriz después de la privación se midió en ratones con dependencia de alcohol. Como resultado, se confirmó un aumento significativo en la actividad locomotriz. La acción que incrementa la actividad locomotriz inducida por privación de alcohol en los ratones con dependencia del alcohol se puede implicar profundamente en diversos síntomas, síntomas particularmente impulsivos, asociados con trastornos relacionados con el alcohol.

El efecto de uso combinado de brexpiprazol y nalmefeno se puede confirmar midiendo la acción que incrementa la acción locomotriz inducida por privación de alcohol en ratones con dependencia del alcohol.

Método de medición: los ratones dependientes del alcohol se generan alimentando ratones C57BL/6J (machos) bajo alojamiento individual durante 5 días con ingestión libre de leche descremada con 3 % de etanol. El día 6, la actividad locomotriz se mide después de cambiar a una dieta libre de etanol. Un animal con una ingesta promedio de etanol los días 2 a 4 de no menos de 20 g/kg/día y el peso corporal de no menos de 14,5 g el día 5 se somete al ensayo.

- 25 2) Preparación del fármaco, método de administración y determinación de la dosis

El brexpiprazol se suspende en agua destilada que contiene 5 % de goma arábiga. El fármaco se administra oralmente a cada ratón inmediatamente antes de la medición de la actividad locomotriz el día 6. La dosis de brexpiprazol se fija en 0,02 a 0,03 mg/kg.

- 30 3) Preparación del fármaco, método de administración y determinación de la dosis

Nalmefeno clorhidrato monohidrato se disuelve en solución salina. El fármaco se administra por vía subcutánea a cada ratón inmediatamente antes de la medición de la actividad locomotriz el día 6. La dosis de nalmefeno clorhidrato monohidrato se fija en 0,08 a 0,12 mg/kg.

- 4) Medición de la actividad locomotriz

La acción que aumenta la actividad locomotriz inducida por privación de etanol se mide calculando la diferencia entre la actividad locomotriz el día 5 y la actividad locomotriz el día 6 después de la privación del etanol en cada animal.

**Ejemplo 1**

- 45 1) Medición de la ingesta de alcohol por paradigma de acceso limitado

Método de medición: se evaluó un comportamiento impulsivo de antojo de beber alcohol de la siguiente manera por referencia al método de Sinclair et al. (Alcohol 1992; 9:441–44 y Alcohol & Alcoholism 2001; 36:2–10). En primer lugar, se dejó que ratas Wistar (machos) bebieran libremente solución acuosa al 10 % de etanol y agua corriente durante varias semanas bajo crianza aislada. Después de que la ingesta de etanol de cada animal se volvió estable, se inició un paradigma de acceso limitado que permitía la ingesta de etanol sólo durante 1 h por día y la ingesta de etanol en 1 h se midió cada día. La ingesta de etanol se calculó a partir de los resultados de la medición del peso de una botella de suministro de agua llenada con solución acuosa al 10 % de etanol inmediatamente antes de iniciar el paradigma de acceso limitado e inmediatamente después, la culminación del paradigma de acceso limitado. Se usaron animales que mostraron una ingesta promedio de etanol de no menos de 0,4 g/kg/h en base al 100 % de etanol en el paradigma de acceso limitado durante 4 días inmediatamente antes de la evaluación del fármaco. El ensayo de paradigma de acceso limitado se realizó durante 9:00 AM–4:00 PM.

- 60 2) Preparación del fármaco, método de administración y determinación de la dosis

Brexpiprazol se suspendió en agua destilada que contiene el 5 % de goma arábiga. El fármaco se administró por vía oral a cada rata una vez por día durante 4 días 1 h antes de iniciar el paradigma de acceso limitado. La dosis de brexpiprazol se seleccionó para ser 0,01 mg/kg que, por sí misma, no influye sobre la ingesta de etanol y la actividad locomotriz espontánea en ambientes novedosos (datos no mostrados).

- 65 3) Preparación del fármaco, método de administración y determinación de la dosis

Clorhidrato de nalmefeno monohidrato (Tocris Bioscience) se disolvió en solución salina. El fármaco se administró subcutáneamente a cada rata una vez por día durante 4 días 1 h antes de iniciar el paradigma de acceso limitado. La dosis de clorhidrato de nalmefeno monohidrato se seleccionó para ser de 0,04 mg/kg que por sí misma no influye sobre la ingesta de etanol y la actividad locomotriz espontánea en ambientes novedosos (datos no mostrados).

5  
4) Cantidad de ratas

Doce ratas se usaron en total. Se llevó a cabo un ensayo usando 3 ratas por grupo dos veces para lograr 6 ratas por cada grupo. Los animales se usaron repetidamente después de un período suficiente de cesación de fármaco.

10  
5) Análisis estadísticos

El nivel de significancia del ensayo se fijó en el 5 %. Como un software estadístico, se usó SAS (R9.3, SAS Institute Japan). La diferencia entre una ingesta promedio de etanol en el paradigma de acceso limitado durante 4 días inmediatamente antes de la evaluación del fármaco y una ingesta promedio de etanol en el paradigma de acceso limitado durante 4 días en el período de administración del fármaco se calculó para cada animal y se analizó por análisis de varianza factorial de dos vías usando la presencia o la ausencia de brexpiprazol y la presencia o ausencia de nalmefeno como factores.

20  
6) Resultados

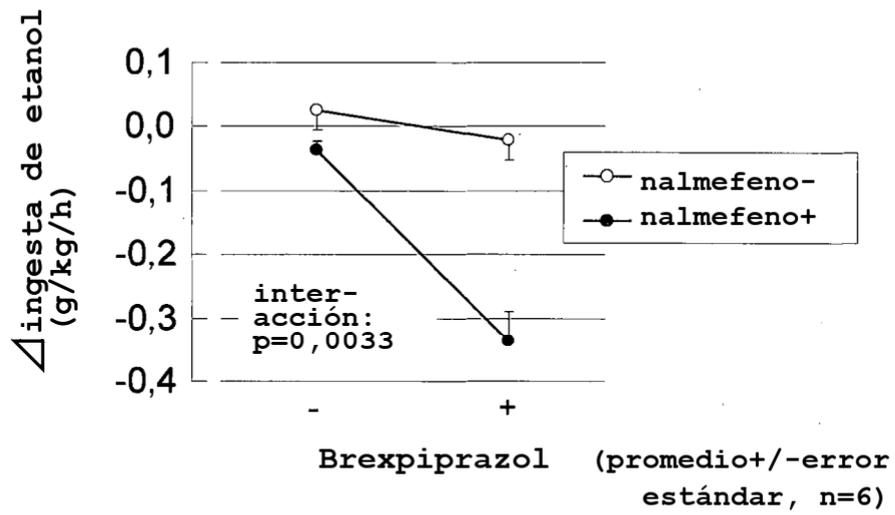
Los resultados de ensayo se muestran en la figura 1.

25  
30  
A las ratas confirmadas para ingerir etanol a no menos de 0,4 g/kg/h en promedio de 4 días en el paradigma de acceso limitado se administraron brexpiprazol por vía oral a 0,01 mg/kg 1 h antes de la ingesta de etanol y clorhidrato de nalmefeno monohidrato por vía subcutánea a 0,04 mg/kg 20 min antes de la ingesta de etanol, ambos durante 4 días y se calculó una diferencia entre una ingesta promedio de etanol en el paradigma de acceso limitado durante 4 días antes de la administración y una ingesta promedio de etanol durante 4 días durante el período de dosificación y se analizó por análisis de varianza factorial de dos vías. Como resultado, sólo el grupo de uso combinado de brexpiprazol y nalmefeno mostró una reducción significativa en la ingesta de etanol (interacción:  $p = 0,0033$ ). Esto muestra estadísticamente que un uso combinado de los dos fármacos tiene un efecto sinérgico.

35  
40  
45  
De los resultados antes mencionados, se aclaró que, en el paradigma de acceso limitado a la solución acuosa al 10 % de etanol, brexpiprazol y nalmefeno pueden suprimir el comportamiento impulsivo de ingesta de etanol de ratas Wistar por un uso combinado de sus dosis extremadamente bajas. Hay un informe que establece que el nalmefeno, del que se confirmó clínicamente que suprime el comportamiento de pacientes con dependencia del alcohol a beber impulsivamente y permite el control del consumo de alcohol, muestra efectos en este sistema de evaluación cuando se usa solo a una dosis aproximadamente 10 veces mayor que la dosis usada en el presente ensayo (Alcohol & Alcoholism 2001; 36: 2–10). En consecuencia, los resultados de ensayo muestran que el uso combinado de los dos medicamentos no sólo suprime el comportamiento impulsivo a beber de pacientes con dependencia del alcohol, sino que también permite que el brexpiprazol mejore los efectos de nalmefeno. Por el contrario, los resultados de ensayo muestran que el uso combinado de los dos medicamentos permite que el nalmefeno mejore los efectos de tratamiento del brexpiprazol. Se esperan menores efectos colaterales como resultado de las menores dosis que se pueden aplicar.

**REIVINDICACIONES**

1. Un medicamento caracterizado porque comprende (I) brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y (II) nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación, en donde brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables están contenidos en una monopreparación o una composición farmacéutica que contiene brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una composición farmacéutica que contiene nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se formulan para su uso en combinación.
2. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde (I) brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y (II) nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables están contenidos en una monopreparación.
3. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde una composición farmacéutica que contiene brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una composición farmacéutica que contiene nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se formulan para su uso en combinación.
4. El medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de un trastorno relacionado con una sustancia.
5. El medicamento para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el trastorno relacionado con una sustancia es un trastorno relacionado con el alcohol o un síntoma impulsivo en un trastorno relacionado con el alcohol.
6. El medicamento para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el trastorno relacionado con el alcohol se selecciona del grupo que consiste en un trastorno por uso de alcohol, un trastorno inducido por el alcohol, abuso del alcohol, dependencia del alcohol, intoxicación por alcohol y un síntoma de privación del alcohol.
7. El medicamento para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el trastorno relacionado con el alcohol es la dependencia del alcohol.
8. Un medicamento que comprende brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de un trastorno relacionado con una sustancia, en donde la profilaxis o el tratamiento comprende un uso combinado con nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
9. Un medicamento que comprende nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de un trastorno relacionado con una sustancia, en donde la profilaxis o el tratamiento comprende un uso combinado con brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
10. Una composición farmacéutica que comprende (I) brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, (II) nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y (III) un vehículo farmacológicamente aceptable.
11. Un método para producir una composición farmacéutica, que comprende mezclar (I) brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y (II) nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un vehículo farmacológicamente aceptable.
12. Un kit que comprende (I) un medicamento que contiene brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y (II) un medicamento que contiene nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
13. El medicamento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con el alcohol en un paciente para el que un fármaco terapéutico existente para el trastorno relacionado con el alcohol proporciona solo un efecto insuficiente, en donde el fármaco terapéutico existente para el trastorno relacionado con el alcohol se selecciona del grupo que consiste en cianamida, disulfiram, acamprosato, nalmefeno y naltrexona.
14. Un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con el alcohol, que comprende brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo, que es para su uso para un paciente que recibe un tratamiento con una preparación de nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
15. Un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con el alcohol, que comprende nalmefeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo, que es para su uso para un paciente que recibe un tratamiento con una preparación de brexpiprazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.



**Fig. 1**