



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 375**

51 Int. Cl.:

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04800569 .8**

96 Fecha de presentación : **04.11.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1680110**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.07.2006**

54 Título: **Formas de dosificación de dosis única diaria de tropio.**

30 Prioridad: **04.11.2003 US 517198 P**
21.11.2003 US 523968 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.05.2011

73 Titular/es: **SUPERNUM PHARMACEUTICALS, Inc.**
1550 East Gude Drive
Rockville, Maryland 20850, US

72 Inventor/es: **Kidane, Argaw;**
Flanner, Henry, H.;
Bhatt, Padmanabh y
Raoufinia, Arash

74 Agente: **García-Cabrerizo y del Santo, Pedro María**

ES 2 359 375 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

Formas de dosificación de dosis única diaria de trospio.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que permiten formas de dosificación de dosis única diaria de trospio. El trospio está indicado en el tratamiento de frecuencia urinaria, tenesmo vesical, nocturia, e incontinencia con tenesmo asociada a inestabilidad del esfínter detrusor, síndrome de tenesmo vesical, e hiperreflexia del detrusor. Estas composiciones son útiles en el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente con administración una vez al día.

Antecedentes de la invención

10 El trospio es un derivado de amonio cuaternario de tropina, y tiene propiedades anticolinérgicas. La hidrofilia de la molécula, debido a su carga positiva permanente, limita su solubilidad en lípidos. El cloruro de trospio ha demostrado antagonizar acetilcolina en tiras extirpadas de músculo de la vejiga humana. La actividad antiespasmódica se ha demostrado en la vejiga, el intestino delgado, y sobre la contractilidad de la vesícula biliar. El cloruro de trospio muestra acción parasimpaticolítica reduciendo el tono del músculo liso, tal como el que se encuentra en los tractos urogenital y gastrointestinal. Este mecanismo permite que el detrusor se relaje, inhibiendo de este modo la evacuación de la vejiga. La reducción de la presión máxima del detrusor da como resultado una mejor adaptación del detrusor al contenido de la vejiga, lo que a su vez conduce a una mayor distensibilidad de la vejiga con una mayor capacidad de la vejiga.

20 El cloruro de trospio se introdujo en el mercado como agente espasmolítico en 1967 (Patente Alemana 1 194 422). El cloruro de trospio ha estado disponible en una forma de administración sólida, administrable por vía oral (comprimidos y grageas), para inyección intravenosa o intramuscular como una solución, y para administración rectal como supositorios, y se usa principalmente para el tratamiento de disfunciones de la vejiga (incontinencia con tenesmo, hiperreflexia del detrusor). El producto ha sido comercializado en Alemania y varios países europeos más durante varios años para indicaciones terapéuticas específicas incluyendo frecuencia urinaria, tenesmo vesical, nocturia, e incontinencia con tenesmo asociada a inestabilidad del detrusor, síndrome de tenesmo vesical e hiperreflexia del detrusor.

30 Actualmente, en el mercado europeo existe un comprimido de cloruro de trospio de liberación inmediata (Spasmo-lyt®), que está indicado para el tratamiento de incontinencia con tenesmo e hiperreflexia del detrusor y se usa como un comprimido de 20 mg tomado dos veces al día o *bid* (una dosis total de 40 mg al día). Al igual que otros compuestos de amonio cuaternario, el cloruro de trospio administrado por vía oral se absorbe lentamente, con el nivel máximo en sangre conseguido después de 5-6 horas. La biodisponibilidad oral es de aproximadamente el 10%, y se reduce significativamente con la ingesta de alimentos ricos en grasas. Existen efectos secundarios asociados al uso del régimen de cloruro de trospio dos veces al día, tales como sequedad bucal, dolor de cabeza, estreñimiento, dispepsia y dolor abdominal. Estos efectos secundarios se asocian con una alta concentración en sangre de cloruro de trospio. Además, estudios en los que se administró una dosis de liberación inmediata de 40 mg una vez al día dieron como resultado una mayor incidencia global de efectos adversos en comparación con 20 mg administrados dos veces al día.

40 Una administración una vez al día de trospio es ventajosa respecto a la administración dos veces al día en términos tanto de cumplimiento terapéutico por parte del paciente como de efectos secundarios reducidos, proporcionando de este modo un mejor tratamiento de las afecciones para las que está indicado el cloruro de trospio.

45 Para proporcionar una forma de dosis única diaria eficaz de trospio, existe una necesidad de enfoques de formulación única que proporcionen los efectos terapéuticos deseados al tiempo que minimizan, si no eliminan, los efectos secundarios no deseados mencionados anteriormente. Esto significa que la concentración de trospio en sangre mínima (C_{min}) en equilibrio dinámico debe estar por encima de la concentración en sangre terapéuticamente eficaz mínima y la concentración de trospio en sangre máxima (C_{max}) también en equilibrio dinámico debe estar por debajo de la concentración en sangre tóxica máxima durante el periodo de tratamiento. El cloruro de trospio y otros compuestos de amonio cuaternario muestran un marco de absorción limitado en el tracto gastrointestinal humano, presentando un desafío significativo para la formulación de una composición de administración una vez al día.

50 El documento WO 2004/000280 describe una composición farmacéutica que comprende núcleos no esféricos que contienen el ingrediente activo, el documento WO 2004/062577 describe una composición farmacéutica con dos o materiales de recubrimiento no entéricos. El documento WO 2004/096125 describe una forma de dosificación farmacéutica de liberación sostenida.

Sumario de la invención

55 Es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica de cualquier sal de trospio farmacéuticamente aceptable, típicamente cloruro de trospio, que pueda administrarse una vez al día pero alcance los niveles en sangre de equilibrio dinámico requeridos para el tratamiento o la prevención de enfermedades o

afecciones que se beneficiarían de su actividad espasmolítica. Dicha enfermedad o afección incluye, y la presente invención se refiere principalmente a, disfunciones de vejiga tales como incontinencia con tenesmo o hiperreflexia del detrusor, nocturia y frecuencia urinaria.

5 El objeto se soluciona proporcionando una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1. En las reivindicaciones dependientes se especifican realizaciones preferidas.

10 Dichas composiciones de dosis única diaria de una sal de trospio tienen como objetivo dar como resultado niveles de trospio en sangre en equilibrio dinámico promedio con niveles en sangre mínimo (C_{\min}) y máximo (C_{\max}) de aproximadamente 0,5-2,5 ng/ml y aproximadamente 2,0-6,0 ng/ml, respectivamente, niveles en sangre que han demostrado ser seguros y eficaces. Los niveles en sangre en equilibrio dinámico preferentemente promedian entre una C_{\min} de aproximadamente 0,75 ng/ml y una C_{\max} de aproximadamente 5,0 ng/ml, para formas de dosificación de la presente invención que corresponden a un régimen *bid* de 20 mg.

15 Una composición farmacéutica de liberación prolongada (XR), que contiene entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 60 mg de cloruro de trospio para administración una vez al día o *qd*, se caracteriza por tener el siguiente perfil de liberación *in vitro* en medio de disolución de tampón fosfato (pH 7,5): aproximadamente el 0-40% liberado en aproximadamente 1 hora, aproximadamente el 20-85% liberado en aproximadamente 4 horas y más del 70% liberado en aproximadamente 12 horas.

20 Una composición farmacéutica de liberación retardada (DR) contiene entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 80 mg de cloruro de trospio para administración una vez al día o *qd*, dependiendo de la duración de la fase de latencia. El retardo *in vivo* en la liberación puede ajustarse a medida a una aplicación particular, pero generalmente es de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 6 horas, más preferentemente de aproximadamente 2,5 horas a aproximadamente 5 horas, tiempo durante el cual el trospio detectable en la sangre debe ser mínimo, si es que hay alguno. El perfil de liberación *in vitro* de dicha formulación se caracteriza generalmente por haber liberado menos de aproximadamente el 10% en medio ácido en 2 horas y más de aproximadamente el 80% liberado en medio tampón de pH 6,8 y superior en 1 hora.

25 La composición farmacéutica oral de la presente invención puede usarse en un método para tratar frecuencia urinaria, tenesmo vesical, nocturia e incontinencia con tenesmo asociada a inestabilidad del detrusor, síndrome de tenesmo vesical, e hiperreflexia del detrusor con administración una vez al día de cloruro de trospio.

30 Otro aspecto más de la invención proporciona una forma de dosificación única que permite una liberación adicional, o pulso, de un fármaco con una corta semi-vida a aproximadamente la semi-vida ($t_{1/2}$) del mismo. Dichas formas de dosificación son un desafío significativo de desarrollar cuando el fármaco es uno, tal como trospio, que tiene una región de absorción definida en el tracto GI superior, y se absorbe peor en el tracto GI inferior (es decir, el área del íleon y el colon).

35 La invención también se refiere a una composición farmacéutica oral para administración enteral de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de una sal de trospio (por ejemplo, cloruro de trospio), que comprende una formulación de liberación retardada de dicha sal de trospio, que libera trospio a un pH de aproximadamente 7,0. En otra realización de la invención, se proporciona la composición farmacéutica oral para una administración enteral de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de una sal de trospio (por ejemplo, cloruro de trospio), que comprende una formulación de liberación retardada de dicha sal de trospio, que libera trospio en el intestino grueso, preferentemente en el colon. Por consiguiente, la invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende una sal de trospio (preferentemente, cloruro de trospio) como al menos un ingrediente farmacéutico activo en la que al menos una parte de dicha sal de trospio está contenida en una formulación de liberación retardada, que libera trospio a un pH de aproximadamente 7,0. En una realización alternativa, la invención se refiere adicionalmente a una composición farmacéutica que comprende una sal de trospio (preferentemente, cloruro de trospio) como al menos un ingrediente farmacéutico activo, en la que al menos una parte de dicha sal de trospio está contenida en una formulación de liberación retardada, que libera trospio en el intestino grueso, el colon o en ambos.

Finalmente, otro aspecto de la invención es proporcionar procesos para preparar las composiciones de dosis única diaria de la presente invención, y métodos de tratamiento que las usan.

Breve descripción de los dibujos

50 La figura 1 muestra los perfiles de disolución para las pildoritas de cloruro de trospio de liberación inmediata en HCl 0,1 N, pH 1,1. Los perfiles muestran una liberación que se completa en aproximadamente 15 minutos.

La figura 2 muestra los perfiles de disolución para pildoritas de trospio (de liberación prolongada o "XR") recubiertas de etilcelulosa.

La figura 3 muestra los perfiles de disolución para pildoritas de cloruro de trospio de liberación retardada ("DR").

55 La figura 4 muestra el perfil de disolución medio para pildoritas XR1-2 de cloruro de trospio de 50 mg.

La figura 5 muestra el perfil de disolución medio para pildoritas XR1-1 de cloruro de trospio de 40 mg.

La figura 6 muestra el perfil de disolución medio para pildoritas DR1 de cloruro de trospio de 35 mg.

La figura 7 muestra el perfil de disolución medio para pildoritas DR2 de cloruro de trospio de 40 mg.

La figura 8 muestra el perfil de disolución medio para pildoritas XR1/DR2 de cloruro de trospio de 60 mg.

5 La figura 9 muestra los perfiles farmacocinéticos de cuatro composiciones de liberación controlada ejemplares frente a dos productos de liberación inmediata.

La figura 10 muestra los mismos datos ilustrados en la figura 4 con la Formulación D retirada para facilitar la comparación.

10 La figura 11 muestra los perfiles farmacocinéticos de equilibrio dinámico de cuatro formulaciones de liberación controlada de cloruro de trospio.

Descripción detallada de la invención

15 La presente invención se refiere principalmente a formas de trospio administrables por vía oral de dosis única diaria, que, debido a su naturaleza cargada, se encuentra habitualmente en forma de una sal, típicamente cloruro de trospio. Dichas formulaciones no se han conocido anteriormente, de la forma más probable debido a que el cloruro de trospio presenta desafíos debido a su alta solubilidad y limitado marco de absorción. Además, anteriores investigadores han observado que, debido a la limitada región de absorción, se pensaba que las formas de liberación modificada convencionales no eran prácticas. Véase, por ejemplo, Schröder, S. et al. (Institute for Pharmacology, Clinical Pharmacology, University of Köln y Madaus AG, Colonia, Alemania). Sin embargo, los inventores de la presente invención han descubierto formas de dosificación oral, que pueden administrarse una vez al día, pero que alcanzan los niveles en sangre en equilibrio dinámico requeridos para el tratamiento o la prevención de enfermedades o afecciones que se beneficiarían de su actividad espasmolítica.

20 La presente invención se lleva a cabo proporcionando una composición administrada por vía oral de trospio de acuerdo con la reivindicación 1, diseñada para proporcionar ciertos niveles en sangre en equilibrio dinámico del fármaco comparables a un régimen de dos dosis diarias, preferentemente con algunas mejoras, aunque en una formulación que requiere que el mamífero, preferentemente el ser humano, tome solamente una dosificación al día. El nivel en sangre preferido de trospio está entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 6,0 ng/ml en el equilibrio dinámico. Preferentemente, los niveles en sangre permanecen dentro del nivel en sangre preferido, con dosificación una vez al día, durante el transcurso del tratamiento. Más preferentemente, los niveles en sangre están entre aproximadamente 0,5 ng/ml y 5,0 ng/ml en el equilibrio dinámico. Además, más preferentemente, una formulación de dosis única diaria adecuada muestra una C_{max} en del 80 al 120% de la C_{max} promedio de una formulación de dos dosis diarias correspondiente (típicamente una IR de 20 mg dos veces al día, pero la dosis podría ajustarse al alza o a la baja) y una C_{min} entre el 80 y el 120% de la C_{min} promedio de dicho régimen de dos dosis diarias.

25 Los conceptos de la presente invención pueden usarse, del mismo modo, para formular composiciones de liberación controlada que contienen agentes terapéuticamente activos que muestran una solubilidad, un marco de absorción limitado y características de biodisponibilidad similares al trospio. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen, por ejemplo, propantelina, emepronio, didinio y glicopirrolato, que son todos compuestos de amonio cuaternario.

30 Como se usa en este documento, "aproximadamente" significa dentro de los límites farmacéuticamente aceptables que se encuentran en la *United States Pharmacopeia* [Farmacopea de los Estados Unidos] (USP-NF 21), Edición Anual de 2003, o disponibles en www.usp.org, para la cantidad de ingredientes farmacéuticos activos. Con respecto a los niveles en sangre, "aproximadamente" significa dentro de las directrices aceptables por la FDA.

Las composiciones de la presente invención pueden estar en forma de, entre otras, un gránulo, comprimido (incluyendo con matriz u osmótico), pildorita, polvo, sobrecito, cápsula, gel, dispersión, solución o suspensión. El único requisito es que las formas de dosificación se compongan de tal manera que consigan los perfiles que se exponen en este documento.

45 Los perfiles *in vivo* para cloruro de trospio que proporcionan los niveles de concentración en sangre (o, más particularmente, en plasma) apropiados a lo largo del tiempo para cumplir los requisitos terapéuticos para administración una vez al día, se determinaron en la presente invención. El método usado en este documento para la determinación de la concentración en plasma era el método de cromatografía de líquidos/espectrometría de masas/espectrometría de masas o LC/MS/MS. Con esta técnica, se extrae trospio de una alícuota de plasma usando un procedimiento de extracción en fase sólida. Este extracto se analiza a continuación usando HPLC equipada con un espectrómetro de masas como detector. Estos perfiles son tales que los niveles medios de cloruro de trospio en sangre proporcionan una cantidad eficaz del fármaco para el tratamiento de afecciones tales como frecuencia urinaria, tenesmo vesical, nocturia, e incontinencia con tenesmo debida a inestabilidad de detrusor, síndrome de tenesmo vesical, e hiperreflexia del detrusor, pero en límites superiores tales como para minimizar la aparición de efectos secundarios adversos típicamente asociados con picos de la concentración en plasma que

siguen a la administración múltiples de formulaciones de liberación inmediata. Los perfiles de concentraciones de cloruro de trospio en sangre frente al tiempo se caracterizan por una C_{min} en equilibrio dinámico de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 ng/ml, y una C_{max} en equilibrio dinámico de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 6,0 ng/ml.

- 5 Con la presente invención, se descubrió sorprendentemente que la dosificación una vez al día de cloruro de trospio en una formulación de liberación retardada proporciona el perfil en sangre requerido. Además, se descubrió sorprendentemente que la dosificación una vez al día con una dosificación unitaria que contiene una combinación de componentes de liberación inmediata y retardada proporciona un perfil en sangre terapéutico deseado. Es más, se descubrió que la dosificación una vez al día de cloruro de trospio en una preparación de liberación prolongada también proporciona un perfil en sangre terapéuticamente eficaz deseado.

Por lo tanto, con la presente invención, se descubrió que una concentración de cloruro de trospio en sangre eficaz en equilibrio dinámico podía conseguirse formulando cloruro de trospio de varias maneras de la invención. Estas dosificaciones unitarias están en forma de una combinación de forma de liberación prolongada y retardada.

Composición de liberación prolongada (XR)

- 15 Pueden prepararse pildoritas de cloruro de trospio de liberación prolongada, por ejemplo, recubriendo pildoritas internas con fármaco extendido en capas con polímeros de control de la liberación. En primer lugar, la pildorita inerte se recubre con la capa de fármaco o se prepara un gránulo cargado de fármaco, de la siguiente manera: Las pildoritas pueden prepararse mediante, por ejemplo, granulación simple tal como granulación en húmedo o granulación en seco, seguido de tamizado, extrusión y marumerización (esferonización), roto granulación; o cualquier proceso de aglomeración que da como resultado una pildorita de tamaño y robustez razonables. Para la extrusión y marumerización, el fármaco y otros aditivos se granulan mediante la adición de una solución aglutinante. La masa húmeda se pasa a través de una extrusora equipada con cierto tamaño de malla, y los extrudatos se esferonizan en un *Marumerizer*. Las pildoritas resultantes se secan y se tamizan para aplicaciones adicionales. También puede usarse granulación de alta cizalla, en la que el fármaco y otros aditivos se mezclan en seco y a continuación la mezcla se humedece mediante la adición de una solución aglutinante en un granulador/mezclador de alta cizalla. Los gránulos se amasan después de humedecerlos mediante las acciones combinadas de mezclado y molienda. Los gránulos o pildoritas resultantes se secan y se tamizan para aplicaciones adicionales. A continuación, la pildorita activa (cargada de fármaco) se recubre con una membrana polimérica de control de la liberación. La capa de recubrimiento de control de la liberación puede aplicarse inmediatamente fuera del núcleo (tal como un núcleo que contiene fármaco o un núcleo recubierto por una capa de fármaco), mediante técnicas de recubrimiento convencionales, tales como recubrimiento en tambor o recubrimiento en lecho fluido, usando soluciones de polímeros en agua o disolventes orgánicos adecuados o usando dispersiones poliméricas acuosas. Como realización alternativa, la membrana de control de la liberación puede separar capas de fármaco adicionales sobre el núcleo; por ejemplo, después de recubrir con la sustancia de control de la liberación, puede aplicarse otra capa de fármaco a la que le sigue otra capa de control de la liberación, etc. Los materiales adecuados para la capa de control de la liberación incluyen EUDRAGIT® RL, EUDRAGIT® RS, derivados de celulosa tales como dispersiones acuosas de etilcelulosa (AQUACOAT®, SURELEASE®), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo, OPADRY®, y similares. El grosor del recubrimiento afecta al perfil de liberación, y de este modo este parámetro puede usarse para adaptar a medida el perfil. Los niveles de recubrimiento sugeridos son de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 40%, preferentemente de aproximadamente el 5% a aproximadamente 30% (p/p), y de aproximadamente el 20% o aproximadamente el 25% como realizaciones más preferidas. Un recubrimiento del 20% p/p debe liberar aproximadamente el 80% del cloruro de trospio en 3,5 horas después de la ingestión, y un recubrimiento del 25% p/p debe dar como resultado la liberación de aproximadamente el 80% del cloruro de trospio en 4,5 horas después de la ingestión.

Las pildoritas de liberación prolongada contienen entre aproximadamente 10 y aproximadamente 40 mg de cloruro de trospio, y aproximadamente en combinación con pildoritas de liberación retardada para constituir una forma de dosificación de dosis única diaria.

Composición de liberación retardada (DR)

- 50 El componente de liberación retardada tiene un recubrimiento aplicado a la superficie de la pildorita activa que retarda la liberación del fármaco de la pildorita después de la administración durante cierto periodo de tiempo. Esta liberación retardada se consigue aplicando un recubrimiento de materiales entéricos. Los "materiales entéricos" son polímeros que son sustancialmente insolubles en el entorno ácido del estómago, pero son predominantemente solubles en fluidos intestinales a diversos pH específicos. Los materiales entéricos son polímeros farmacéuticamente aceptables no tóxicos, e incluyen, por ejemplo, acetato ftalato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), acetato ftalato de polivinilo (PVAP), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), acetato trimelitato de celulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato hexahidroftalato de celulosa, propionato ftalato de celulosa, copolímero de ácido metilmetacrílico y metacrilato de metilo, copolímero de acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico, copolímero de éter metilvinílico y

5 anhidrido maleico (serie Gantrez ES), copolímero de metacrilato de etilo-metacrilato de metilo-etilacrilato de clorotrimetilamonio, resinas naturales tales como zeína, shellac y coloforia copal, carboximetilcelulosa, ácido metacrílico/ésteres metílicos de ácido metacrílico copolimerizados tales como, por ejemplo, materiales conocidos con la marca comercial EUDRAGIT® L12.5, L100, o EUDRAGIT® S12.5, S100, y varios sistemas de dispersión entéricos disponibles en el mercado (por ejemplo, EUDRAGIT® L30D55, EUDRAGIT® FS30D, EUDRAGIT® L100-55, EUDRAGIT® S100 (Rohm Pharma), KOLLICOAT® MAE30D y 30DP (BASF), ESTACRYL® 30D (Eastman Chemical), AQUATERIC® y AQUACOAT® CPD30 (FMC)). La anterior es una lista de posibles materiales, pero un experto en la materia entendería que existen otros de dichos materiales que cumplirían los objetivos de la presente invención de proporcionar un perfil de liberación retardada, incluyendo liberación a medida en base al entorno de pH del ambiente, consideraciones temporales y otros factores.

10 Estos materiales de recubrimiento pueden emplearse para recubrir las superficies en un intervalo de aproximadamente el 1,0% (p/p) a aproximadamente el 50% (p/p) de la composición de la pildorita. Preferentemente, estos materiales de recubrimiento están en el intervalo de aproximadamente el 20 por ciento a aproximadamente el 40 por ciento (p/p). Las pildoritas pueden recubrirse en un aparato de lecho fluidizado o de recubrimiento en tambor, por ejemplo, de manera convencional.

15 Con las pildoritas con recubrimiento entérico, no hay liberación sustancial de trospio en el entorno ácido del estómago de por debajo de aproximadamente pH 4,5. El trospio se vuelve disponible cuando la capa entérica sensible al pH se disuelve a un pH más alto en el tracto GI, después de cierto tiempo de retardo, o después de que la unidad pase a través del estómago. El tiempo de retardo preferido está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 6 horas, pero es más preferible de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 horas.

Más particularmente, las pildoritas DR preferidas son aquellas que están recubiertas con Eudragit® L30D-55 (que se disuelve a un pH de aproximadamente 5,5-6,0, es decir en el intestino delgado), y otros que están recubiertos con Eudragit FS30D (que se disuelve a un pH de aproximadamente 7,0, es decir en el intestino grueso y en el colon).

20 Como variación de esta realización, la pildorita DR contiene capas del trospio, separadas por capas protectoras (XR) o de control de la liberación (DR), lo que dará como resultado un suministro de dosis pulsadas; en otras palabras, una combinación de XR con una DR en la misma pildorita. Dicha forma de dosificación se prepara como una manera alternativa de cumplir los requisitos de nivel en sangre del perfil de liberación de la presente invención.

Las pildoritas DR se usan en combinación con pildoritas XR.

Unidades de dosificación de liberación retardada (DR)/liberación prolongada (XR)

30 Otra realización más de la presente invención es una forma de dosificación multiparticulada, que combina las pildoritas de liberación prolongada con pildoritas de liberación retardada. Mientras que la parte de XR proporciona un perfil en sangre sostenido, la parte de DR impide que el nivel en sangre caiga por debajo del nivel eficaz en puntos temporales posteriores. La XR está diseñada para proporcionar entre 10 mg y 40 mg, preferentemente entre 20 mg y 40 mg, y más preferentemente 30 mg de cloruro de trospio. La parte de DR es preferentemente una liberación retardada más larga con un retardo de aproximadamente 2-4 horas y proporciona entre 10 mg y 40 mg, preferentemente entre 20 mg y 40 mg, y más preferentemente 30 mg de cloruro de trospio.

Formas de dosificación

35 Como se ha indicado anteriormente en este documento, las composiciones de la presente invención pueden estar en una serie de diferentes formas, tales como comprimidos, polvos, suspensiones, soluciones, etc. La composición está preferentemente en forma de pildorita/microesfera, que puede incorporarse en cápsulas de gelatina dura o de otros tipos, con excipientes adicionales o en solitario. Los excipientes típicos a añadir a una formulación de cápsula incluyen, aunque no se limitan a: cargas tales como celulosa microcristalina, polisacáridos de soja, fosfato de calcio dihidrato, sulfato de calcio, lactosa, sacarosa, sorbitol, o cualquier otra carga inerte. Además, también puede haber fluidificantes tales como dióxido de silicio pirógeno, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de calcio o cualesquiera otros materiales que otorguen buenas propiedades de flujo. También puede añadirse un lubricante si se desea, tal como polietilenglicol, leucina, behenato de glicerilo, estearato de magnesio o estearato de calcio. Las cápsulas multiparticuladas se prefieren debido a que proporcionan una mayor área de superficie, al contrario que un comprimido, lo que permite mejores perfiles de liberación y, por lo tanto, biodisponibilidad.

40 Sin embargo, las pildoritas descritas anteriormente pueden incorporarse en un comprimido, en particular mediante incorporación en una matriz de comprimido, que rápidamente dispersa las partículas después de la ingestión. Para incorporar estas partículas en dicho comprimido, debe usarse una carga/aglutinante en el proceso de formación de comprimidos que no permitirá la destrucción de las pildoritas durante el proceso de formación de comprimidos. Los materiales que son adecuados para este fin incluyen, aunque no se limitan a, celulosa microcristalina (AVICEL®), polisacárido de soja (EMCOSOY®), almidones pregelatinizados (STARCH® 1500, NATIONAL® 1551), y polietilenglicoles (CARBOWAX®). Estos materiales deben estar presentes en el intervalo de aproximadamente el 5%-75% (p/p), y preferentemente entre aproximadamente el 25%-50% (p/p).

Además, se añaden agentes disgregantes a los comprimidos para dispersar las perlas una vez que se ha ingerido el comprimido. Los disgregantes adecuados incluyen, aunque no se limitan a: carboximetilcelulosa sódica reticulada (AC-DI-SOL®), almidón glicolato sódico (EXPLOTAB®, PRIMOJEL®), y polivinilpolipirrolidona reticulada (Plasone-XL). Estos materiales deben estar presentes en el intervalo de aproximadamente el 3%-15% (p/p), con un intervalo preferido de aproximadamente el 5%-10% (p/p).

También se añaden lubricantes para asegurar una apropiada formación de comprimidos, y estos pueden incluir, aunque no se limitan a: estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, polietilenglicol, leucina, behenato de glicerilo, y aceite vegetal hidrogenado. Estos lubricantes deben estar presentes en cantidades desde aproximadamente el 0,1%-10% (p/p), con un intervalo preferido de aproximadamente el 0,3%-3,0% (p/p).

Los comprimidos se forman, por ejemplo, de la siguiente manera. Las pildoritas se introducen en un mezclador junto con AVICEL®, disgregantes y lubricante, se mezclan durante un número fijado de minutos para proporcionar una mezcla homogénea que a continuación se pone en la tolva de una prensa de comprimidos con la que se comprimen los comprimidos. La fuerza de compresión usada es adecuada para formar un comprimido; sin embargo, no es suficiente para fracturar las microsferas o los recubrimientos.

Una formulación farmacéutica para el suministro de cloruro de trospio para el tratamiento eficaz de frecuencia urinaria, tenesmo vesical, nocturia, e incontinencia con tenesmo asociada a inestabilidad del detrusor, síndrome de tenesmo vesical, y/o hiperreflexia del detrusor en un paciente ser humano que comprende una composición de liberación prolongada que proporciona una liberación prolongada después de la administración oral a dicho paciente; y un vehículo farmacéuticamente aceptable; en la que la formulación farmacéutica es suficiente para mantener un nivel eficaz de cloruro de trospio en el paciente en el transcurso de al menos 12 horas sin administración adicional de cloruro de trospio. La dosificación total de cloruro de trospio puede ser de aproximadamente 30 mg a 70 mg produciendo en un paciente ser humano una curva de concentración en plasma frente al tiempo que tiene un área bajo la curva de aproximadamente 30.000 pg/mlxh a aproximadamente 80.000 pg/mlxh. La concentración en plasma puede tener una concentración máxima de aproximadamente 1,5 ng/ml a aproximadamente 6,0 ng/ml. La concentración en plasma puede tener una concentración mínima de aproximadamente 0,5 ng/ml a aproximadamente 1,5 ng/ml. El valor de concentración máxima de dicha curva de concentración en plasma puede alcanzarse en de aproximadamente 3 a aproximadamente 24 horas después de la administración oral.

Una formulación farmacéutica para el suministro de cloruro de trospio para el tratamiento eficaz de frecuencia urinaria, tenesmo vesical, nocturia, e incontinencia con tenesmo asociada a inestabilidad del detrusor, síndrome de tenesmo vesical, y/o hiperreflexia del detrusor en un paciente ser humano que comprende una composición de liberación prolongada que proporciona una liberación retardada después de la administración oral a dicho paciente; y un vehículo farmacéuticamente aceptable; en la que la formulación farmacéutica es suficiente para mantener un nivel eficaz de cloruro de trospio en el paciente en el transcurso de al menos 12 horas sin administración adicional de cloruro de trospio. La dosificación total de cloruro de trospio puede ser de aproximadamente 30 a 70 mg produciendo en un paciente ser humano una curva de concentración en plasma frente al tiempo que tiene un área bajo la curva de aproximadamente 30.000 pg/mlxh a aproximadamente 80.000 pg/mlxh. La concentración en plasma puede tener una concentración máxima de aproximadamente 1,5 ng/ml a aproximadamente 6,0 ng/ml. La concentración en plasma puede tener una concentración mínima de aproximadamente 0,5 ng/ml a aproximadamente 1,5 ng/ml. El valor de concentración máxima de dicha curva de concentración en plasma puede alcanzarse en de aproximadamente 3 a aproximadamente 24 horas después de la administración oral.

Una formulación farmacéutica para el suministro de cloruro de trospio para el tratamiento eficaz de frecuencia urinaria, tenesmo vesical, nocturia, e incontinencia con tenesmo asociada a inestabilidad del detrusor, síndrome de tenesmo vesical, y/o hiperreflexia del detrusor en un paciente ser humano que comprende una composición de liberación prolongada que proporciona una liberación prolongada después de la administración oral a dicho paciente; una composición de liberación retardada que proporciona liberación retardada después de la administración oral a dicho paciente; y un vehículo farmacéuticamente aceptable; en la que la formulación farmacéutica es suficiente para mantener un nivel eficaz de cloruro de trospio en el paciente durante el transcurso de al menos 12 horas sin administración adicional de cloruro de trospio, y un pico de concentración en plasma del cloruro de trospio alcanzado después de la liberación de dicha composición de liberación retardada, supera el pico de concentración en plasma alcanzado previamente después de la liberación de dicha composición de liberación prolongada. La dosificación total de cloruro de trospio puede ser de aproximadamente 30 a 70 mg produciendo en un paciente ser humano una curva de concentración en plasma frente al tiempo que tiene un área bajo la curva de aproximadamente 30.000 pg/mlxh a aproximadamente 80.000 pg/mlxh. La concentración en plasma puede tener una concentración máxima de aproximadamente 1,5 ng/ml a aproximadamente 6,0 ng/ml. La concentración en plasma puede tener una concentración mínima de aproximadamente 0,5 ng/ml a aproximadamente 1,5 ng/ml. El valor de concentración máxima de dicha curva de concentración en plasma puede alcanzarse en de aproximadamente 3 a aproximadamente 24 horas después de la administración oral.

Una formulación farmacéutica de dosis única diaria de cloruro de trospio que comprende una composición de liberación prolongada combinada con una composición de liberación retardada, en la que la composición de la formulación contiene suficiente cloruro de trospio para obtener una concentración de trospio en plasma en sangre

media en un paciente ser humano es de aproximadamente 500 pg/ml a aproximadamente 800 pg/ml en de aproximadamente 1-3 horas después de la administración oral; Una concentración en plasma frente al tiempo de dicha formulación de dosis única diaria tiene un área bajo la curva de aproximadamente 30.000 pg/mlxh a aproximadamente 80.000 pg/mlxh. La concentración máxima de dicha curva de concentración en plasma es de aproximadamente 1,5 ng/ml a aproximadamente 6,0 ng/ml. El T_{max} es de aproximadamente 5 y aproximadamente 6 horas. La dosis total de cloruro de trospio es de aproximadamente 30 mg a 80 mg por dosis. La composición de liberación prolongada tiene una liberación de cloruro de trospio igual a de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 20% del contenido de dosis total en 2 horas según lo medido en un ensayo de disolución in vitro usando un aparato *USP Apparatus II* a 50 rpm en 950 ml de tampón fosfato 50 mM a un pH entre 6,8 y 7,5 a 37°C. Dicha composición de liberación prolongada combinada con una composición de liberación retardada puede estar en una única unidad o en unidades diferentes. Dicha unidad o unidades pueden ser sistemas de matriz erosionables, sistemas recubiertos, sistemas osmóticos o combinaciones de los mismos.

La invención contempla una composición farmacéutica adecuada para una administración una vez al día de cloruro de trospio que comprende una cantidad de particulados sólidos portadores de cloruro de trospio, incluyendo cada particulado una o más sustancias de control de la liberación de cloruro de trospio, de modo que la administración una vez al día de dicha composición farmacéutica proporciona niveles en sangre en equilibrio dinámico (es decir, no de dosis única sino después de al menos unas pocas dosis diarias, o comenzado aproximadamente entre aproximadamente 72 horas y aproximadamente 120 horas de dosificación de dosis única diaria continua) de trospio, que son sustancialmente equivalentes a los niveles en sangre en equilibrio dinámico de trospio conseguidos con la administración dos veces al día de los comprimidos de cloruro de trospio de liberación inmediata de 20 mg disponibles, siempre que dicho particulado portador de cloruro de trospio, sólido no pueda comprender sustancias de control de la liberación de cloruro de trospio seleccionadas exclusivamente entre sustancias de liberación inmediata.

En una realización preferida de la invención, la administración una vez al día de la composición farmacéutica de liberación controlada proporciona niveles en sangre en equilibrio dinámico de trospio que están en el intervalo de aproximadamente 0,5 ng/ml a aproximadamente 6,0 ng/ml, y preferentemente, para el nivel de dosificación correspondiente al régimen de 20 mg *bid* de cloruro de trospio, que están en el intervalo de aproximadamente 0,75 ng/ml a aproximadamente 3,0 ng/ml. Los médicos y otros expertos en la materia entenderán que la dosis de los pacientes puede ajustarse al alza o a la baja a partir de la dosificación de 20 mg de cloruro de trospio *bid* convencional, en cuyo caso las unidades de dosificación de la presente invención se ajustarían en consecuencia. El intervalo de concentración del fármaco en las formulaciones de la presente invención tiene en cuenta dichos ajustes, entendiéndose que los intervalos de fármaco preferidos corresponden aproximadamente al régimen de dosificación de 20 mg *bid* típico.

La invención también contempla proporcionar una composición farmacéutica en la que la administración una vez al día proporciona niveles de C_{max} de trospio en sangre en equilibrio dinámico que están en el intervalo de aproximadamente 2,5 ng/ml a aproximadamente 4,5 ng/ml y niveles de C_{min} de trospio que están en el intervalo de aproximadamente 0,5 ng/ml a aproximadamente 1,5 ng/ml. Además, la invención proporciona composiciones farmacéuticas en las que la administración una vez al día proporciona áreas bajo la curva en equilibrio dinámico que están en el intervalo de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 ng/mlxh, preferentemente, que están en el intervalo de aproximadamente 35 a aproximadamente 45 ng/mlxh.

En una realización particular de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas en las que la administración una vez al día proporciona valores % de F (es decir, biodisponibilidad relativa) en equilibrio dinámico que están en el intervalo de aproximadamente 80 a aproximadamente 120, preferentemente, que están en el intervalo de aproximadamente 90 a aproximadamente 110.

Por lo tanto, la invención contempla que una amplia selección de una o más sustancias de control de la liberación de cloruro de trospio se selecciona para la inclusión en los particulados portadores de cloruro de trospio sólidos, incluyendo, por ejemplo, una o más sustancias de control de la liberación de cloruro de trospio seleccionadas entre sustancias que proporcionan liberación retardada, liberación retardada, o liberación sensible al pH de cloruro de trospio.

Las realizaciones específicas, descritas con más detalle en los ejemplos, incluyen aunque no se limitan a formulaciones que se designan DR1, DR2, XR, XR1-1, XR1-2, XR1 + DR2 e IR/DR2, por nombrar unas pocas.

La invención también contempla la composición farmacéutica oral para uso en un método de tratamiento de un mamífero que padece una afección que se beneficiaría de una administración una vez al día de una cantidad eficaz de cloruro de trospio, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una formulación de dosis única diaria que comprende una cantidad eficaz de cloruro de trospio que proporciona niveles en sangre en equilibrio dinámico de trospio, que son sustancialmente equivalentes a niveles en sangre en equilibrio dinámico de trospio conseguidos con la administración dos veces al día de comprimidos de cloruro de trospio de liberación inmediata de 20 mg *bid* (o una dosis ajustada correspondiente) y que reducirá los efectos secundarios. La invención se describirá a continuación de forma particular con los siguientes ejemplos ilustrativos; sin embargo, el alcance de la presente invención no pretende estar, y no estará, limitado a las realizaciones ejemplificadas a continuación.

Esta invención proporciona perfiles que constituirían un régimen de dosificación una vez al día aceptable para cloruro de trospio. El cloruro de trospio es un compuesto altamente soluble en agua con una solubilidad de saturación de 500 mg/ml. Esta invención supera el desafío impuesto por fármacos altamente solubles en agua como ingrediente farmacéuticamente activo en preparaciones de liberación prolongada. La dosificación de dosis única diaria tiene una clara ventaja con respecto a la dosificación múltiple, aumentando, por ejemplo, las tasas de cumplimiento terapéutico del paciente. Además, la dosificación de dosis única diaria con formulaciones de liberación controlada reduce los efectos secundarios asociados con picos en la concentración en plasma, que siguen a la administración de dosis múltiples de formulaciones de liberación inmediata.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a proporción la composición farmacéutica oral para uso en métodos de tratamiento de un mamífero, preferentemente un ser humano, administrando una vez al día una composición de acuerdo con la presente invención, lo que dará niveles en sangre en equilibrio dinámico promedio de trospio de un mínimo de aproximadamente 0,5 ng/ml y un máximo de aproximadamente 6,0 ng/ml, y preferentemente entre aproximadamente 0,75 y aproximadamente 5,0 ng/ml. Cualquiera de las diversas composiciones descritas en esta solicitud puede alcanzar estos niveles en sangre, un logro que anteriormente no se creía posible. Véase el documento de Schröder, S. et al., anteriormente.

A no ser que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto en la materia a la que pertenece esta invención. En caso de conflicto, la presente memoria descriptiva, incluyendo las definiciones, prevalecerá. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solamente ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

No todos los ejemplos son ejemplos de la composición farmacéutica oral reivindicada

Ejemplos

Ejemplo 1: Pildoritas de liberación inmediata de cloruro de trospio (no están dentro del alcance de las reivindicaciones)

Se fabricaron pildoritas de liberación inmediata (IR) de cloruro de trospio recubriendo esferas de azúcar de malla 30/35 con cloruro de trospio a partir de una dispersión de recubrimiento constituida por cloruro de trospio, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC E5, un aglutinante), talco (un agente anti-pegado), y agua en un recubridor en lecho fluido Glatt's® GPCG-1. La Tabla 1 proporciona la composición de la fórmula de cápsulas IR de cloruro de trospio, así como composiciones de liberación modificada, y la Tabla 2 muestra la composición de las pildoritas. La dispersión de recubrimiento del fármaco se prepara disolviendo la HPMC E5 en agua, disolviendo el cloruro de trospio en su interior, a continuación dispersando el talco, y agitando durante 20 minutos. La dispersión resultante se agitó durante todo el proceso de recubrimiento para impedir la sedimentación de los componentes de recubrimiento. Los parámetros de recubrimiento para Glatt's® GPCG-1 se dan en la Tabla 3. Las pildoritas generadas contenían aproximadamente el 20% p/p de cloruro de trospio.

El procedimiento seguido para determinar los perfiles de disolución fue:

Figura 1: Aparato *USP Apparatus II*, 50 rpm. Medio: 950 ml HCl 0,1 N, pH 1,1

Figura 2: Aparato *USP Apparatus II*, 50 rpm. Medio: 950 ml tampón fosfato 50 mM, pH 7,5

Figura 3: Aparato *USP Apparatus II*, 50 rpm. Medio: 750 ml HCl 0,1 N pH 1,1 durante las 2 primeras horas y a continuación medio ajustado a pH 6,8 a las 2 horas usando tampón fosfato (volumen total de medio = 950 ml)

Figure 4: Aparato *USP Apparatus II*, 50 rpm. Medio: 950 ml de tampón fosfato 50 mM, pH 7,5

Figura 5: Aparato *USP Apparatus II*, 50 rpm. Medio: 950 ml de tampón fosfato 50 mM, pH 7,5

Figura 6: Aparato *USP Apparatus II*, 50 rpm. Medio: 750 ml de HCl 0,1 N pH 1,1 durante las 2 primeras horas y a continuación medio ajustado a pH 6,8 a las 2 horas usando tampón fosfato (volumen total de medio = 950 ml)

Figura 7 Aparato *USP Apparatus II*, 50 rpm. Medio: 750 ml de HCl 0,1 N pH 1,1 durante las 2 primeras horas y a continuación medio ajustado a pH 7,5 a las 2 horas usando tampón fosfato (volumen total de medio = 950 ml)

Figura 8: Aparato *USP Apparatus II*, 50 rpm. Medio: 750 ml de HCl 0,1 N pH 1,1 durante las 2 primeras horas y a continuación medio ajustado a pH 7,5 a las 2 horas usando tampón fosfato (volumen total de medio = 950 ml)

La figura 1 muestra los perfiles de disolución para las pildoritas de cloruro de trospio de liberación inmediata en HCl 0,1 N, pH 1,1. Los perfiles muestran una liberación mayor de aproximadamente el 90% en aproximadamente 15 minutos.

La figura 2 muestra los perfiles de disolución para las pildoritas de cloruro de trospio de liberación prolongada en tampón fosfato, pH 6,8. Los perfiles muestran una liberación entre aproximadamente el 25% y aproximadamente el

80% en aproximadamente 4 horas, entre aproximadamente el 50% y aproximadamente el 95% en aproximadamente 8 horas, entre aproximadamente el 70% y aproximadamente el 98% en aproximadamente 12 horas y entre aproximadamente el 90% y aproximadamente el 100% en 24 horas.

5 La figura 3 muestra los perfiles de disolución para las pildoritas de cloruro de trospio de liberación retardada en HCl 0,1 N y tampón fosfato, pH 6,8. Los perfiles muestran una liberación por debajo del 1% en medio ácido y una liberación mayor de aproximadamente el 90% en aproximadamente 15 minutos después de cambiar el pH

10 La figura 4 muestra los perfiles de disolución medios para las pildoritas de cloruro de trospio de 50 mg de liberación prolongada en tampón fosfato, pH 6,8. Los perfiles muestran una liberación de menos del 10% en aproximadamente 2 horas, entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 30% en aproximadamente 4 horas, entre aproximadamente el 50% y aproximadamente el 60% en aproximadamente 8 horas, entre aproximadamente el 70% y aproximadamente el 80% en aproximadamente 12 horas y entre aproximadamente el 90% y aproximadamente el 100% en 24 horas.

15 La figura 5 muestra los perfiles de disolución medios para las pildoritas de cloruro de trospio de 40 mg de liberación prolongada en tampón fosfato, pH 6,8. Los perfiles muestran una liberación de menos del 10% en aproximadamente 2 horas, entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 30% en aproximadamente 2 horas, entre aproximadamente el 40% y aproximadamente el 60% en aproximadamente 4 horas, entre aproximadamente el 80% y aproximadamente el 90% en aproximadamente 8 horas y entre aproximadamente el 90% y aproximadamente el 100% en 12 horas.

20 La figura 6 muestra el perfil de disolución medio para pildoritas de cloruro de trospio de 35 mg de liberación retardada en HCl 0,1 N y tampón fosfato, pH 6,8. Los perfiles muestran una liberación por debajo del 1% en medio ácido y una liberación mayor de aproximadamente el 40% en aproximadamente 15 minutos después de cambiar el pH, mayor del 80% en 30 minutos después de cambiar el pH y mayor del 90% en la hora después de cambiar el pH.

25 La figura 7 muestra el perfil de disolución medio para pildoritas de cloruro de trospio de 35 mg de liberación retardada en HCl 0,1 N y tampón fosfato, pH 6,8. Los perfiles muestran una liberación por debajo del 1% en medio ácido y una liberación mayor de aproximadamente el 30% en aproximadamente 30 minutos después de cambiar el pH, mayor del 60% de liberación en aproximadamente 60 minutos después de cambiar el pH y mayor del 80% de liberación en la hora después de cambiar el pH y mayor del 90% de liberación en aproximadamente las 4 horas después de cambiar el pH.

30 La figura 8 muestra el perfil de disolución medio para pildoritas de cloruro de trospio de 60 mg de liberación prolongada/liberación retardada en HCl 0,1 N y tampón fosfato, pH 6,8. Los perfiles muestran una liberación entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 20% durante las dos primeras horas en medio ácido, y una liberación entre el 30% y el 40% en aproximadamente 30 minutos después de cambiar el pH, entre el 60% y el 70% de liberación en aproximadamente 1 hora después de cambiar el pH, entre el 60% y el 80% de liberación en aproximadamente 2 horas después de cambiar el pH, entre el 70% y el 80% de liberación en aproximadamente 4 horas después de cambiar el pH, entre el 80% y el 90% de liberación en aproximadamente 6 horas después de cambiar el pH y más del 90% de liberación después de un periodo de aproximadamente 8 horas después de cambiar el pH.

35

Todos los perfiles de disolución se generan a 37°C.

Tabla 1a. Composición en porcentaje en peso de formas de dosificación de cloruro de trospio

| Componentes | IR | | DR1 | | DR2 | | XR1 | |
|--|--------------------------|-------|--------------------------|-------|--------------------------|-------|--------------------------|-------|
| | Cantidad por unidad (mg) | % | Cantidad por unidad (mg) | % | Cantidad por unidad (mg) | % | Cantidad por unidad (mg) | % |
| Cloruro de trospio | 40 | 13,64 | 40 | 9,13 | 40 | 9,23 | 40 | 11,97 |
| Esferas de azúcar NF | 152 | 51,84 | 152,1 | 34,71 | 152 | 35,07 | 152 | 45,48 |
| Hidroxipropilmetilcelulosa USP (Methocel® E5 Premium LV) | 2 | 0,68 | 2 | 0,46 | 2 | 0,46 | 2 | 0,6 |
| Eudragit® L30D-55 | N/A | N/A | 110,4 | 25,19 | N/A | N/A | N/A | N/A |
| Eudragit® FS30D | N/A | N/A | N/A | N/A | 100 | 23,07 | N/A | N/A |

ES 2 359 375 T3

| | | | | | | | | |
|--|--------------|------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|------------|
| Citrato de trietilo, NF | N/A | N/A | 16,6 | 3,79 | 5,6 | 1,29 | N/A | N/A |
| Opadry® Blanco, YS-1-7003 | 4 | 1,36 | 10,9 | 2,49 | 10,8 | 2,49 | 8,8 | 2,63 |
| Talco, USP | 2 | 0,68 | 13 | 2,97 | 29,8 | 6,88 | 2 | 0,6 |
| Dispersión de recubrimiento a base de etilcelulosa (Surelease® Transparente) | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | 36,2 | 10,83 |
| Cápsulas de gelatina dura #0, Blancas Opacas | 93,2 | 31,79 | 93,2 | 21,27 | 93,2 | 21,50 | 93,2 | 27,89 |
| Total | 293,2 | 100 | 438,2 | 100 | 433,4 | 100 | 334,2 | 100 |

Tabla 1b. Composición en porcentaje en peso de formas de dosificación de cloruro de trospio

| Componente | Cápsulas de 35 mg DR1 | | Cápsulas de 40 mg XR1-1 | | Cápsulas de 50 mg XR1-2 | | Cápsulas de 60 mg XR1:DR2 | |
|--|--------------------------|------------|--------------------------|------------|--------------------------|------------|---------------------------|------------|
| | Cantidad por unidad (mg) | % | Cantidad por unidad (mg) | % | Cantidad por unidad (mg) | % | Cantidad por unidad (mg) | % |
| Cloruro de trospio | 35 | 9,13 | 40 | 11,07 | 50 | 11,17 | 60 | 11,09 |
| Esferas de azúcar NF | 133 | 34,71 | 152 | 42,06 | 190 | 42,46 | 228 | 42,16 |
| Hidroxipropilmetilcelulosa USP (Methocel® E5 Premium LV) | 1,8 | 0,46 | 2 | 0,55 | 2,5 | 0,56 | 3 | 0,55 |
| Eudragit® L30D-55 | 96,5 | 25,19 | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A |
| Eudragit® FS30D | | | N/A | N/A | N/A | N/A | 75 | 13,87 |
| Citrato de trietilo, NF | 14,5 | 3,79 | N/A | N/A | N/A | N/A | 4,2 | 0,78 |
| Opadry® Blanco, YS-1-7003 | 9,5 | 2,49 | 9,1 | 2,52 | 11,9 | 2,66 | 14,7 | 2,72 |
| Talco, USP | 11,4 | 2,97 | 2 | 0,55 | 2,5 | 0,56 | 23,8 | 4,4 |
| Dispersión de recubrimiento a base de etilcelulosa (Surelease® Transparente) | N/A | N/A | 51,3 | 14,19 | 85,6 | 19,13 | 27,1 | 5,01 |
| Cápsulas de gelatina dura #0, Blancas Opacas | 105 | 21,27 | 105 | 29,05 | 105 | 23,46 | 105 | 19,42 |
| Total | 406,7 | 100 | 361,4 | 100 | 433,4 | 100 | 540,8 | 100 |

Tabla 2. Composición en porcentaje en peso de pildoritas de cloruro de tropsio

| | IR | DR1 | DR2 | XR1 |
|---|------------|------------|------------|------------|
| Componentes | % | % | % | % |
| Cloruro de tropsio | 20 | 11,59 | 11,76 | 16,6 |
| Esferas de azúcar NF | 76 | 44,09 | 44,68 | 63,08 |
| Hidroxipropilmetilcelulosa USP (Methocel® E5 Premium LV) | 1 | 0,58 | 0,59 | 0,83 |
| Eudragit® L30D-55 | N/A | 32 | N/A | N/A |
| Eudragit® FS30D | N/A | N/A | 29,39 | N/A |
| Citrato de trietilo, NF | N/A | 4,81 | 1,65 | N/A |
| Opadry® Blanco, YS-1-7003 | 2 | 3,16 | 3,17 | 3,66 |
| Talco, USP | 1 | 3,77 | 8,76 | 0,83 |
| Dispersión de recubrimiento a base de etilcelulosa (Surelease Transparente) | N/A | N/A | N/A | 17 |
| Total | 100 | 100 | 100 | 100 |

Tabla 3. Parámetros del proceso de recubrimiento

| Parámetro | GPCG-1 |
|---|--------|
| Temperatura del aire en la entrada (°C) | 50-55 |
| Temperatura del producto (°C) | 40-42 |
| Aire de atomización (bares) | 1,5 |
| Velocidad de pulverización (g/min) | 8-12 |

5

Ejemplo 2: Pildoritas de liberación prolongada de cloruro de tropsio

La composición de cápsulas llenas de pildoritas XR de cloruro de tropsio se proporciona en la Tabla 1. Las pildoritas XR de cloruro de tropsio se fabricaron recubriendo pildoritas de liberación inmediata de cloruro de tropsio con una dispersión de recubrimiento Surelease® Transparente usando un recubridor en lecho fluido Glatt®. La Surelease® Transparente es una dispersión acuosa al 25% p/p suministrada por Colorcon (West Point, PA). La dispersión de recubrimiento de Surelease® Transparente se preparó añadiendo agua a Surelease® Transparente y mezclando durante 20 minutos hasta alcanzar una dispersión al 20% p/p de Surelease® Transparente. Esta dispersión al 20% p/p de Surelease® Transparente se usó para el recubrimiento. La dispersión resultante se agitó durante todo el proceso de recubrimiento para impedir la sedimentación de componentes de recubrimiento. Se examinaron diversos niveles de recubrimiento de Surelease® Transparente con el objetivo de conseguir pildoritas de liberación prolongada con diferentes grados de retardo en la disolución del recubrimiento, que se muestran en la Tabla 4. La figura 2 muestra los perfiles de disolución para pildoritas de tropsio recubiertas de etilcelulosa.

10

15

Tabla 4. Composición de pildoritas de liberación prolongada de cloruro de trospio

| Material | Surelease al 15% p/p | Surelease al 20% p/p | Surelease al 22,5% p/p | Surelease al 25% p/p | Surelease al 27,5% p/p | Surelease al 30% p/p |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|----------------------|------------------------|----------------------|
| Cloruro de trospio | 16,6 | 16,0 | 15,5 | 15,0 | 14,5 | 14,0 |
| Methocel E5 (HPMC) | 0,83 | 0,8 | 0,78 | 0,75 | 0,73 | 0,7 |
| Esferas de azúcar NF malla 30/35 | 63,08 | 60,8 | 58,9 | 57,0 | 55,1 | 53,2 |
| Altalc 300V (Talco USP) | 0,83 | 0,8 | 0,78 | 0,75 | 0,73 | 0,7 |
| Surelease Transparente E-7-19010 | 15 | 20,0 | 22,5 | 25,0 | 27,5 | 30 |
| Opadry Blanco YS-1-7003 | 3,66 | 1,6 | 1,55 | 1,5 | 1,45 | 1,4 |

Ejemplo 3: Pildoritas de liberación retardada de cloruro de trospio

5 La composición de cápsulas llenas de pildoritas DR de cloruro de trospio se proporciona en la Tabla 1. La Tabla 2
proporciona la composición de pildoritas de liberación retardada. Se recubrieron pildoritas de liberación inmediata de
cloruro de trospio con Eudragit® L30D55 a partir de una dispersión de recubrimiento constituida por Eudragit®
L30D55, citrato de trietilo (un plastificante), talco (un agente anti-pegado), y agua usando un recubridor en lecho
fluidido Glatt®. El Eudragit® L30D55 es una dispersión acuosa al 30% p/p suministrada por Rohm America
(Piscataway, NJ). La dispersión de recubrimiento de Eudragit® L30D55 se preparó dispersando talco en agua y
mezclando durante al menos 20 minutos. La dispersión de Eudragit® L30D55 se tamizó a través de un tamiz de
malla 80. Se añadió citrato de trietilo a la dispersión de Eudragit® L30D55 y se mezcló durante al menos 30 minutos.
La dispersión de talco se vertió lentamente a continuación en la dispersión de Eudragit® L30D55/TEC y se mezcló
durante al menos 30 minutos. La dispersión resultante (una dispersión acuosa al 11,7% p/p de Eudragit® L30D55) se
filtró a través de un tamiz de malla 80 y se agitó durante todo el proceso de recubrimiento para impedir la
sedimentación de componentes de recubrimiento. Se examinaron diversos niveles de recubrimiento de Eudragit®
L30D55 con el objetivo de conseguir un recubrimiento resistente al ácido. La figura 3 muestra los perfiles de
disolución para pildoritas de liberación retardada de cloruro de trospio.

Ejemplo 4 - Combinación de XR/DR

20 Se prepararon pildoritas de liberación prolongada como en el **Ejemplo 2**, con un recubrimiento del 15% p/p de
SURELEASE®. Las pildoritas de liberación retardada se fabricaron recubriendo pildoritas de liberación inmediata
con Eudragit FS30D, de manera similar al **Ejemplo 3**. El Eudragit® FS30D es una dispersión acuosa al 30%
suministrada por Rohm America (Piscataway, NJ). La dispersión de recubrimiento de Eudragit® FS30D es Eudragit®
FS30D al 18% p/p. Las pildoritas con recubrimiento entérico se combinan con pildoritas de liberación prolongada en
la proporción de pildoritas XR con respecto a pildoritas DR de 1:1, para conseguir una dosis total de cloruro de
trospio de 60 mg.

Ejemplo 5. Liberación retardada de cloruro de trospio a una concentración de 35 mg

Pildoritas de liberación retardada fabricadas recubriendo pildoritas de liberación inmediata con Eudragit® L30D55
como se ha descrito en el **Ejemplo 3** se cargaron en cápsulas a un peso de llenado que proporciona 35 mg de
cloruro de trospio en la cápsula de dosificación unitaria.

Ejemplo 6 - Estudios farmacocinéticos en ser humano con dosis única

30 Se realizó un ensayo en ser humano de cuatro formulaciones de liberación controlada. El estudio comparaba cuatro
unidades de dosificación de liberación controlada descritas en los ejemplos anteriores (DR1 40 mg, DR2 40 mg, XR

40 mg y una mezcla de 20 mg IR:120 mg DR2) con una cápsula IR de 40 mg administrada como dosis única diaria y el comprimido IR de 20 mg (Spasmo-Lyt®, Madaus), que se administró dos veces al día a intervalos de 12 horas.

5 La figura 4 muestra los perfiles farmacocinéticos de las cuatro composiciones de liberación controlada de dosis única diaria frente a los dos productos de liberación inmediata. La figura 5 muestra los mismos datos con la formulación D eliminada para facilitar la comparación. Estos datos demuestran que la DR1, XR1 y la combinación de IR/DR2 produjeron perfiles y parámetros farmacocinéticos que son similares al producto IR dos veces al día comercial (figuras 4 y 5).

10 La Tabla 5 presenta datos de dosis única en áreas bajo la curva (AUC) en periodos de tiempo dados (0-24 horas y 0-72 horas) para producto de liberación inmediata (20 mg *bid*) y productos de liberación controlada (40 mg DR1, 40 mg XR1 y combinación de 20 mg/120 mg de IR/DR2), incluyendo % de F, que es una medida de bioequivalencia. Puede apreciarse que al menos los productos de liberación controlada DR1 y XR proporcionan datos de AUC, que son comparables a los obtenidos con cloruro de trospio de liberación inmediata de 20 mg administrado dos veces al día.

Tabla 5. Datos de dosis única para diversas formulaciones de cloruro de trospio

| Dosis única | | | |
|------------------|--------------------|--------------------|--------|
| Formulación | AUC 0-24 (pg.h/ml) | AUC 0-72 (pg.h/ml) | % de F |
| 20 mg <i>bid</i> | 23820 | 39831 | 100 |
| 40 mg DR1 | 23782 | 35589 | 89 |
| 40 mg XR | 24271 | 36098 | 91 |
| 20/120 mg IR/DR2 | 33244 | 52905 | 38 |

15

Ejemplo 7 - Estudios farmacocinéticos en ser humano en equilibrio dinámico

Se realizó un segundo ensayo en ser humano comparando cuatro formulaciones de liberación controlada descritas en la Tabla 1b con un comprimido IR de 20 mg (Spasmo-Lyt®, Madaus), que se administró dos veces al día a intervalos de 12 horas.

20 La Tabla 6 presenta datos de equilibrio dinámico en AUC (durante un periodo de tiempo de 72 horas), C_{max}, C_{min}, y % de F obtenidos de la administración de las diversas formulaciones de cloruro de trospio descritas en el párrafo anterior.

Tabla 6. Datos de equilibrio dinámico para diversas formulaciones de cloruro de trospio

| | A | B | C | D | E Conc |
|---|------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------|---------------------|
| Tiempo | 35 mg DR1 | 40 mg XR1-1 | 50 mg XR1-2 | 30 mg XR1: 30 mg DR2 | 20 mg IR BID |
| Tmax (h) | 5,39 | 5,38 | 5,38 | 5,95 | 5,3 |
| Cmax (pg/ml) | 3164,9 | 2819,8 | 1908,7 | 2398,2 | 2978,9 |
| AUCúltima (hxpg/ml) | 55025,5 | 44972,1 | 42419,8 | 52060 | 67068,7 |
| AUCINF_obs (hxpg/ml) | 64076,8 | 53637,4 | 62784,5 | 63931,2 | 74294,4 |
| Biodisponibilidad relativa (normalizada) | 94% | 67% | 51% | 52% | 100% |

25 **Ejemplo 8 - Administración enteral de una composición farmacéutica de cloruro de trospio**

Una formulación de liberación retardada, de acuerdo con el método de la invención, se prepara usando una sal de trospio, tal como fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro, usando un recubrimiento de liberación retardada, que libera trospio a un pH de aproximadamente 7,0. Por ejemplo, una capa de control de la liberación de EUDRAGIT apropiada

5 se selecciona de modo que el ingrediente activo se libere a pH aproximadamente neutro, que coincide sustancialmente con el pH del tracto GI inferior (por ejemplo, intestino grueso, colon o ambos). Otras capas de control de la liberación también pueden seleccionarse con el objetivo de proporcionar una composición farmacéutica que comprende trospio como al menos un ingrediente activo, que libera trospio en secciones del tracto GI que anteriormente se pensaba que no desempeñaban un papel en el suministro/absorción de cantidades significativas de trospio. Véase, por ejemplo, el documento Schröder, S. et al., en *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, Vol. 42 - Nº 10/2004 (543-549).

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oral que contiene trospio, que a una dosificación de dosis única diaria dará niveles en sangre en equilibrio dinámico de trospio de un mínimo (C_{min}) de 0,5 ng/ml y un máximo (C_{max}) de 6,0 ng/ml, dicha composición es una combinación de un componente de cloruro de trospio XR y un componente de cloruro de trospio DR, en la que el componente de cloruro de trospio XR proporciona entre 10 mg y 40 mg de cloruro de trospio y en la que el componente de cloruro de trospio DR proporciona entre 10 mg y 40 mg de cloruro de trospio.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que los niveles en sangre en equilibrio dinámico están entre 1,0 ng/ml y 5,0 ng/ml.
3. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho componente XR comprende al menos un polímero de control de la liberación seleccionado entre Eudragit® RL, Eudragit® RS, dispersiones acuosas de etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo y combinaciones de los mismos.
4. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho componente DR comprende al menos un polímero entérico seleccionado entre acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato trimelitato de celulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato hexahidroftalato de celulosa, propionato ftalato de celulosa, copolímero de ácido metilmetacrílico y metacrilato de metilo, copolímero de acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico, copolímero de éter metilvinílico y anhídrido maleico, copolímero de metacrilato de etilo-metacrilato de metilo-etilacrilato de clorotrimetilamonio, zeína, shellac y colofonia copal, carboximetiletilcelulosa, ácido metacrílico/ésteres metílicos de ácido metacrílico copolimerizados.
5. La composición de la reivindicación 1, en la que el componente XR contiene entre 20 y 40 mg de cloruro de trospio, y el componente DR contiene entre 20 mg y 40 mg de cloruro de trospio.
6. La composición de la reivindicación 5, en la que el componente XR contiene 30 mg de cloruro de trospio y el componente DR contiene 30 mg de cloruro de trospio.
7. La composición de la reivindicación 1, en una forma de dosificación seleccionada entre un gránulo, comprimido, pildorita, polvo, sobrecito, cápsula, gel, dispersión, solución o suspensión.
8. La composición de la reivindicación 7, en la que la forma de dosificación comprende pildoritas contenidas dentro de una cápsula.
9. La composición de la reivindicación 7, en la que la forma de dosificación comprende pildoritas que están comprimidas en un comprimido.
10. La composición de la reivindicación 5-6, que es un comprimido en capas, en el que cada capa contiene uno de los componentes.
11. La composición de la reivindicación 1, en la que el componente DR son pildoritas recubiertas con Eudragit® L30D-55, que se disuelve a pH 5,5-6,0.
12. La composición de la reivindicación 1, en la que al menos una parte de dicho cloruro de trospio está contenido en una formulación de liberación retardada, que libera cloruro de trospio en el intestino grueso, el colon o en ambos.
13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, para su uso en un método de administración enteral.
14. La composición de la reivindicación 1, en la que el componente DR son pildoritas recubiertas con Eudragit FS 30D, que se disuelve a pH 7,0.

Figura 1
Disolución de pildoritas de liberación inmediata de cloruro de tropio en medio HCl 0,1 N (pH 1,1)

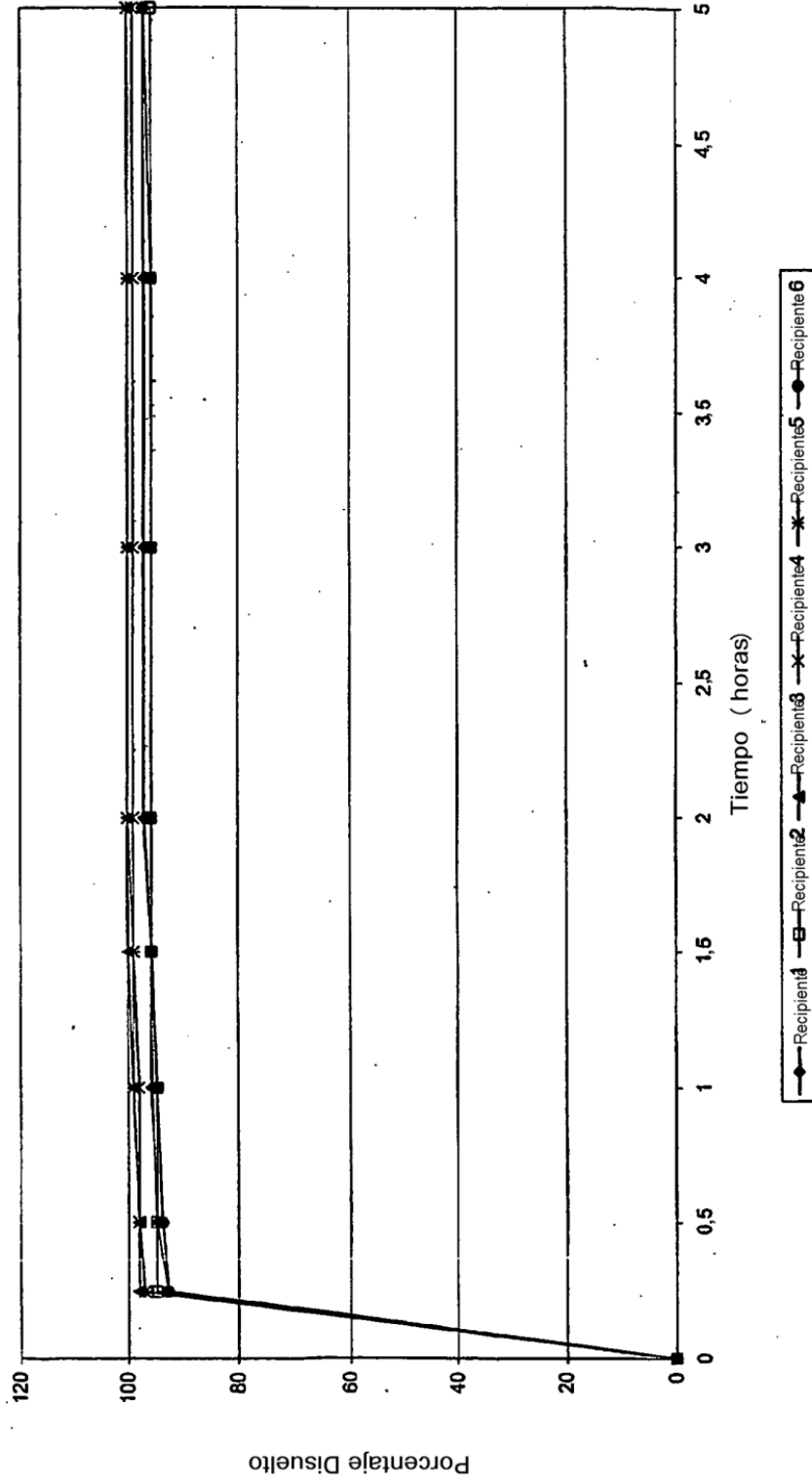


Figura 2
Perfiles de disolución para pildoritas de liberación prolongada de cloruro de tropsio que tienen diversos grosores de recubrimiento.

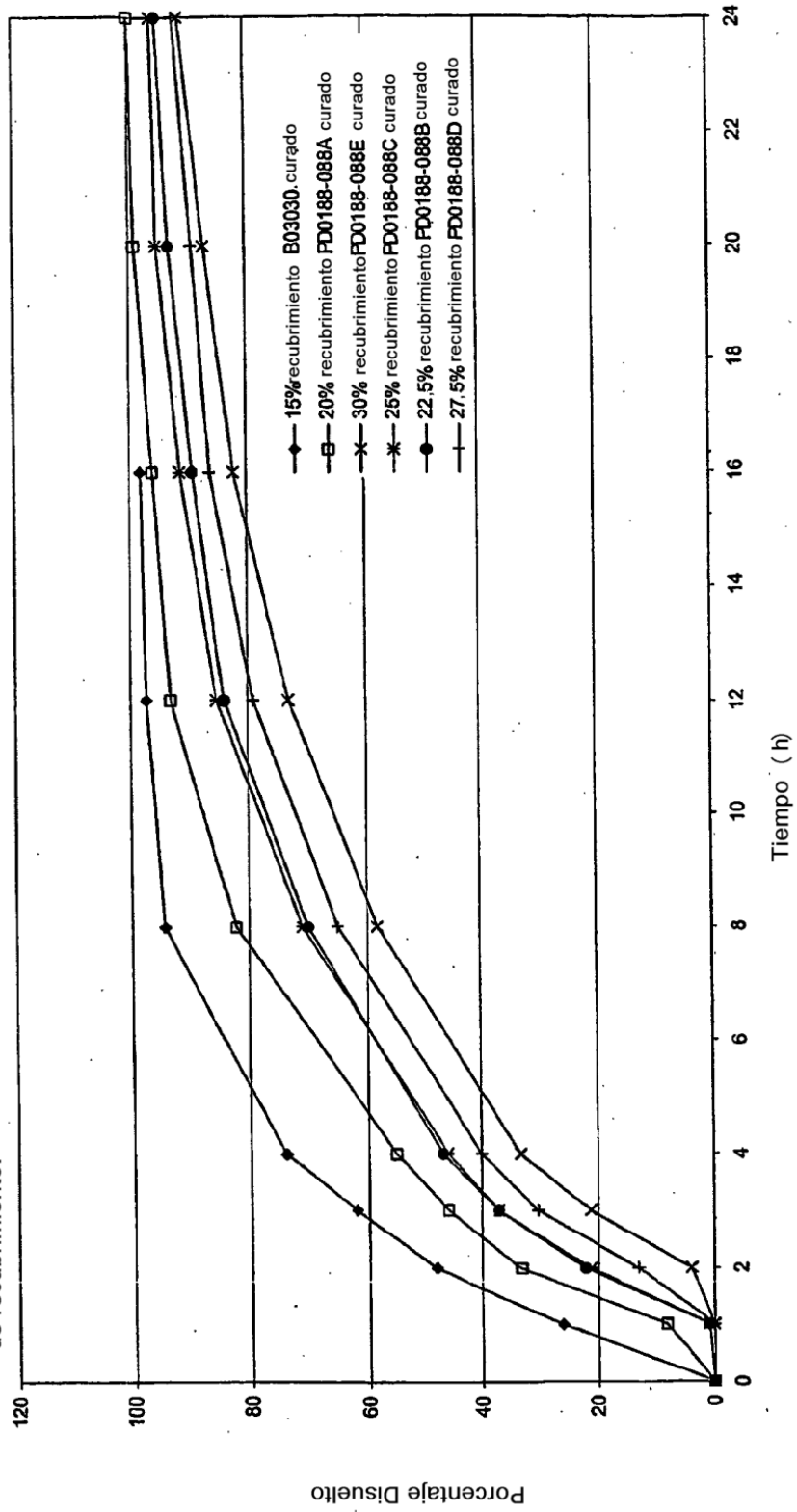


Figura 3.
Perfiles de disolución para pildoritas de liberación retardada de cloruro de tropio (Eudragit L30D55)

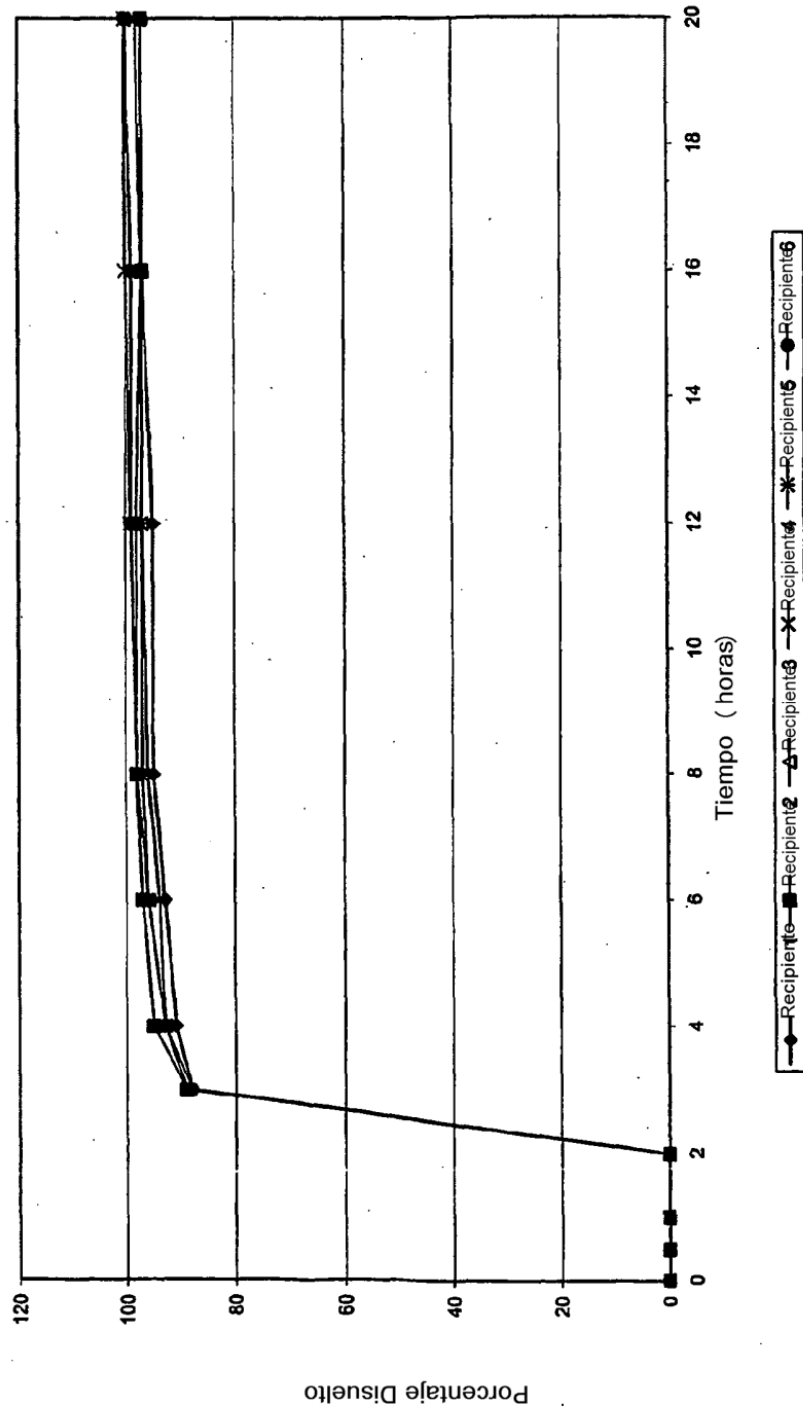


Figura 4

Perfil de disolución medio para 40 mg XR1-1

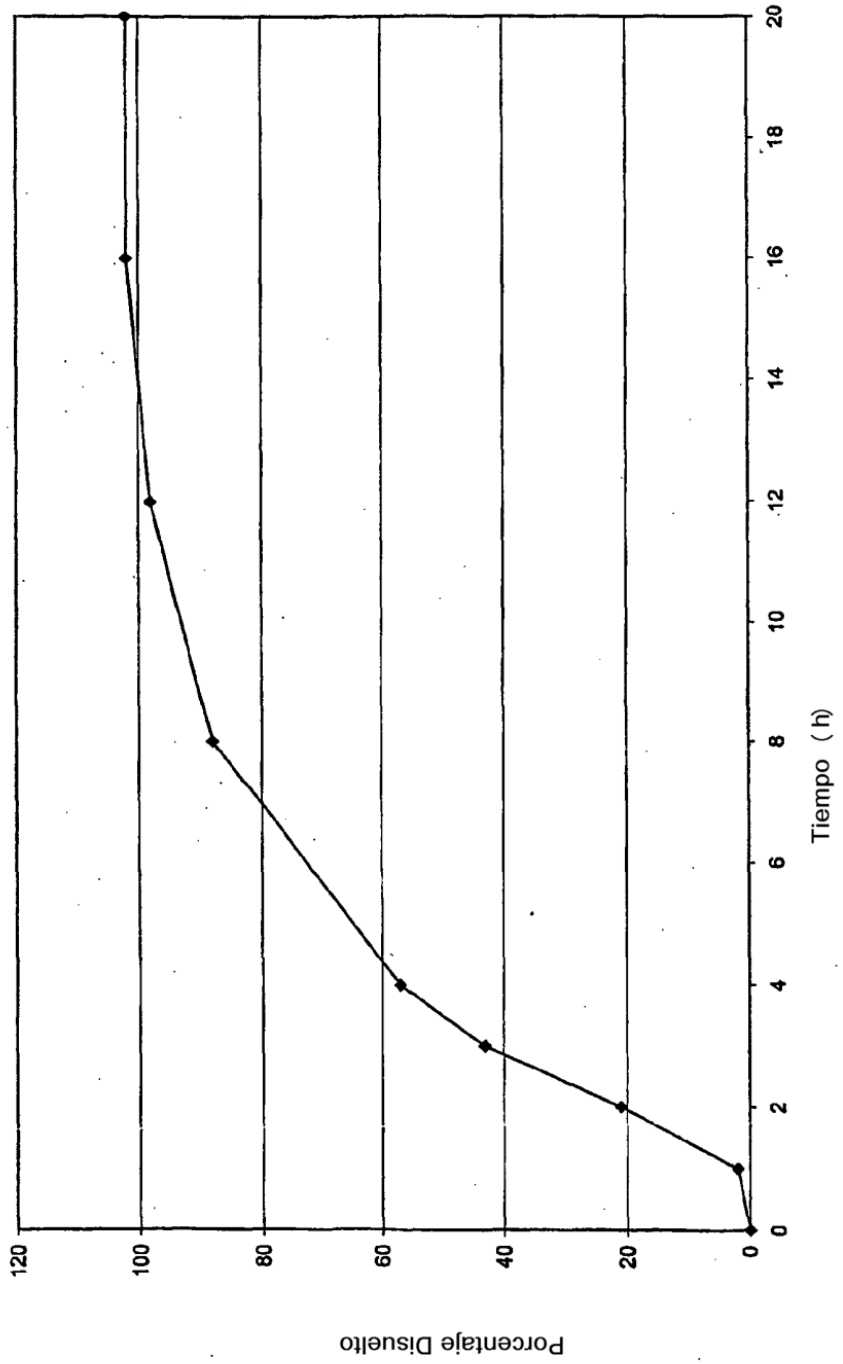
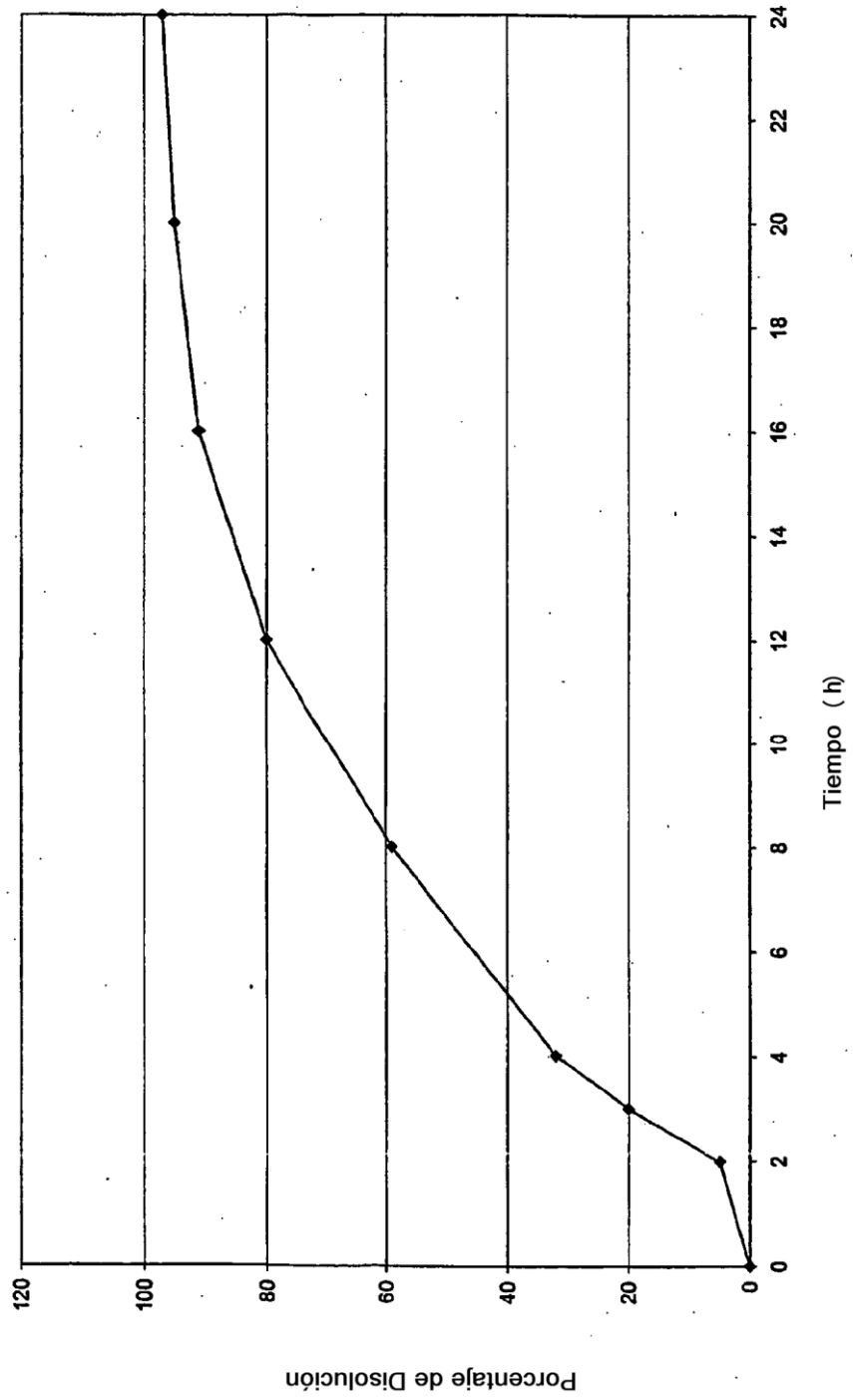


Figura 5

Perfil de disolución medio para 50 mg XR1-2



Perfil de disolución medio para 35 mg DR1

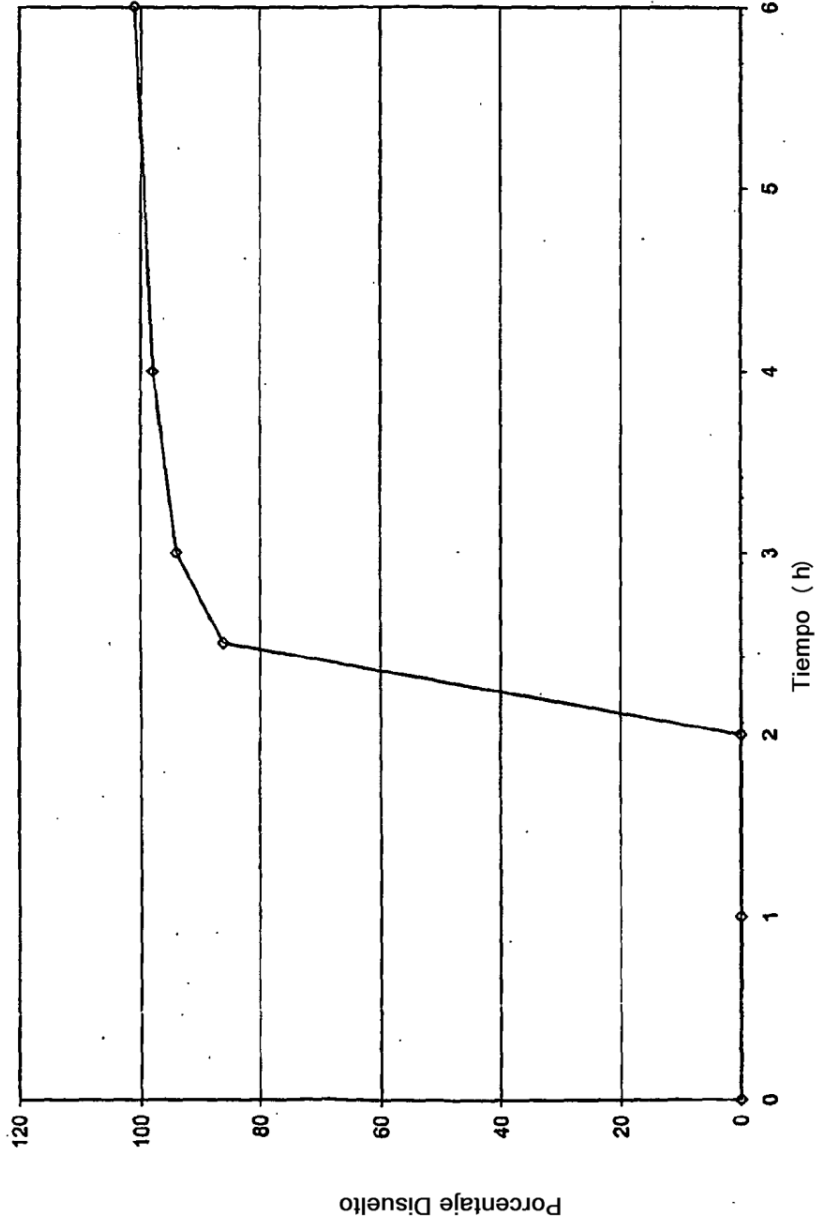
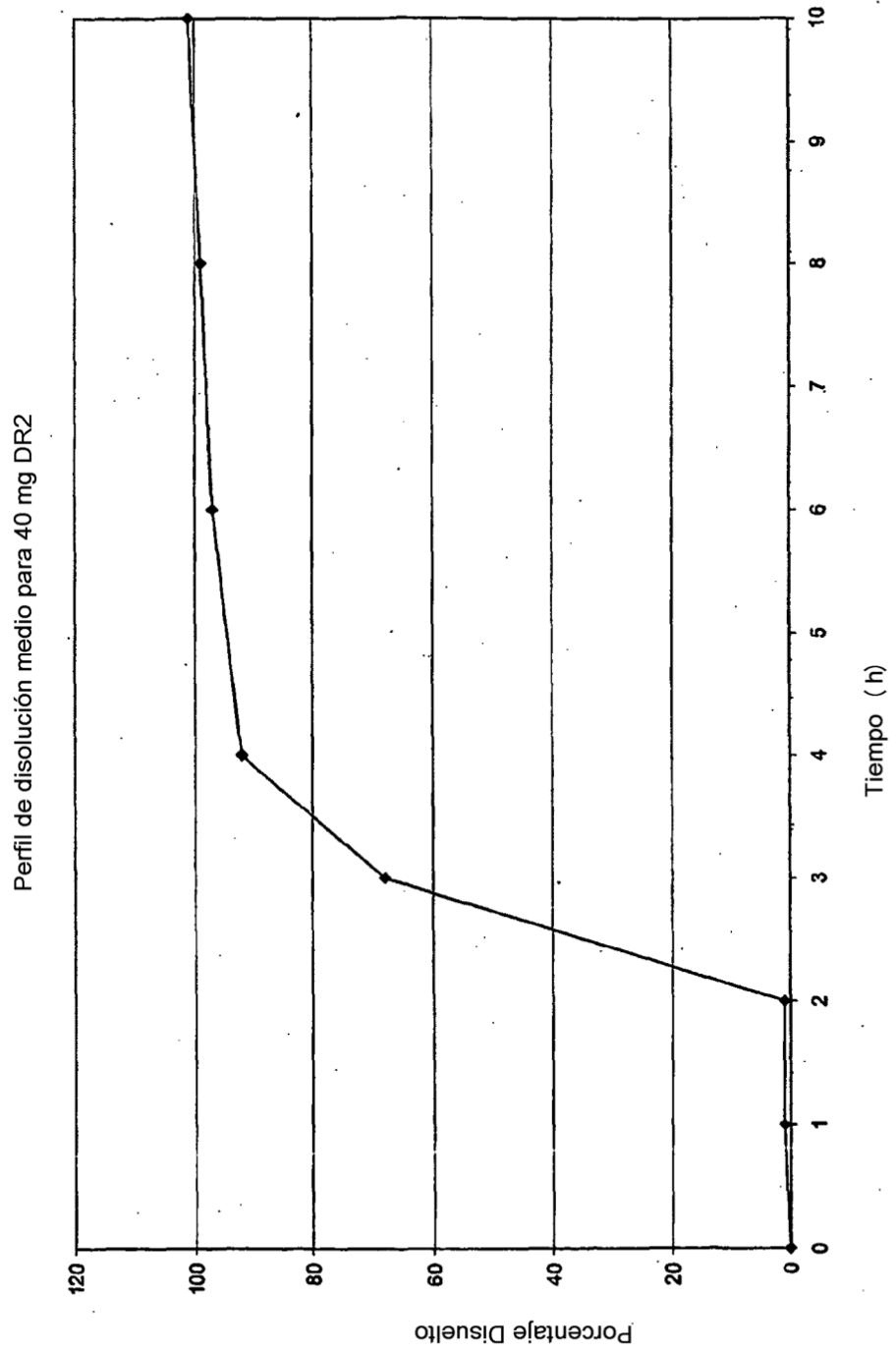


Figura 6

Figura 7



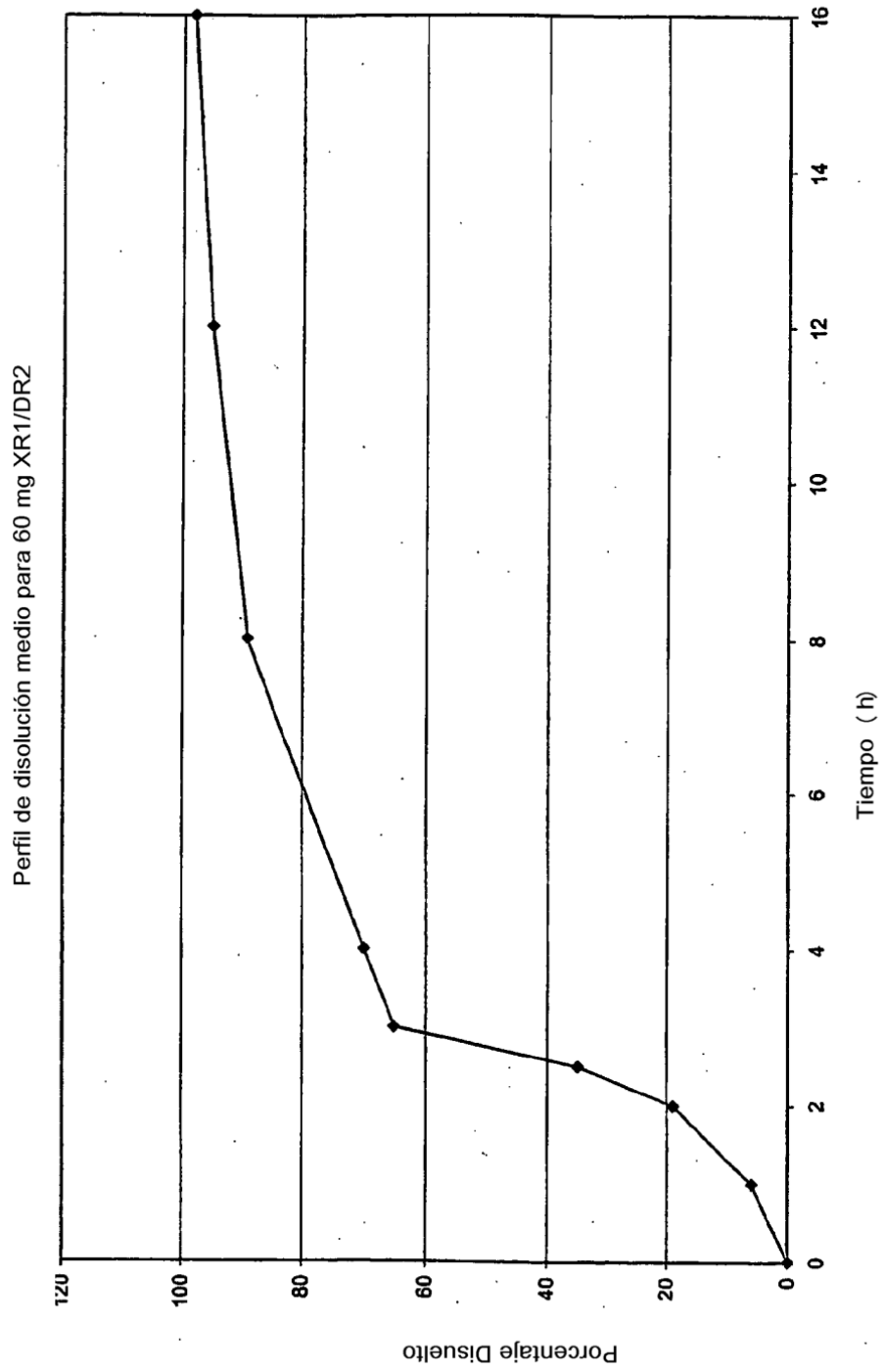


Figura 8

Figura 9

Estudio Farmacocinético en ser humano de cloruro de tropio (IP631-009)

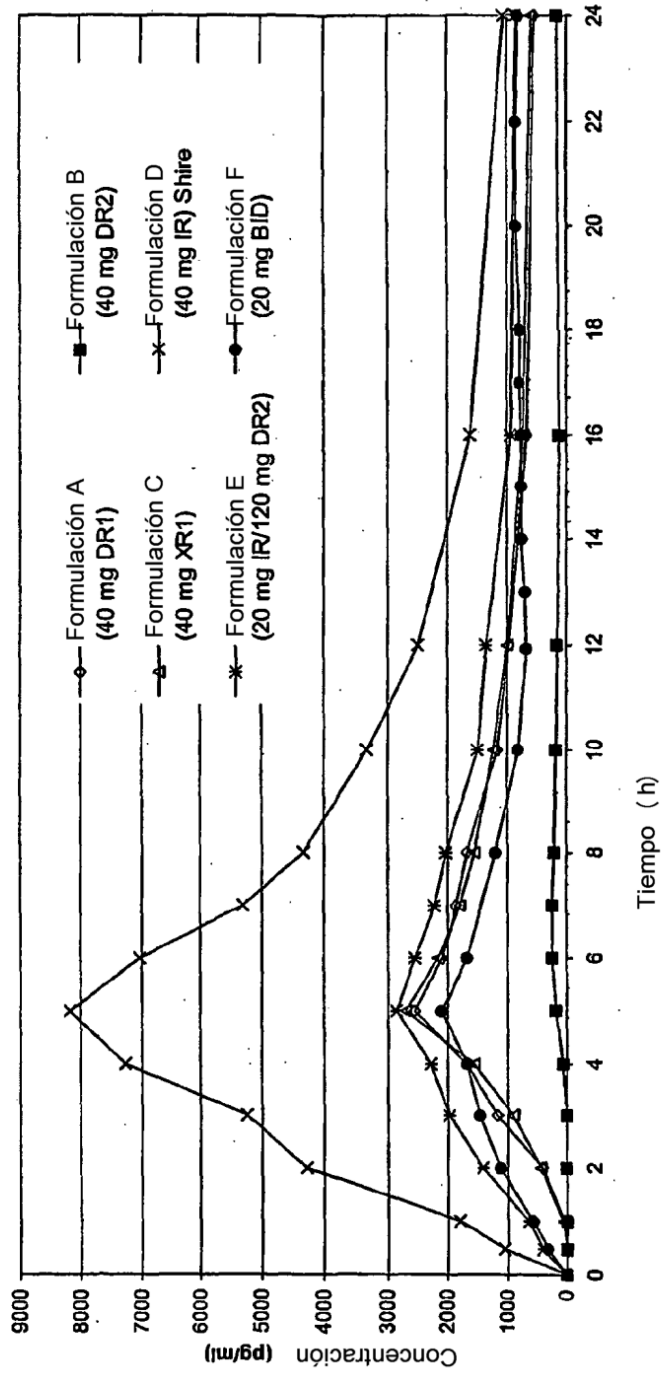


Figura 10

Estudio farmacocinético en ser humano de cloruro de tropisio (IP631-009)

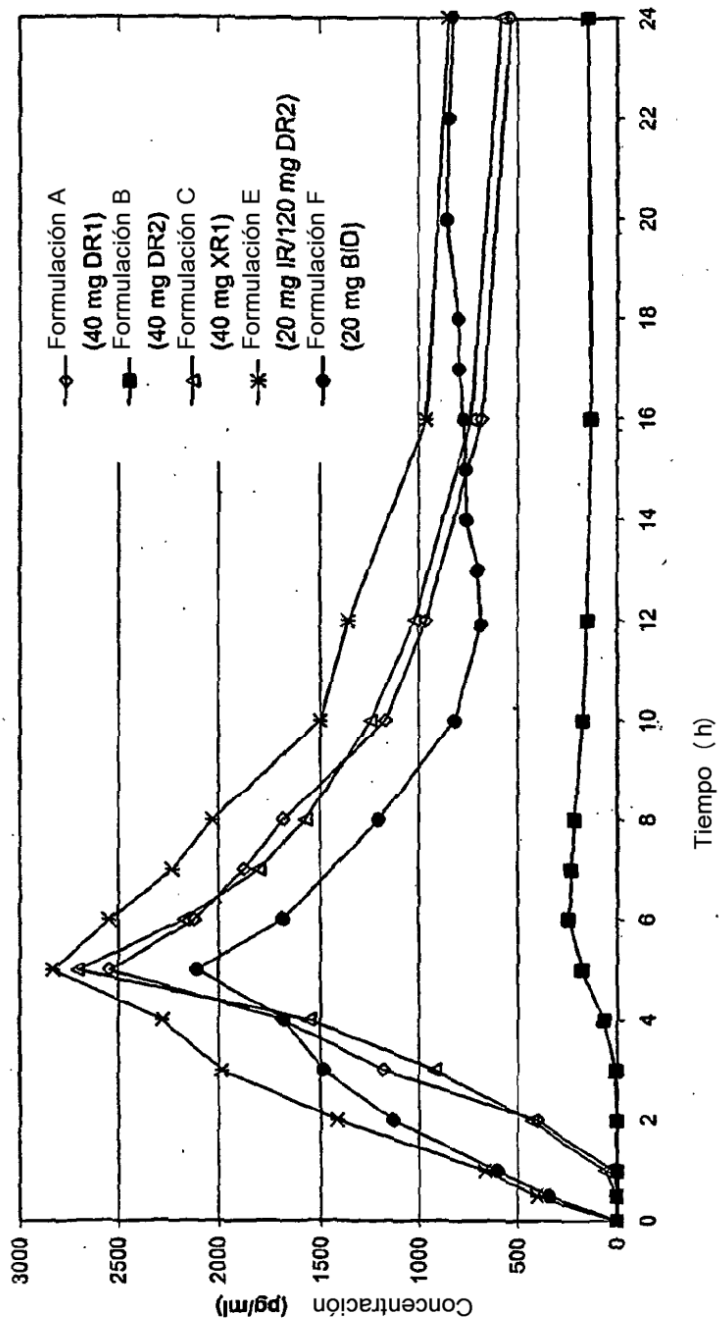
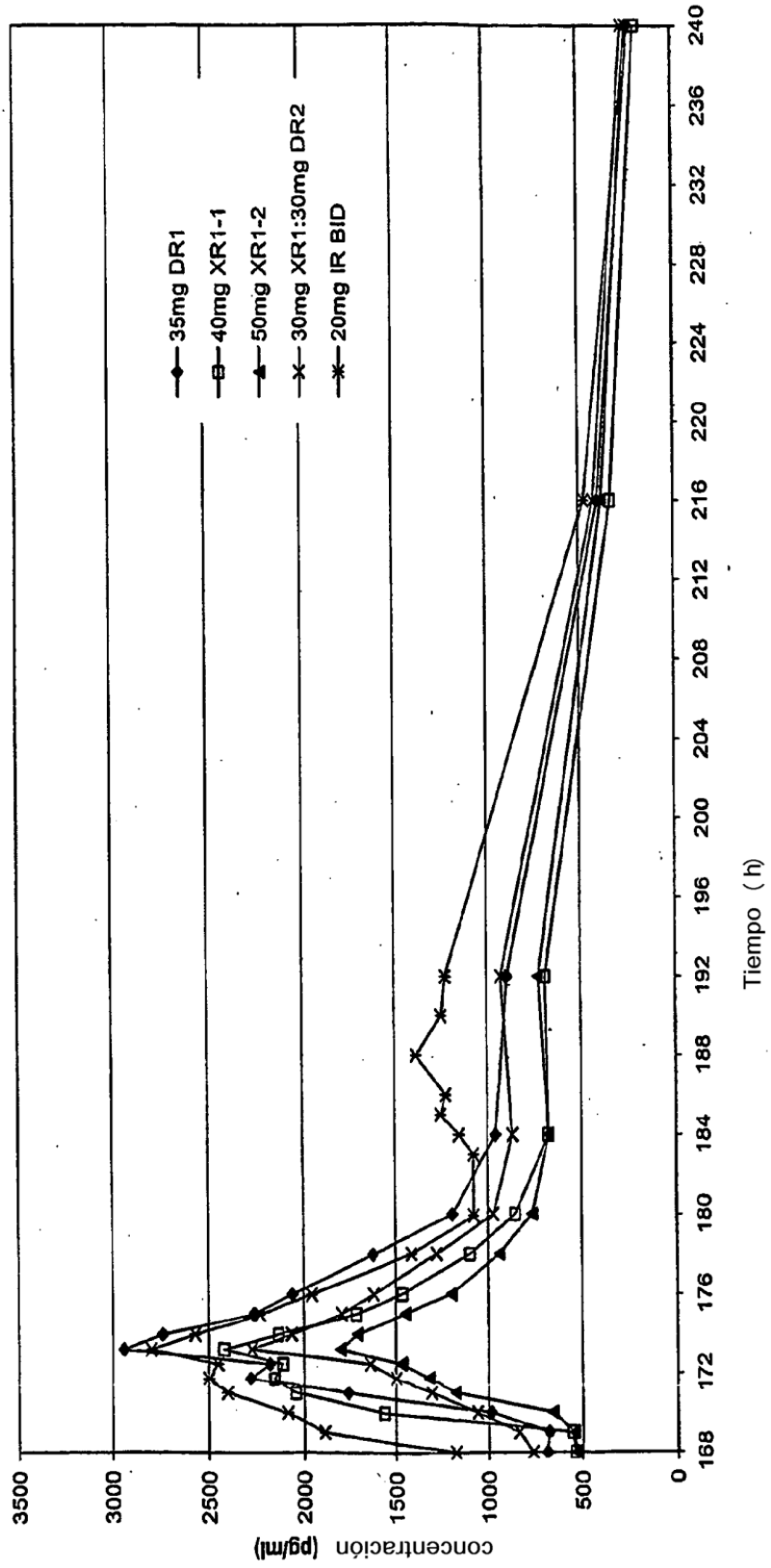


Figura 11

Perfiles de concentración en plasma frente al tiempo para formulaciones de cloruro de trospio ensayadas en seres humanos



REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante únicamente es para comodidad del lector. Dicha lista no forma parte del documento de patente Europea. Aunque se ha tenido gran cuidado en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO rechaza toda responsabilidad a este respecto.

5 Documentos de patentes citados en la descripción

- DE 1194422 [0003]
- WO 2004000280 A [0007]
- WO 2004062577 A [0007]
- WO 2004096125 A [0007]

Bibliografía no relativa a patentes citada en la descripción

- **Schröder S. et al.** *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2004, vol. 42 (10), 543-549 [0077]