

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 387**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5575 (2006.01)

A61K 31/5585 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/32 (2006.01)

A61K 9/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07755989 .6**

96 Fecha de presentación: **26.04.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2010189**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.01.2009**

54 Título: **Sistema de administración osmótica de fármacos que comprende un agente que promueve la liberación**

30 Prioridad:
27.04.2006 US 412100

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.03.2012

73 Titular/es:
**SUPERNUS PHARMACEUTICALS, INC.
1550 EAST GUDE DRIVE
ROCKVILLE, MD 20850, US**

72 Inventor/es:
**KIDANE, Argaw y
BHATT, Padmanabh P.**

74 Agente/Representante:
García-Cabrerizo y del Santo, Pedro

ES 2 377 387 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

Sistema de administración osmótica de fármacos que comprende un agente que promueve la liberación.

La presente invención se refiere a la administración osmótica oral de compuestos terapéuticos que tienen alta solubilidad acuosa pero demuestran una liberación errática o incompleta, por ejemplo de un sistema de administración por bomba osmótica elemental (EOP), por ejemplo, debido a la solubilidad reducida en presencia de otros componentes de una forma de dosificación. La solubilidad limitada en presencia de otros componentes de una forma de dosificación a menudo también da como resultado una liberación incompleta. Los agentes medicinales que muestran solubilidad reducida en presencia de otros componentes se benefician de los agentes que promueven la liberación (también conocidos como promotores de liberación) en la forma de dosificación para conseguir una liberación completa. La presente invención se refiere a sistemas de administración osmótica oral de fármacos para todos los agentes terapéuticos con alta solubilidad inherente pero liberación limitada a partir de una forma de dosificación osmótica.

En la técnica se conocen comprimidos de liberación prolongada que tienen un núcleo de fármaco osmóticamente activo rodeado por una membrana semi-permeable. Estas formas de dosificación osmóticas funcionan permitiendo que el agua procedente del fluido gástrico o intestinal, fluya a través de la membrana semi-permeable y disuelva el ingrediente activo en el núcleo para que éste pueda ser liberado a través de uno o más pasajes en la membrana. Un sistema de administración por bomba osmótica elemental (EOP) requiere que el fármaco esté en solución para administrarlo de manera controlada y predecible. El fármaco en solución es bombeado hacia fuera debido al gradiente osmótico generado en la membrana semi-permeable.

La solubilidad del fármaco en medios acuosos se usa habitualmente como referencia para evaluar si existe una necesidad de un solubilizante en la formulación del núcleo. Se desarrollaron varias plataformas de administración de fármacos para superar los desafíos de solubilidad limitada de agentes medicinales poco solubles. Si el fármaco es insoluble, un sistema de bomba osmótica elemental no funcionará apropiadamente. Una estrategia para suministrar agentes farmacéuticos que son insolubles en disolventes acuosos fue desarrollada por Kuczynski et al., (Patente de Estados Unidos Nº 5.545.413). En su estrategia, el interior del comprimido o cápsula se caracteriza por dos capas de núcleo, una que contiene el agente farmacéutico (a liberar de nuevo a través de aberturas, o agujeros, en la pared del comprimido o cápsula) y la otra que es una capa de material que se hincha cuando entra en contacto con el agua. El material que se hincha o se expande hasta un estado de equilibrio cuando se expone a agua u otros fluidos biológicos se denomina como un "osmopolímero". Esta expansión de volumen se usa para empujar físicamente al agente farmacéutico hacia fuera a través de las aberturas, que se han formado en la pared, envuelta o recubrimiento durante la fabricación. El agente farmacéutico es liberado principalmente en forma de partículas insolubles, que tienen, por lo tanto, una biodisponibilidad limitada. Este método se ha denominado habitualmente como la estrategia de "empuje/arrastré" ("*push/pull*"). Véase, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos Nº 5.422.123; 4.783.337; 4.765.989; 4.612.008; y 4.327.725. La bibliografía de patentes ha enseñado esta estrategia para administrar dosis adecuadas, a velocidades controladas y durante tiempos prolongados, de una amplia diversidad de fármacos.

Otros sistemas de administración osmótica también se han descrito. Véase, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos Nº 4.609.374; 4.036.228; 4.992.278; 4.160.020; y 4.615.698. Los osmopolímeros usados en estos tipos de sistemas son componentes cuya función es hincharse cuando interactúan con agua y fluidos acuosos. Este efecto de hinchado se define en estas patentes como una propiedad de empararse de fluido para expandirse en un grado muy alto, mostrando habitualmente un aumento de volumen de 2 a 50 veces.

Rudnic et al., (Patentes de Estados Unidos Nº 6.110.498; 6.284.276; 6.361.796, y 6.514.532) usaron lauril sulfato sódico y otros solubilizantes para promover la solubilidad de glipizida, un fármaco poco soluble, para administrarlo a partir de un tipo elemental de sistema osmótico de manera sostenida. Este sistema de Rudnic está constituido por (a) una pared semi-permeable que conserva su integridad durante la administración farmacéutica, y que tiene al menos un pasaje a su través; (b) una composición sencilla, homogénea dentro de dicha pared, composición que está constituida esencialmente por (i) un agente farmacéuticamente activo, (ii) al menos un agente solubilizante que no se hincha que promueve la solubilidad del agente farmacéuticamente activo; (iii) al menos un agente osmótico que no se hincha y, opcionalmente, (iv) un agente de penetración por capilaridad que no se hincha dispersado por toda la composición que promueve el contacto del área superficial del agente farmacéutico con el fluido acuoso entrante.

Thombre et al., (Patente de Estados Unidos Nº 5.697.922) usaron meglumina como agente solubilizante para glipizida. Esta patente sugiere recubrir meglumina con películas poliméricas semi-permeables para prolongar la liberación del solubilizante a partir del núcleo. Thombre et al., sostuvieron que los solubilizantes no encapsulados abandonarían el núcleo pronto, dejando atrás al fármaco en una forma no solubilizada. Esta pérdida de solubilizante da como resultado una liberación errática o ninguna liberación en absoluto. El problema con esta estrategia es que es muy compleja, dado que implica el recubrimiento del excipiente solubilizante durante la fabricación del comprimido. Este proceso limita su importancia práctica. Además, la cantidad de excipiente solubilizante usada en esta estrategia es excesivamente alta. Véase también, la Patente de Estados Unidos Nº 5.698.220, que describe el uso del 90% de meglumina (también conocida como, N-metilglucamina) en una forma de dosificación osmótica para administrar glipizida.

Esta técnica anterior no se refiere a fármacos que son altamente solubles en agua cuando se ensayan en solitario

pero que manifiestan solubilidad limitada y una liberación errática o incompleta en presencia de otros componentes de una forma de dosificación osmótica.

La presente invención supera las deficiencias de la técnica anterior en la administración de agentes medicinales que son altamente solubles en agua pero presentan desafíos en la liberación a partir de formas de dosificación osmóticas. Aunque hay varias estrategias para abordar la administración de fármacos poco solubles en sistemas de administración osmótica, ninguna de estas estrategias aborda el problema de una liberación incompleta y errática de agentes medicinales que son altamente solubles en agua pero de solubilidad y liberación limitadas en presencia de otros componentes de una forma de dosificación. Dichos fármacos pueden ejemplificarse mediante prostaciclina que son compuestos farmacológicamente activos valiosos usados en el tratamiento de/para: hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar (HAP), enfermedad vascular periférica (EVP), enfermedades isquémicas (por ejemplo, enfermedad vascular periférica, fenómeno de Raynaud, escleroderma, isquemia de miocardio, apoplejía isquémica, insuficiencia renal), insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva), afecciones que requieren anticoagulación (por ejemplo cirugía posterior a infarto de miocardio, posterior a paro cardíaco), microangiopatía trombotica, circulación extracorpórea, oclusión de la vena central de la retina, aterosclerosis, enfermedades inflamatorias (por ejemplo, psoriasis), hipertensión, cáncer u otras afecciones de crecimiento celular no regulado, conservación de células/tejidos y otras áreas terapéuticas emergentes en las que el tratamiento con prostaciclina parece tener un papel beneficioso.

Las prostaciclina se caracterizan por una semi-vida muy corta que varía de varios minutos a varias horas, lo que hace a la administración oral sostenida de estos compuestos problemática. Un análogo químicamente estable de prostaciclina, treprostinil, ha presentado problemas en la administración oral sostenida con la técnica anterior. Aunque treprostinil sódico (Remodulin.RTM.) está aprobado por la Administración de Fármacos y Alimentos estadounidense (FDA) para administración subcutánea e intravenosa, el treprostinil como ácido libre tiene una biodisponibilidad oral absoluta de menos del 10%. Aunque se han descrito preparaciones orales de treprostinil (por ejemplo, Solicitudes de patente de Estados Unidos 20050165111 y 20050282903, y Patentes de Estados Unidos N° 5.153.222, 5.028.628 y 6.054.486), ninguna de estas publicaciones aborda una cuestión de una liberación errática/incompleta de treprostinil a partir de formas de dosificación de liberación controlada oral. La Publicación de patente de Estados Unidos 20050282901 de Phares describe una composición que comprende una prostaciclina (treprostinil) y un agente cardiovascular adicional que promueve la biodisponibilidad oral de treprostinil. Sin embargo, no se ha sugerido ninguna enseñanza para, preparaciones con alta biodisponibilidad de liberación sostenida osmótica que tienen treprostinil como único agente activo.

Resumen de la invención

Por consiguiente, existe un interés clínico en un método seguro y eficaz para la administración completa y sostenida de treprostinil o sus sales o derivados mediante administración oral. Esta invención se refiere a un sistema de administración osmótica de fármacos que incorpora un agente o agentes que promueven la liberación (promotores de liberación) para conseguir la liberación completa y predecible de dichos agentes medicinales. La invención también se refiere a los métodos para la administración oral de prostaciclina, en particular treprostinil, en formas de dosificación sólidas de liberación sostenida.

La presente invención posibilita la liberación completa y predecible de agentes medicinales altamente solubles en agua (sin ignorar, por lo tanto, un promotor o promotores de solubilidad) con solubilidad en agua de al menos 30 mg/ml o superior, cuya liberación a partir de una forma de dosificación osmótica de liberación controlada/sostenida, es decir, un sistema de administración osmótica convencional, es errática y/o incompleta. Para los fines de esta invención, una liberación errática se define como una liberación desigual entre comprimidos de composición similar (diferiendo el porcentaje medio liberado ($n = 6$) en más del 25%), y una liberación incompleta se define como menos de la liberación completa (80% o menos) en 10-12 horas para un fármaco administrado dos veces al día; 80% o menos en 16-24 horas para un fármaco que se administra una vez al día.

Estas liberaciones erráticas y/o incompletas se refieren a liberación in vitro, medida de forma convencional, por ejemplo, mediante el método de disolución USP descrito en las figuras.

Por un "sistema de administración osmótica convencional" en este documento se entiende un sistema de bomba osmótica elemental (EOP). Una EOP es muy bien conocida por los expertos en la materia. Este sistema puede usarse para ensayar fármacos que son "erráticos" o dan un perfil de liberación incompleta, según se ha definido. Véase, por ejemplo, el documento Felix Theeuwes, Elementary Osmotic Pump, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 64, No. 12, págs. 1987-1991, diciembre de 1975.

Los agentes que promueven la liberación (también llamados promotores de liberación) usados en esta invención promueven la liberación de los agentes medicinales mientras administran el fármaco a una velocidad controlada y predeterminada. La presente invención también posibilita la liberación controlada y sostenida de una clase de agentes medicinales, tales como las prostaciclina, que muestran una semi-vida muy corta que varía entre varios minutos hasta tres horas, ejemplificadas en este documento mediante treprostinil o sus sales o derivados.

La invención se refiere a la administración oral de dichos agentes de manera controlada y predecible para cumplir objetivos terapéuticos específicos. Preferentemente, la invención se refiere a fármacos y sistemas en los que los perfiles de liberación in vivo (C_{MAX} y/o AUC y/o T_{MAX}) pueden predecirse de forma precisa a partir de perfiles de

disolución in vitro convencionales, por ejemplo, con suficiente fiabilidad para conseguir de forma rutinaria perfiles in vivo deseados.

Otros objetos, características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones preferidas de la presente invención, se dan solamente a modo de ilustración, dado que diversos cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la invención serán evidentes para los expertos en la materia a partir de la descripción detallada.

Diversas características y ventajas adjuntas de la presente invención se apreciarán más completamente a medida que se entienda mejor la misma cuando se considere junto con los dibujos adjuntos, en los que números de referencia similares designan partes iguales o similares en todas las varias vistas, y en las que:

La figura 1 representa los perfiles de disolución de comprimidos osmóticos de Treprostinil Dietanolamina en los que las formulaciones del núcleo son con y sin agentes que promueven la liberación.

La figura 2 muestra el efecto de las condiciones de disolución sobre la liberación de treprostinil a partir de comprimidos osmóticos de Treprostinil Dietanolamina.

La figura 3 muestra el efecto de los niveles de recubrimiento (en peso) sobre la liberación de treprostinil a partir de comprimidos osmóticos de Treprostinil Dietanolamina.

La figura 4 muestra el efecto de un diámetro de agujero sobre la liberación de treprostinil a partir de comprimidos osmóticos de Treprostinil Dietanolamina.

La figura 5 muestra los perfiles de disolución de comprimidos osmóticos de Treprostinil Dietanolamina que contienen cantidades variables del fármaco activo (1 mg, 5 mg y 10 mg).

La figura 6 muestra los perfiles farmacocinéticos en seres humanos de un comprimido osmótico de Treprostinil Dietanolamina y una formulación de comprimido de referencia frente a una solución oral.

La figura 7 muestra los perfiles farmacocinéticos de un comprimido osmótico de Treprostinil Dietanolamina cuando se administra con y sin alimento.

La presente invención proporciona una alternativa para resolver el problema de la administración osmótica de liberación controlada de agentes farmacéuticos que tienen alta solubilidad acuosa (al menos 30 mg/ml), y preferentemente, no necesita o no se beneficia de promotores de solubilidad como en la técnica anterior, sino que presente una solubilidad bastante impredecible en presencia de otros excipientes del núcleo. La solubilidad impredecible y errática en la formulación del núcleo da como resultado el grado impredecible y bastante bajo de liberación del fármaco. Dicha solubilidad errática en el núcleo también exacerba los efectos de variables medioambientales externas tales como pH, agitación y fuerza iónica sobre la velocidad y el grado de liberación del fármaco a partir de la forma de dosificación. Estas dificultades de solubilidad y administración se superan mediante la incorporación en un sistema de administración osmótica de la presente invención de agentes que promueven la liberación seleccionados para promover la solubilidad del fármaco en el núcleo independientemente del entorno del núcleo y para permitir la liberación completa de dichos fármacos a partir de un sistema osmótico. Por lo tanto, un sistema de administración osmótica de la presente invención comprende: a) al menos un agente medicinal con alta solubilidad acuosa que muestra liberación limitada y/o errática e impredecible cuando se formula en una forma de dosificación osmótica; (b) al menos un agente que promueve la liberación; (c) al menos un agente osmótico; (d) opcionalmente, un aglutinante para ayudar a la formación de comprimidos; (e) opcionalmente, al menos un lubricante para ayudar en el proceso de formación de comprimidos; (f) típicamente al menos un polímero de recubrimiento; (g) opcionalmente, al menos un plastificante.

Para los fines de esta solicitud, se dan las siguientes definiciones de términos:

Las expresiones "agentes complejantes" y "agentes que forman micelas" se usan en este documento como se describen en los Capítulos 14 y 20, respectivamente, de la 20ª edición del documento de Remington, The Science and Practice of Pharmacy (20ª ed., Lippincott, Williams and Williams, 2000).

Un agente de penetración por capilaridad se define como cualquier material con la capacidad de arrastrar agua al interior de la red de una forma de dosificación de administración. Al hacer esto, un agente de penetración por capilaridad proporciona canales de flujo mejorados para el agente farmacéutico que se ha preparado mayoritariamente en su forma solubilizada.

Los agentes que promueven la liberación adecuados incluyen agentes de penetración por capilaridad, tales como tensoactivos de alto HLB (por ejemplo Tween 20, Tween 60 o Tween 80; copolímeros de bloque de óxido de etileno óxido de propileno (también conocidos como Pluronic®)), tensoactivos iónicos tales como lauril sulfato sódico, docusato sódico, polímeros hidrófilos que no se hinchan tales como éteres de celulosa, y polietilenglicoles (PEG); agentes complejantes tales como: polivinilpirrolidona, ciclodextrinas y agentes tensoactivos no iónicos; y agentes que forman micelas, que pueden ser agentes tensoactivos tales como Tweens (monoésteres de sorbitán modificados con óxido de poli(etileno)), Spans (ésteres de sorbitán de ácidos grasos), lauril sulfato sódico y docusato sódico.

Los agentes que promueven la liberación se incorporan en la fórmula del núcleo del comprimido y constituyen del 0,5% al 90% en peso de la fórmula, preferentemente del 1% al 50%. De la forma más preferente, los agentes que promueven la liberación constituyen del 1% al 20% en peso de la formulación. Estos pueden incorporarse durante la granulación o después de la granulación. El agente o agentes que promueven la liberación pueden añadirse en forma de polvo sólido o pueden disolverse en el líquido de granulación y pulverizarse durante la granulación. Para conseguir un mezclado íntimo con el fármaco o fármacos, el agente que promueve la liberación puede mezclarse con el fármaco en solitario antes de que se incorporen los otros excipientes. Como alternativa, el agente o agentes que promueven la liberación y el fármaco pueden disolverse en el líquido de granulación y pulverizarse durante la granulación. De otra manera más, el agente o agentes que promueven la liberación y el fármaco pueden disolverse en un disolvente y, cuando la solución está seca, la masa sólida obtenida de este modo puede molerse y a continuación mezclarse con el resto de los excipientes para un procesamiento adicional.

Los agentes osmóticos son bien conocidos por los expertos en la materia. Los agentes osmóticos adecuados para la presente invención son azúcares sencillos tales como sacarosa, xilitol, glucosa, lactosa; sales tales como cloruro sódico, cloruro potásico; polímeros hidrófilos de bajo peso molecular tales como éteres de celulosa, maltodextrinas y ciclodextrinas. Los agentes osmóticos pueden incorporarse en la formulación de esta invención en la cantidad del 1% en peso al 90% en peso, preferentemente del 5% al 80% y de la forma más preferente del 10% al 80% en peso. Los agentes osmóticos se incorporan típicamente en la fórmula durante la granulación.

Los gránulos también pueden mezclarse con otros excipientes según sea necesario para ayudar en la fabricación de la forma de dosificación deseada: comprimidos, cápsulas o pildoritas. Los comprimidos se comprimen en una prensa para la formación de comprimidos rotatoria convencional.

El comprimido del núcleo está recubierto típicamente con una membrana semi-permeable que contiene al menos un plastificante. El polímero de recubrimiento se disuelve con al menos un plastificante en un disolvente apropiado o una mezcla de disolventes y se pulveriza sobre el comprimido para recubrirlo. Los polímeros de recubrimiento incluyen, aunque no se limitan a, acetato de celulosa. La membrana de recubrimiento preferentemente también contiene al menos un plastificante para mejorar la flexibilidad y la durabilidad del recubrimiento. Dichos plastificantes incluyen, aunque no se limitan a, citrato de trietilo (TEC), propilenglicol (PG), o mezclas de los mismos en proporciones de TEC con respecto a PG que varían entre 25:75 y 75:25; Tween 80, polietilenglicoles (PEG); otros ésteres de polioxietileno sorbitán, triacetina, ftalato de dietilo, aceite mineral, sebacato de tributilo y glicerol. El nivel de recubrimiento puede variar entre el 1% y el 25%, preferentemente entre el 2% y el 20%, y de la forma más preferente entre el 3% y el 10% en peso.

La pared semi-permeable también incluye al menos una abertura para posibilitar la administración osmótica del fármaco o fármacos. En general la al menos una abertura tiene un diámetro de 50 μm a 1000 μm , preferentemente de 100 μm a 800 μm . la abertura se forma perforando usando un láser o cualquier otro sistema de perforación de agujeros apropiado. La abertura puede tener cualquier forma. Las diversas formas contempladas para esta invención incluyen, aunque no se limitan a formas redonda, en forma de cruz, rectangular, de diamante, de estrella y cuadrada. A medida que la unidad de dosificación (comprimido osmótico) absorbe agua, los agentes que promueven la liberación pasan a solución proporcionando un entorno para que el fármaco se disuelva. El agente o agentes osmóticos en el comprimido del núcleo arrastran el agua al interior del comprimido del núcleo creando un gradiente osmótico por toda la membrana semi-permeable. El gradiente osmótico empuja al fármaco en la solución hacia fuera a través del agujero perforado con láser.

Esta invención no está limitada a una forma de dosificación particular tal como comprimidos. La forma de dosificación que contiene los agentes que promueven la liberación apropiados puede prepararse, por ejemplo, en forma de cápsulas o pildoritas. Una vez que la cápsula está llena con la combinación apropiada de fármacos, agentes que promueven la liberación y excipientes, se recubre con una membrana semi-permeable. Al menos una abertura se perfora a través de la membrana semi-permeable para permitir la liberación del fármaco.

El sistema de administración osmótica oral de la presente invención posibilita una liberación completa y predecible de fármacos con alta solubilidad en agua pero con una liberación incompleta o errática a partir de una formulación osmótica convencional. Esta liberación completa y predecible se consigue mediante la incorporación de al menos un agente que promueve la liberación en la formulación. La liberación de dichos fármacos a partir de la formulación de la invención no resulta afectada por las variables del entorno del núcleo tales como pH y fuerza iónica. Dicha liberación también es independiente del grado de agitación. Por lo tanto, la forma de dosificación de la invención es robusta y proporciona liberación predecible del agente medicinal. La forma de dosificación también proporciona perfiles de liberación in vivo que pueden predecirse en base a perfiles de liberación in vitro. La forma de dosificación de acuerdo con esta invención posibilita adicionalmente una liberación controlada de un agente medicinal que permite que una administración de dos veces a una vez al día consiga valor terapéutico. Dicha administración mejora la conformidad del paciente. La administración controlada del agente medicinal dará como resultado un perfil farmacéutico esencialmente plano que reduce los efectos secundarios asociados con picos de la concentración en sangre del agente medicinal.

La presente invención se ejemplifica mediante treprostnil, un fármaco con una administración oral particularmente mala y una semi-vida muy corta, que ha presentado problemas con la tecnología de la técnica anterior. El treprostnil es un análogo químicamente estable de prostaciclina y está aprobado por la Administración de Fármacos y

Alimentos estadounidense (FDA) para administración subcutánea e intravenosa usando una bomba especializada para administrar el fármaco durante un periodo de tiempo prolongado. Esta bomba permite la administración del fármaco al paciente a una velocidad controlada. Las desventajas de este modo de administración son que es complejo, caro y da como resultado una reacción en el sitio de la inyección. La presente invención posibilita una administración oral de este fármaco a una velocidad controlada que da como resultado un perfil farmacocinético plano. Las ventajas de una administración oral de liberación sostenida controlada respecto a la inyección son valiosas para los expertos en la materia. Particularmente, la presente invención proporciona una formulación de liberación sostenida administrada por vía oral de Treprostinil eficaz para producir concentraciones en plasma que varían entre una C_{min} de 0,1 a 0,2 ng/ml y una concentración en plasma máxima de treprostinil de aproximadamente 0,5 ng/ml a aproximadamente 2 ng/ml durante un tiempo de aproximadamente 2 horas a 8 horas. La formulación puede diseñarse para proporcionar niveles en sangre estables deseados del fármaco en un régimen dos veces al día. Adicionalmente, la formulación puede ajustarse a dosificación una vez al día de treprostinil en una preparación de liberación prolongada que también proporciona un perfil de concentración del fármaco en plasma terapéuticamente eficaz deseado.

La presente invención también proporciona un método de uso de prostaciclina, y especialmente treprostinil, terapéuticamente de/para: hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar (HAP), enfermedades isquémicas, insuficiencia cardíaca, afecciones que requieren anticoagulación, microangiopatía trombótica, circulación extracorpórea, oclusión de la vena central de la retina, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, enfermedades inflamatorias, hipertensión, cáncer u otras afecciones de crecimiento celular no regulado, preservación de células/tejidos y otras áreas terapéuticas emergentes en las que el tratamiento con prostaciclina parece tener un papel beneficioso. Una realización preferida de la invención es un método de tratamiento de hipertensión arterial pulmonar y/o enfermedad vascular periférica en un sujeto que comprende administración por vía oral una cantidad farmacéuticamente eficaz de un análogo de prostaciclina en una formulación de dosificación osmótica de liberación sostenida.

Además de las prostaciclina, otros agentes terapéuticos se beneficiarán de esta invención. Estos pueden estar representados por agentes farmacéuticos altamente solubles en agua tales como antidepresivos, por ejemplo citalopram HCl, fluoxetina HCl, y protriptilina; agentes antipsicóticos, tales como molindona HCl y clorpromazina HCl; agentes ansiolíticos tales como trifluoperazina HCl y clorazepato dipotásico; antibióticos tales como sulfato de bleomicina y clindamicina HCl; agentes antihipertensivos tales como atenolol, lisinopril, succinato de metoprolol, fumarato de bisoprolol, hidroclorotiazida, quinapril HCl, propranolol HCl, perindopril erbumina, maleato de enalapril y captopril, entre otros; agentes antineoplásicos tales como terazosin HCl y citrato de tamoxifeno; fármacos usados para tratar enfermedad de Parkinson, por ejemplo biperidina HCl; fármacos antiépilépticos, tales como gabapentina y tiagabina HCl, fármacos anticolinérgicos, tales como glucopirrolato y cloruro de trospio; antialérgicos tales como prometazina HCl; fármacos antiangina tales como dinitrato de isosorbida y nadolol; fármacos para el tratamiento de una hipotensión ortostática tal como midodrina HCl; fármacos para trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) tales como anfetaminas; medicamentos para el tratamiento del dolor tales como hidromorfona HCl, fosfato de codeína y meperidina HCl, y cualesquiera otros fármacos altamente solubles en agua no mencionados anteriormente cuya liberación completa a partir de una forma dosificación osmótica convencional no se consigue. A no ser que se especifique otra cosa, "un" o "uno" significa "uno o más". Como también entenderá un experto en la materia, todas las expresiones tales como "hasta", "al menos", "mayor de", "menos de", "más de" y similares incluyen los números mencionados y se refiere a intervalos que pueden dividirse posteriormente en subintervalos como se ha descrito anteriormente. De la misma manera, todas las proporciones descritas en este documento también incluyen todas las sub-proporciones que están dentro de la proporción más amplia. Además, un experto en la materia también reconocerá fácilmente que donde los miembros están agrupados juntos de manera común, tal como en un grupo de Markush, la presente invención abarca no solamente todo el grupo enumerado como un todo, sino a cada miembro del grupo individualmente y todos los posibles subgrupos del grupo principal. Otros objetos, características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de los siguientes ejemplos. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones preferidas de la presente invención, se dan a modo de ilustración solamente, dado que diversos cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la invención serán evidentes para los expertos en la materia a partir de la descripción detallada.

Ejemplos

Para que esta invención pueda entenderse mejor, se muestran los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son solamente con fines de ilustración y no deben interpretarse como limitantes en absoluto del alcance de la invención. Muchas otras variaciones de la presente invención serán valoradas por los expertos en la materia, en vista de la descripción en este documento. Las composiciones, métodos de preparación y realizaciones exactas mostradas no son limitantes de la invención, y cualesquiera modificaciones obvias serán evidentes para un experto en la materia.

Ejemplo 1. Granulación de formulación osmótica de treprostinil que contiene lauril sulfato sódico y meglumina como agentes que promueven la liberación

La tabla 1 proporciona la composición de los núcleos del comprimido osmótico de treprostinil preparados con y sin agente que promueve la liberación:

Ingredientes	Sin liberación	Con promotores de la liberación
Treprostinil dietanolamina	0,635%	0,65%
Xilitol	41,0%	41,00%
Maltrin M150 (húmedo)	1,60%	1,40%
Maltrin M150 (seco)	53,0%	48,20%
Fosfato sódico	3%	-
Lauril sulfato sódico	-	5,00%
Meglumina	-	3,00%

5 Todos los ingredientes se cribaron a través de un tamiz de malla 18 antes de la granulación. Los gránulos se fabricaron mediante granulación por pulverización desde arriba en un granulador de lecho fluido de Glatt (GPCG-1 o GPCG-15 (Glatt® Air Techniques Inc., Ramsey, N.J.). Se prepararon dos soluciones de pulverización. Una solución contenía Maltrin M150 (usado como aglutinante), y el fármaco, treprostinil. La segunda solución contenía Maltrin M150 solamente. Los ingredientes cribados previamente se cargaron en el granulador de lecho fluido. La solución de pulverización 1 se pulverizó en primer lugar seguida de la solución de pulverización 2. Los parámetros del proceso de granulación se dan en la tabla 2. Una vez que todas las soluciones de pulverización se habían pulverizado, los gránulos se secaron en el lecho fluido mientras se monitorizaba el nivel de humedad. Un nivel de humedad de menos del 3% se consideraba aceptable. Los gránulos secos se cribaron a través de un tamiz de malla 18.

	Escala de 2 kg	Escala de 10 kg
Granulador de lecho fluido	GPCG-1	GPCG-15
Tamaño de lote típico (kg)	2	10
Temperatura del aire de entrada (°C)	58-63	58-63
Temperatura del aire expulsado (°C)	28-31	28-31
Temperatura del producto (°C)	31-33	31-33
Volumen de aire (m/s para GPCG-1 y pies cúbicos por minuto (CFM) para GPCG-15)	4	400-500
Velocidad de pulverización (g/min)	8-9	120-150

Ejemplo 2. Formación de comprimidos a partir de gránulos del ejemplo 1

15 Los gránulos cribados del ejemplo 1 se mezclaron con estearato de magnesio en un mezclador en V durante 3-5 minutos. La mezcla se formó en comprimidos en una prensa para la formación de comprimidos rotatoria usando una herramienta cóncava convencional redonda de 5/16" (punzones y troqueles). El peso, la dureza y el grosor del comprimido se monitorizaron durante todo el proceso de compresión. Los comprimidos también se analizaron para un ensayo y uniformidad del contenido.

20 La tabla 3 proporciona la composición de los comprimidos de núcleo de treprostinil:

Ingredientes	Sin promotor de la liberación	Con promotor(es) de la liberación
Treprostinil dietanolamina	0,635%	0,65%
Xilitol	41,0%	41,00%
Maltrin M150 (húmedo)	1,60%	1,40%
Maltrin M150 (seco)	53,0%	48,20%
Fosfato de Na	3%	-
Lauril sulfato sódico	-	5,00%
Meglumina	-	3,00%
Estearato de magnesio	0,75%	0,75%

Ejemplo 3. Recubrimiento de comprimidos del ejemplo 2

5 Comprimidos de núcleo del ejemplo 1 se recubrieron con un sistema de recubrimiento que contenía acetato de celulosa como polímero y Poli(etilenglicol) 3350 (PEG3350) como plastificante. El recubrimiento se realizó en un recubridor de bombo LDCS-III (Vector Corporation, Marion, Iowa). La solución de recubrimiento se pulverizó sobre los comprimidos en un bombo perforado rotatorio hasta que se consiguió el nivel de recubrimiento deseado.

Ejemplo 4. Perforación de comprimidos recubiertos del ejemplo 3 usando un sistema de perforación de comprimidos por láser

10 Se perforó un agujero en el recubrimiento de los comprimidos del ejemplo 3 usando el sistema de perforación de comprimidos por láser de Lumonics (Resonetics Inc, Nashua, N.H.). La potencia del láser y el diámetro del rayo se ajustan para conseguir el tamaño del agujero deseado. Los comprimidos perforados se evaluaron para ensayo, uniformidad y disolución del contenido.

15 La figura 1 muestra los perfiles de disolución para comprimidos del ejemplo 5. La disolución se realizó usando un aparato USP II a una velocidad de pala de 50 rpm. El medio de disolución era tampón fosfato 50 mM a pH 6,8. La liberación de treprostinil a partir de los comprimidos osmóticos que contenían promotor o promotores de la liberación puede describirse mediante un T_{10} (tiempo hasta la liberación del 10%) de 0,25 horas - 1 hora; T_{50} (tiempo hasta la liberación del 50%) de 2 horas - 5 horas, y T_{80} (tiempo hasta la liberación del 80%) de 6 horas-12 horas.

20 Ejemplo 5. Granulación y formación de comprimidos de formulaciones que contienen Lauril sulfato sódico (SLS) como agente que promueve la liberación

Formulación	Gránulos	Comprimidos sin recubrimiento	Comprimidos recubiertos
Treprostinil dietanolamina	0,65%	0,65%	0,63%
Xilitol CM90	43,32%	43,00%	41,71%
Maltrin M150 (húmedo)	1,41%	1,40%	1,36%
Maltrin M150 (seco)	49,57%	49,20%	47,72%
Lauril sulfato sódico	5,04%	5,00%	4,85%
Estearato de magnesio	N/A	0,75%	0,73%
Acetato de celulosa	N/A	N/A	2,40%
Citrato de trietilo	N/A	N/A	0,60%
Total	100%	100%	100%

25 La tabla 4 proporciona la composición de los gránulos y del comprimido. Los gránulos se fabricaron mediante granulación por pulverización desde arriba en un granulador de lecho fluido (GPCG-1 para escala de 2 kg y GPCG-15 para los lotes de escala de 10 kg). Se prepararon dos soluciones de pulverización. Una solución contenía Maltrin M150 (usado como aglutinante), y Treprostinil dietanolamina. La segunda solución contenía M150 solamente. Todos los ingredientes se cribaron a través de un tamiz de malla 18. Los ingredientes cribados se cargaron en el

granulador de lecho fluido. La solución de pulverización 1 se pulverizó en primer lugar, seguida de la solución de pulverización 2. Los parámetros del proceso de granulación se proporcionan en la tabla 2. Una vez que todas las soluciones de pulverización habían sido pulverizadas, los gránulos se secaron en el granulador de lecho fluido mientras se monitorizaba el nivel de humedad. Un nivel de humedad de menos del 3% se consideraba aceptable. Los gránulos secos se cribaron a través de un tamiz de malla 18. Los gránulos secos se mezclaron con estearato de magnesio en un mezclador en V PK equipado con una envuelta de tamaño apropiado. El tiempo de mezclado fue de 3-5 minutos. La mezcla se comprimió a continuación en una prensa para la formación de comprimidos rotatoria usando una herramienta cóncava de 5/16" convencional. El peso, la dureza y el grosor de los comprimidos se monitorizaron durante todo el proceso de compresión.

5

10 Ejemplo 6. Recubrimiento y perforación de comprimidos del ejemplo 5.

Ingredientes	TEC/CA
Acetato de celulosa	5
Citrato de trietilo (TEC)	1,25
Acetona	93,75
Total	100

La tabla 6 proporciona los parámetros del proceso de recubrimiento

Sistema de recubrimiento	TEC/CA
Recubridor de bombo	Recubridor de bombo O'Hara
Tamaño de lote típico (kg)	3,5-4,0
Temperatura del aire de entrada (°C)	38
Temperatura del aire expulsado (°C)	26-31
Flujo de aire (CFM)	110
Aire pulverizado (PSI)	23
Aire difundido (PSI)	23
Rotación del bombo (rpm)	12
Velocidad de pulverización (g/min)	30-50
Curado	
Temperatura del aire de entrada (°C)	38
Temperatura del aire expulsado (°C)	26-31
Flujo de aire (CFM)	110
Aire pulverizado (PSI)	N/A
Aire difundido (PSI)	N/A
Rotación del bombo (rpm)	10
Velocidad de pulverización (g/min)	N/A
Enfriamiento	
Temperatura del aire de entrada (°C)	Sin calentamiento
Temperatura del aire expulsado (°C)	N/A
Flujo de aire (CFM)	110

Aire pulverizado (PSI)	N/A
Aire difundido (PSI)	N/A
Rotación del bombo (rpm)	10

5 Los comprimidos se cargaron en el recubridor de bombo y se sacudieron para calentarlos. La solución de recubrimiento se pulverizó mientras se monitorizaba la temperatura de escape. Los comprimidos se recubrieron a diversos niveles de recubrimiento en peso. La tabla 6 proporciona los parámetros del proceso de recubrimiento usados. Los comprimidos recubiertos se perforaron como en el ejemplo 2, y los comprimidos perforados se ensayaron para disolución. Los perfiles de disolución de comprimidos preparados en este ejemplo se dan en las figuras 2-5.

10 Los perfiles de disolución obtenidos pueden describirse mediante T_{10} (tiempo hasta la liberación del 10%) de 0,25 horas - 1 hora; T_{50} (tiempo hasta la liberación del 50%) de 2 horas - 5 horas, y T_{80} (tiempo hasta la liberación del 80%) de 6 horas - 12 horas. La figura 2 muestra el efecto de las condiciones de disolución (velocidad de la pala, fuerza iónica del medio de disolución, pH del medio de disolución) sobre la liberación de treprostínil a partir de comprimidos osmóticos de treprostínil. La figura 3 muestra el efecto de los niveles de recubrimiento (en peso) sobre la liberación de treprostínil a partir de comprimidos osmóticos de treprostínil. La figura 4 muestra el efecto de un diámetro de la abertura sobre la liberación de treprostínil. En la figura 5 se muestran los perfiles de disolución de comprimidos osmóticos de treprostínil que contienen cantidades variables del fármaco activo.

Ejemplo 7. Estudio farmacocinético humano de comprimidos osmóticos de treprostínil del ejemplo 6

20 El objetivo era comparar la seguridad y el perfil PK (farmacocinético) de la formulación de comprimido osmótico de Treprostínil de 12 horas (nº de lote B05005) con una formulación de comprimido de liberación sostenida (SR) de 8 horas en voluntarios sanos. Los sujetos (n = 10) recibieron una única dosis (1 mg) de la formulación osmótica en ayunas o estado alimentado (comida convencional según la FDA). Los sujetos tuvieron a continuación un periodo de reposo farmacológico de 7 días y a continuación volvieron a la clínica para recibir el tratamiento alterno. Los días de dosificación, se recogieron muestras PK a las 24 horas después de la dosis y se evaluó la seguridad hasta la salida de la clínica. Las muestras PK se analizaron mediante un ensayo LC/MS/MS validado. Los perfiles farmacocinéticos se dan en la figura 7. Los resultados muestran que la formulación de comprimido osmótico proporciona una exposición sistémica prolongada en comparación con la formulación de comprimido SR (liberación sostenida) de 8 horas.

Ejemplo 8. Efecto del alimento sobre la farmacocinética de treprostínil a partir de un comprimido osmótico de treprostínil

30 El objetivo era comparar la seguridad y el perfil PK de la formulación de comprimido osmótico de treprostínil de 12 horas (nº de lote B05005) en estado alimentado y en ayunas en voluntarios sanos. Los sujetos (n = 10) recibieron una única dosis (1 mg) de la formulación osmótica en ayunas o estado alimentado (comida convencional según la FDA). Los sujetos tuvieron a continuación un periodo de reposo farmacológico de 7 días y a continuación volvieron a la clínica para recibir el tratamiento alterno. Los días de dosificación, se recogieron muestras PK a las 24 horas después de la dosis y se evaluó la seguridad hasta la salida de la clínica. Las muestras PK se analizaron mediante un ensayo LC/MS/MS validado. Los perfiles farmacocinéticos se dan en la figura 7. Los resultados mostraban que había una diferencia en los perfiles PK entre los estados alimentado y en ayunas con el estado alimentado mostrando mayor duración de exposición sistémica a treprostínil. Los parámetros de seguridad eran similares entre los estados alimentado y en ayunas con muy buena tolerabilidad global.

40 En lo anterior y en los ejemplos, todas las temperaturas se muestran sin corregir en grados Celsius y todas las partes y porcentajes son en peso, a no ser que se indique otra cosa.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de administración farmacéutica osmótica de liberación sostenida oral que comprende un fármaco altamente soluble en agua con una corta semi-vida que varía entre varios minutos y tres horas, y al menos un agente que promueve la liberación, en el que dicho fármaco es una prostaciclina.
- 5 2. Un sistema de administración farmacéutica osmótica oral de la reivindicación 1, en el que el fármaco tiene una solubilidad en agua de al menos aproximadamente 30 mg/ml.
3. Un sistema de administración farmacéutica osmótica oral de la reivindicación 1 que muestra un perfil de liberación in vivo que puede predecirse a partir de un perfil de liberación in vitro.
- 10 4. Un sistema de administración farmacéutica osmótica oral de la reivindicación 1, en el que dicha prostaciclina es treprostínil o un derivado o sal del mismo.
5. Un sistema de administración farmacéutica osmótica oral de la reivindicación 4, en el que la cantidad de treprostínil o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo es suficiente para producir una concentración en plasma terapéuticamente eficaz de treprostínil.
- 15 6. Un sistema de administración farmacéutica osmótica oral de la reivindicación 5, en el que la concentración en plasma terapéuticamente eficaz de treprostínil tiene una C_{min} de 0,1 ng/ml a 0,2 ng/ml.
7. Un sistema de administración farmacéutica osmótica oral de la reivindicación 5, en el que la concentración en plasma terapéuticamente eficaz de treprostínil tiene una C_{max} de 0,5 ng/ml a 2 ng/ml.
8. Un sistema de administración farmacéutica osmótica oral de la reivindicación 7, en el que la concentración en plasma terapéuticamente eficaz de treprostínil tiene un T_{max} (tiempo hasta alcanzar la C_{max}) de 2 horas a 8 horas.
- 20 9. Un sistema de administración farmacéutica osmótica oral de la reivindicación 5, en el que la concentración en plasma terapéuticamente eficaz de treprostínil se mantiene para permitir una administración de dos veces al día a una vez al día.
10. Un sistema de administración farmacéutica osmótica oral de la reivindicación 5, en el que la concentración en plasma terapéuticamente eficaz de treprostínil da como resultado efectos secundarios reducidos.
- 25 11. Un sistema de administración farmacéutica osmótica oral de la reivindicación 1, en el que dicho agente que promueve la liberación está presente en la forma de dosificación en concentraciones que varían entre el 0,5% y el 90% en peso.
12. Un sistema de administración farmacéutica osmótica oral de la reivindicación 1, en el que dicho agente que promueve la liberación se selecciona entre un grupo constituido por agentes de penetración por capilaridad, agentes complejantes y agentes que forman micelas.
- 30 13. Un sistema de administración farmacéutica osmótica oral de la reivindicación 12, en el que dichos agentes de penetración por capilaridad se seleccionan entre un grupo que comprende tensioactivos de alto HLB, tensioactivos iónicos y polímeros hidrófilos que no se hinchan.
14. Un sistema de administración farmacéutica osmótica oral de la reivindicación 13, en el que dichos polímeros hidrófilos que no se hinchan se seleccionan entre un grupo constituido por copolímeros de bloque de óxido de polietileno-óxido de polipropileno, éteres de celulosa y polietilenglicoles.
- 35 15. Un sistema de administración farmacéutica osmótica oral de la reivindicación 12, en el que dichos agentes complejantes se seleccionan entre un grupo que comprende polivinilpirrolidona, ciclodextrinas y agentes tensioactivos no iónicos.
- 40 16. Un sistema de administración farmacéutica osmótica oral de la reivindicación 12, en el que dichos agentes que forman micelas se seleccionan entre un grupo que comprende monoésteres de sorbitán modificados con óxido de poli(etileno), ésteres de ácidos grasos y sorbitán, lauril sulfato sódico y docusato sódico.
17. Un sistema de administración farmacéutica osmótica oral de la reivindicación 1, en el que dicha forma se selecciona entre un grupo constituido por comprimidos, cápsulas y pildoritas.
- 45 18. Un sistema de administración farmacéutica osmótica oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para el tratamiento de hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar (HAP), enfermedad vascular periférica (EVP), enfermedades isquémicas, insuficiencia cardíaca, afecciones que requieren anticoagulación, microangiopatía trombótica, circulación extracorpórea, oclusión de la vena central de la retina, aterosclerosis, enfermedades inflamatorias, hipertensión, cáncer u otras afecciones de crecimiento celular no regulado.

50

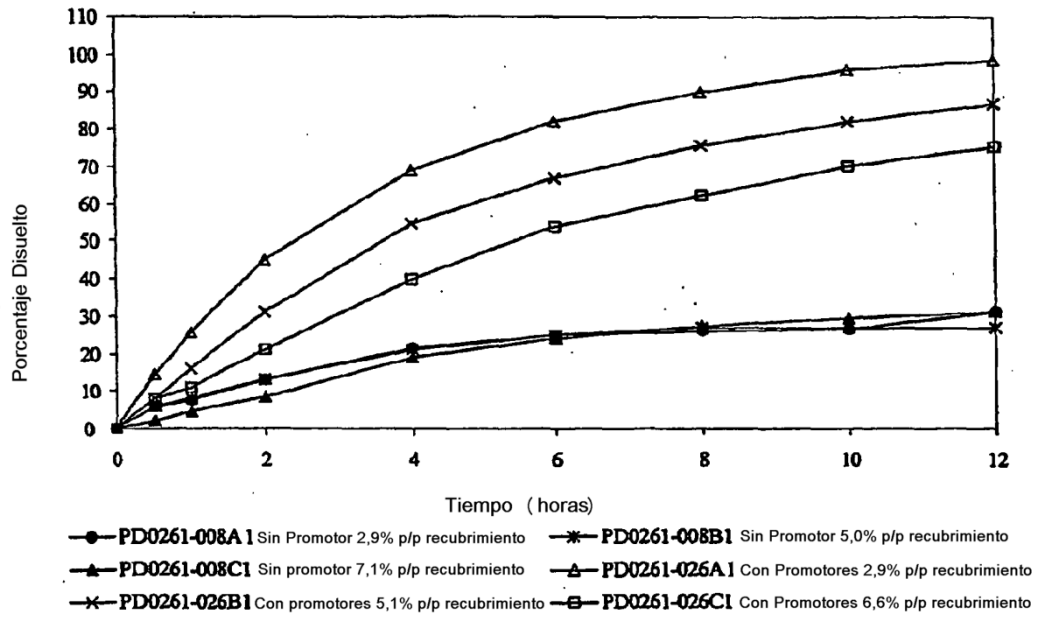


Figura 1. Perfiles de disolución de comprimidos osmóticos de Treprostinil Dietanolamina con y sin agentes que promueven la liberación usando un Aparato USP II a 50 rpm. Medio de disolución: tampón fosfato (pH 6,8).

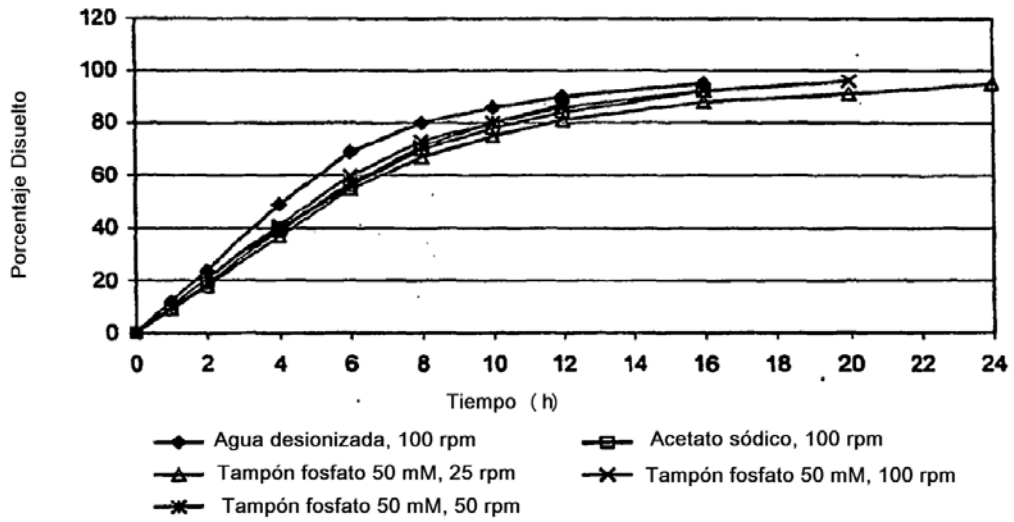


Figura 2. Disolución de comprimidos osmóticos de Treprostinil Dietanolamina en diversas condiciones de disolución (medios de disolución, velocidad de la pala) usando el Aparato USP II.

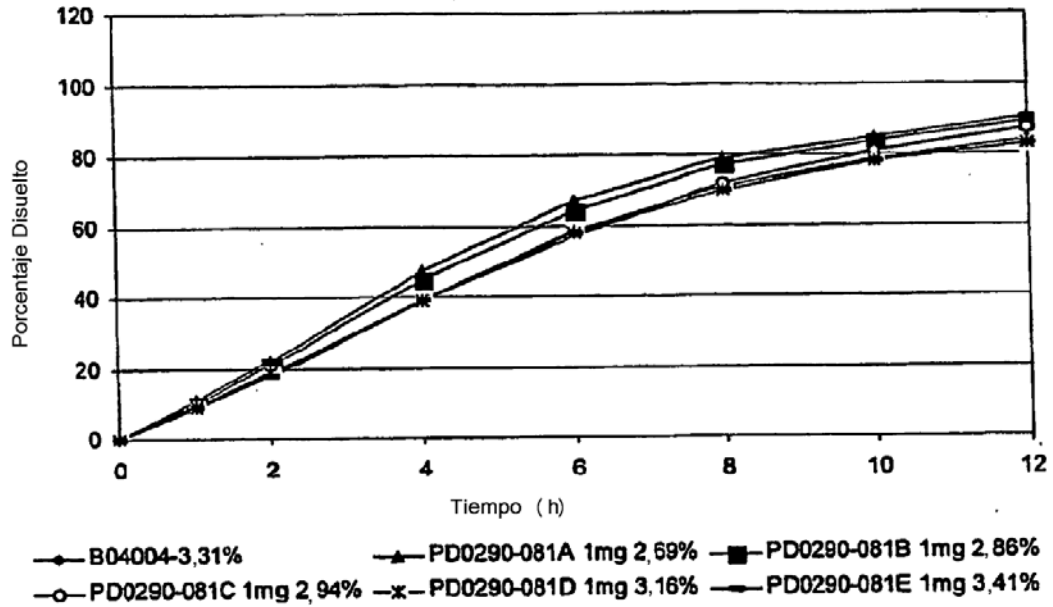


Figura 3. Perfiles de disolución de comprimidos osmóticos de Treprostinil Dietanolamina recubiertos con diversos niveles de recubrimiento.

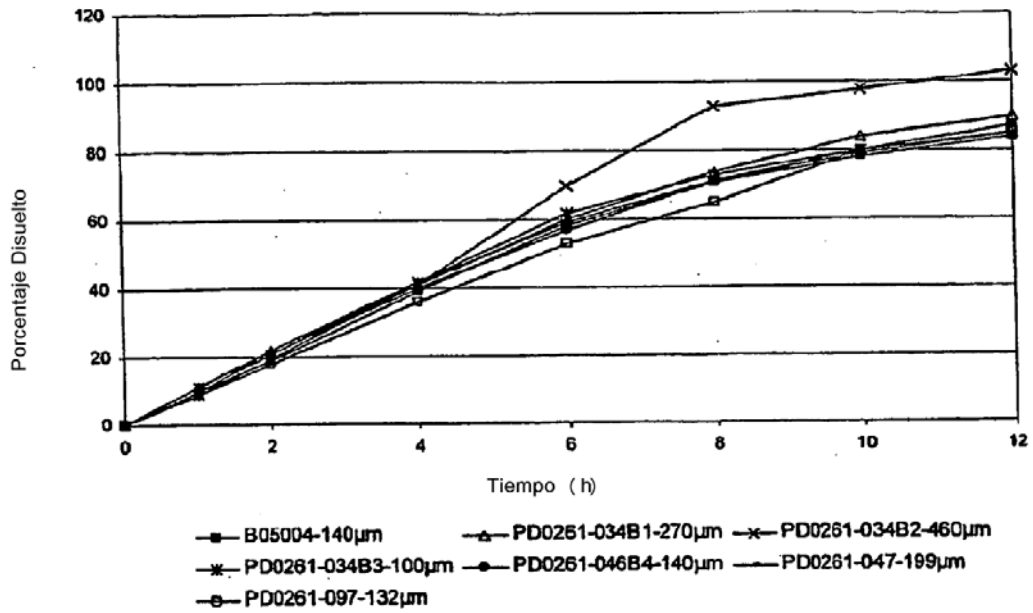


Figura 4. Perfiles de disolución de comprimidos osmóticos de Treprostinil Dietanolamina recubiertos con un aumento del 3% en peso y perforados con diversos tamaños de agujero.

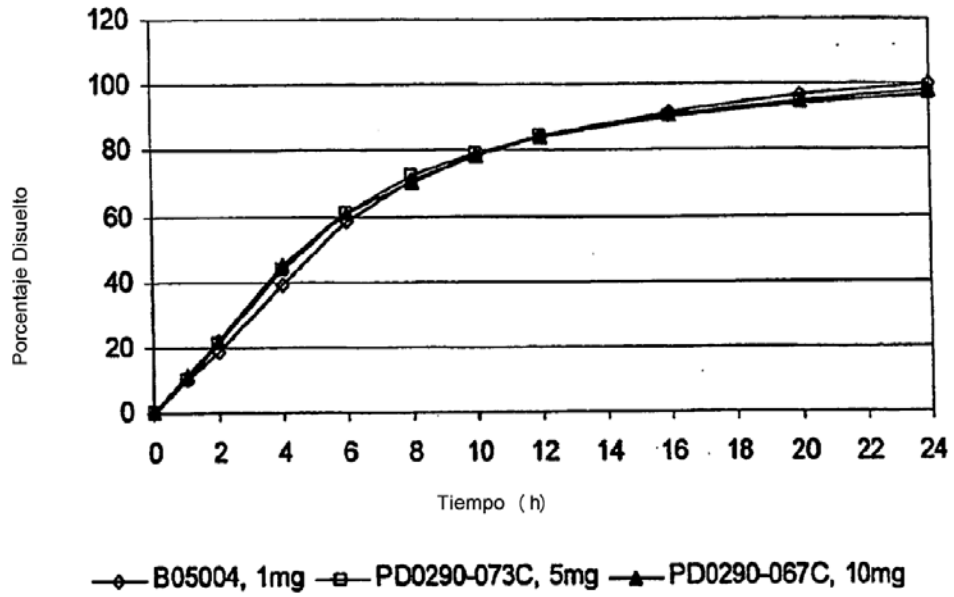


Figura 5. Perfiles de disolución de comprimidos osmóticos de Treprostinil Dietanolamina, 1 mg 5 mg y 10 mg.

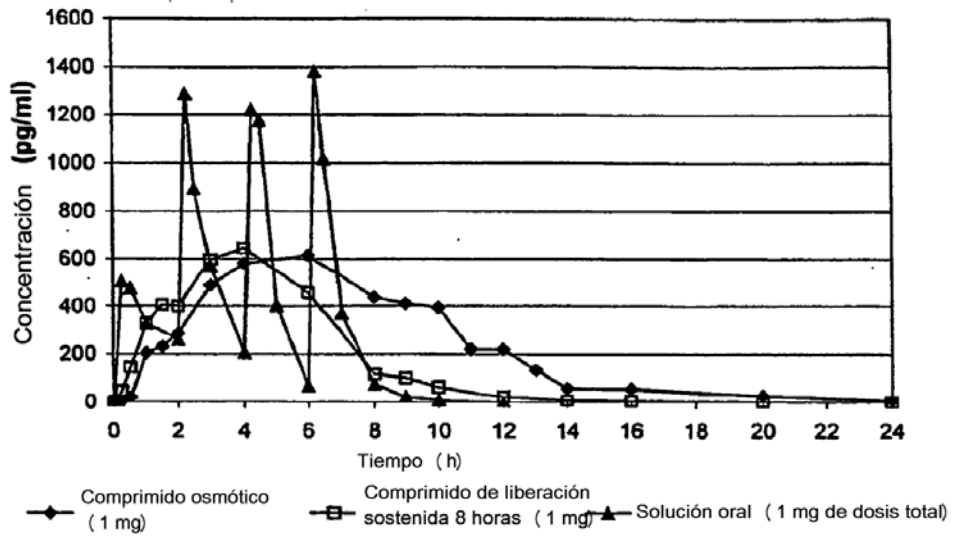


Figura 6. Perfiles farmacocinéticos de un comprimido osmótico de Treprostinil Dietanolamina y un comparador frente a una solución oral de Treprostinil.

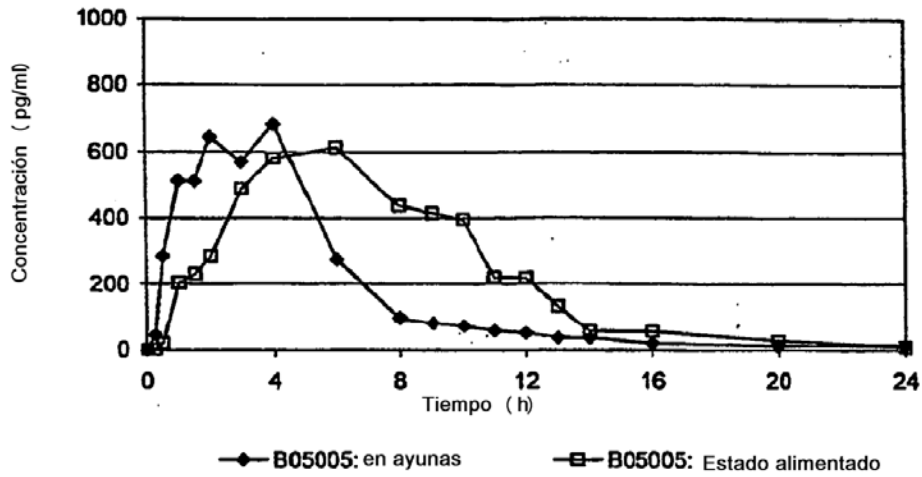


Figura 7. Perfiles farmacocinéticos de un comprimido osmótico de Treprostinil Dietanolamina, 1 mg en estados alimentado y en ayunas.