

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 318**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03723991 .0**

96 Fecha de presentación: **14.04.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1494649**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.01.2005**

54 Título: **Formulaciones nanoparticulares de megestrol**

30 Prioridad:
12.04.2002 US 371680 P
03.12.2002 US 430348 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.05.2012

73 Titular/es:
Alkermes Pharma Ireland Limited
Monksland, Athlone
County Westmeath, IE

72 Inventor/es:
HOVEY, Douglas;
PRUITT, JOHN y
RYDE, Tuula

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 380 318 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

Formulaciones nanoparticuladas de megestrol

Campo de la invención

5 La presente invención hace referencia a una composición nanoparticulada que comprende megestrol y al menos un estabilizador de superficie asociado con la superficie del fármaco como se define en las reivindicaciones. Las partículas nanoparticuladas de megestrol tienen un tamaño promedio efectivo de partícula inferior a aproximadamente 2000nm como se define en las reivindicaciones.

Antecedentes de la invención

A. Antecedentes relacionados con las composiciones nanoparticuladas

10 Las composiciones nanoparticuladas, descritas por primera vez en la patente estadounidense N° 5145684 ("la patente '684), son partículas que consisten en un agente de diagnóstico o terapéutico escasamente soluble con un estabilizador de superficie no reticulado adsorbido en la superficie de las mismas. La patente '684 no describe composiciones nanoparticuladas de megestrol.

15 Los métodos para realizar composiciones nanoparticuladas se describen, por ejemplo, en las patentes estadounidenses N° 5518187 y 5862999, ambas para el "Método para moler sustancias farmacéuticas;" patente estadounidense N° 5718388, para el "Método continuo para moler sustancias farmacéuticas;" y la patente estadounidense N° 5510118 para el "Proceso para preparar composiciones terapéuticas que contienen nanopartículas".

20 Las composiciones nanoparticuladas también se describen, por ejemplo, en las patentes estadounidenses N° 5298262 para "Utilización de modificadores de punto de nube iónicos para evitar la agregación de partículas durante la esterilización"; 5302401 para "Método para reducir el crecimiento del tamaño de la partícula durante la liofilización"; 5318767 para "Composiciones de contraste de rayos X útiles en el diagnóstico por imágenes"; 5326552 para "Formulación novedosa para agentes de contraste de acumulación de sangre para rayos X nanoparticulados utilizando surfactantes no iónicos de alto peso molecular"; 5328404 para "Método de imágenes de rayos X utilizando propanodiolatos aromáticos yodados"; 5336507 para "Utilización de fosfolípidos cargados para reducir la agregación de nanopartículas"; 5340564 para "Formulaciones que comprenden olin 10-G para evitar la agregación de partículas e incrementar la estabilidad"; 5346702 para "Utilización de modificadores no iónicos de punto de nube para minimizar la agregación de nanopartículas durante la esterilización"; 5349957 para "Preparación y propiedades magnéticas de partículas magnéticas muy pequeñas de dextrano"; 5352459 para "Utilización de modificadores de superficie purificados para evitar la agregación de partículas durante la esterilización"; 5399363 y 5494683, ambas para "Nanopartículas anticancerígenas con superficie modificada"; 5401492 para "Partículas de manganeso no magnéticas insolubles en agua como agentes de aumento de la resonancia magnética"; 5429824 para "Utilización de tiloxapol como un estabilizador nanoparticulado"; 5447710 para "Método para la realización de agentes de contraste de acumulación de sangre para rayos X nanoparticulados utilizando surfactantes no iónicos de alto peso molecular"; 5451393 para "Composiciones de contraste para rayos X útiles en el diagnóstico por imágenes"; 5466440 para "Formulaciones de agentes de contraste para rayos X para el diagnóstico gastrointestinal oral en combinación con arcillas farmacéuticamente aceptables"; 5470583 para "Método para la preparación de composiciones de nanopartículas que contienen fosfolípidos cargados para reducir la agregación"; 5472683 para "Anhídridos carbámicos mixtos nanoparticulados de diagnóstico como agentes de contraste para rayos X para el diagnóstico por imágenes de la acumulación de sangre y el sistema linfático"; 5500204 para "Dímeros nanoparticulados de diagnóstico como agentes de contraste para rayos X para el diagnóstico por imágenes de la acumulación de sangre y el sistema linfático"; 5518738 para "Formulaciones de AINE nanoparticuladas"; 5521218 para "Derivados de yododipamida nanoparticulados para la utilización como agentes de contraste para rayos X"; 5525328 para "Agentes de contraste de éster diatrizoxi nanoparticulados para rayos X para el diagnóstico por imágenes de la acumulación de sangre y del sistema linfático"; 5543133 para "Proceso para la preparación de composiciones de contraste para rayos X que contienen nanopartículas"; 5552160 para "Nanopartículas de AINE con superficie modificada"; 5560931 para "Formulaciones de compuestos como dispersiones nanoparticuladas en ácidos grasos o aceites digestibles"; 5565188 para "Copolímeros de bloque de polialquilenos como modificadores de superficie para nanopartículas"; 5569448 para "Surfactante no iónico sulfatado de copolímero de bloque como revestimientos de estabilizador para composiciones de nanopartículas"; 5571536 para "Formulaciones de compuestos como dispersiones nanoparticuladas en ácidos grasos o aceites digestibles"; 5573749 para "Anhídridos carboxílicos mixtos nanoparticulados de diagnóstico como agentes de contraste de rayos X para el diagnóstico por imágenes de la acumulación de sangre y el sistema linfático"; 5573750 para "Agentes de contraste para el diagnóstico por imágenes con rayos X"; 5573783 para "Matrices de película redispersables nanoparticuladas con recubrimientos protectores"; 5580579 para "Adherencia específica al sitio dentro del tracto GI utilizando nanopartículas estabilizadas mediante polímeros de poli(óxido de etileno) lineal de alto peso molecular"; 5585108 para "Formulaciones de agentes terapéuticos orales gastrointestinales en combinación con arcillas

farmacéuticamente aceptables"; 5587143 para "Surfactantes de copolímeros de bloque de óxido de butileno-óxido de etileno como revestimientos estabilizadores para composiciones nanoparticuladas"; 5591456 para "Naproxeno molido con celulosa de hidroxipropilo como estabilizador de dispersión"; 5593657 para "Formulaciones novedosas de sal de bario estabilizadas mediante estabilizadores no iónicos y aniónicos"; 5622938 para "Surfactante a base de azúcar para nanocristales"; 5628981 para "Formulaciones mejoradas de agentes de contraste para rayos X para diagnóstico oral gastrointestinal y agentes terapéuticos gastrointestinales orales"; 5643552 para "Anhídridos carbónicos mixtos de diagnóstico nanoparticulados como agentes de contraste de rayos x para el diagnóstico por imágenes de la acumulación de sangre y el sistema linfático"; 5718388 para "Método continuo para moler sustancias farmacéuticas"; 5718919 para "Nanopartículas que contienen el R(-)enantiómero de ibuprofeno"; 5747001 para "Aerosoles que contienen dispersiones de nanopartículas de beclometasona"; 5834025 para "Reducción de la formulación nanoparticulada administrada de forma intravenosa indujo reacciones fisiológicas adversas"; 6045829 "Formulaciones nanocristalinas de los inhibidores de la proteasa del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) utilizando estabilizadores de la superficie celulósica"; 6068858 para "Métodos para la realización de formulaciones nanocristalinas de inhibidores de la proteasa del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) utilizando estabilizadores de la superficie celulósica"; 6153225 para "Formulaciones inyectables de naproxeno nanoparticuladas"; 6165506 para "Nueva forma de dosis sólida del naproxeno nanoparticulado"; 6221400 para "Métodos para el tratamiento de mamíferos utilizando formulaciones nanocristalinas de inhibidores de la proteasa del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)"; 6264922 para "Aerosoles nebulizadores que contienen dispersiones de nanopartículas"; 6267989 para "Métodos para evitar el crecimiento de cristales y la agregación de partículas en las composiciones de nanopartículas"; 6270806 para "Utilización de lípidos derivados de PEG como estabilizadores de superficie para composiciones nanoparticuladas"; 6316029 para "Forma de dosificación oral sólida de desintegración rápida"; 6375986 para "Composiciones nanoparticuladas de dosis sólida que comprenden una combinación sinérgica de un estabilizador de superficie polimérica y sulfosuccinato de sodio de dioctilo y sodio," 6428814 para "Composiciones nanoparticuladas bioadhesivas que comprenden estabilizadores de superficie catiónicos"; 6431478 para "Molino a pequeña escala"; y 6432381 para "Métodos para dirigir la entrega de fármaco al tracto gastrointestinal superior y/o inferior". Además, la solicitud de patente estadounidense N° 20020012675 A1, publicada el 31 de enero de 2002, para las "Composiciones nanoparticuladas de liberación controlada," describe composiciones nanoparticuladas.

Las composiciones amorfas de partículas pequeñas se describen, por ejemplo, en las patentes estadounidenses N° 4783484 para la "Composición particulada y utilización de la misma como agente antimicrobial", 4826689 para el "Método para la realización de partículas de tamaño uniforme a partir de compuestos orgánicos insolubles en agua", 4997454 para el "Método para la realización de partículas de tamaño uniforme a partir de compuestos insolubles", 5741522 para las "Partículas porosas ultra pequeñas no agregadas de tamaño uniforme para atrapar dentro burbujas de gas y los métodos" y 5776496, para las "Partículas porosas ultra pequeñas para aumentar la retrodispersión del ultrasonido".

B. Antecedentes relacionados con megestrol

El acetato de megestrol, también conocido como 17 α -acetiloxi-6-metilpregna-4,6-dieno-3,20-diona, es una progestina sintética con efectos progestacionales similares a los de la progesterona. Se utiliza en abortos, endometriosis, y trastornos menstruales. También se utiliza en una variedad de situaciones que incluyen el tratamiento del cáncer de mama, la anticoncepción, y la terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas. El acetato de megestrol también se prescribe frecuentemente como un potenciador del apetito para pacientes en un estado de deterioro, tales como el deterioro por VIH, el deterioro por cáncer o anorexia. En combinación con estradiol etinilo actúa como un anticonceptivo oral. También se administra a los sujetos después de la castración.

El acetato de megestrol es comercializado por Par Pharmaceuticals, Inc. y por Bristol Myers Squibb Co. bajo el nombre comercial Megace®. Las formulaciones comerciales habituales son relativamente de gran volumen. Por ejemplo, la suspensión oral de acetato de megestrol de Par Pharmaceuticals, Inc. contiene 40mg de acetato de megestrol micronizado por ml, y el prospecto incluido en el paquete recomienda una dosificación para adulto inicial de suspensión oral de acetato de megestrol de 800mg/día (20mL/día). Las formulaciones comerciales de acetato de megestrol son suspensiones altamente viscosas, que tienen un tiempo de permanencia relativamente largo en boca y en cualquier conducto. Las sustancias altamente viscosas no son bien aceptadas por las poblaciones de pacientes, particularmente los pacientes que sufren deterioro y aquellos que están intubados.

La patente estadounidense N° 6028065 para la "Suspensión floculada de acetato de megestrol", concedida a Pharmaceutical Resources, Inc. (Spring Valley, NY), describe composiciones de acetato de megestrol micronizadas en forma de suspensión floculada estable en agua. Las composiciones comprenden al menos un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en polietilenglicol, propilenglicol, glicerol y sorbitol; y un surfactante, en donde polisorbato y polietilenglicol no están simultáneamente presentes. La patente estadounidense N° 6268356, también para la "Suspensión floculada de acetato de megestrol" y concedida a Pharmaceutical Resources, Inc., describe métodos para el tratamiento de una afección neoplásica que comprende la administración de la composición de la patente estadounidense N° 6028065.

Otra compañía que ha desarrollado una formulación de megestrol es Eurand (Milán, Italia). La formulación de Eurand es una forma modificada de acetato de megestrol que tiene una mayor biodisponibilidad. Eurand modifica estructuralmente fármacos escasamente solubles para aumentar su biodisponibilidad. Visitar www.eurand.com. Para el acetato de megestrol, Eurand utiliza su proceso "Biorise", en el cual se crea una Nueva Entidad Física (NEF) mediante la desintegración física de la red cristalina del megestrol. Esto da como resultado nanocristales de fármacos y/o fármacos amorfos, que después se estabilizan con portadores biológicamente inertes. Eurand utiliza tres tipos de portadores: micropartículas hinchables, micropartículas hinchables compuestas, y ciclodextrinas. Visite, por ejemplo, <http://www.eurand.com/page.php?id=39>. Ese sistema de entrega puede no ser deseable, dado que la "desintegración" de la estructura cristalina de un agente activo puede modificar la actividad del agente activo. Se prefiere un sistema de entrega de fármaco que no altere la estructura del agente activo.

Entre las progestinas, el acetato de megestrol es uno de los pocos que puede administrarse de forma oral debido a su metabolismo (hepático) reducido de primer paso, comparado con la hormona madre. Además, se afirma que es superior a los compuestos 19-nor como un agente anti-fertilidad porque tiene menos efecto sobre el endometrio y la vagina. Consulte el diccionario médico Stedman, 25ta Ed., página 935 (Williams & Wilkins, MD 1990).

Existe una necesidad en el arte de formulaciones de megestrol que exhiban mayor biodisponibilidad, menos variabilidad y/o menos viscosidad comparadas con las formulaciones de megestrol microparticuladas. La presente invención satisface estas necesidades.

Resumen de la invención

La invención hace referencia a composiciones nanoparticuladas de megestrol. Las composiciones comprenden megestrol y al menos un estabilizador de superficie asociado con la superficie de las partículas de megestrol como se define en las reivindicaciones. Al menos 50% de las partículas de megestrol nanoparticuladas tienen un tamaño de partícula inferior a aproximadamente 2000nm.

Otro aspecto de la invención se dirige a las composiciones farmacéuticas que comprenden una composición de megestrol nanoparticulada de la invención. Las composiciones farmacéuticas preferentemente comprenden megestrol, al menos un estabilizador de superficie, y un portador farmacéuticamente aceptable, así como cualquier excipiente deseado.

Esta invención además revela un método para la realización de una composición de megestrol nanoparticulada de acuerdo con la invención. Este método comprende poner en contacto partículas de megestrol con al menos un estabilizador de superficie por un tiempo y bajo condiciones suficientes para proporcionar una composición de megestrol nanoparticulada. Ese uno o más estabilizadores de superficie pueden ponerse en contacto con megestrol antes, durante, o bien después de la reducción de tamaño del megestrol.

La presente invención también se dirige a la utilización de las composiciones nanoparticuladas de la invención para la fabricación de medicamentos para afecciones tales como endometriosis, dismenorrea, hirsutismo, sangrado uterino, enfermedades neoplásicas, métodos para el aumento del apetito, anticoncepción, terapia de remplazo hormonal, y el tratamiento de pacientes después de la castración. Los métodos de tratamiento comprenden la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de megestrol nanoparticulada de acuerdo a la invención.

Finalmente, la presente invención revela composiciones de acetato de megestrol con perfiles farmacocinéticos (tales como menos variabilidad) y físicos (viscosidad) mejorados por encima de las formas tradicionales de acetato de megestrol.

Tanto la anterior descripción general como la siguiente descripción detallada son ejemplares y explicativas y están destinadas a proporcionar una explicación adicional de la invención como se reivindica. Otros objetos, ventajas, y características novedosas resultarán claramente evidentes para los expertos en el arte a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1: Ilustra la viscosidad en unidades de mPa s como una función de concentración. Los círculos indican los valores experimentales y la línea ilustra la tendencia esperada.

La figura 2: Ilustra la viscosidad en unidades de Pa s como una función de fuerza de cizalla para dos muestras comerciales, Bristol Myers Squibb y Par Pharmaceuticals, ambas a una concentración activa de 40mg/mL; y

La figura 3: Muestra una fotografía, de izquierda a derecha, de una dispersión nanoparticulada de acetato de megestrol, una muestra comercial de acetato de megestrol comercializada por Par Pharmaceuticals, y una muestra comercial de acetato de megestrol comercializada por Bristol Myers Squibb.

Descripción detallada de la invención

5 La presente invención hace referencia a composiciones nanoparticuladas que comprenden partículas de megestrol que tienen un tamaño promedio de partícula efectivo inferior a aproximadamente 2 micrones como se define en las reivindicaciones. Las composiciones comprenden megestrol y al menos un estabilizador de superficie asociado con la superficie del fármaco.

10 Como se reveló en la patente '684, no todas las combinaciones de estabilizador de superficie y agente activo darán como resultado una composición nanoparticulada estable. Se descubrió sorprendentemente que pueden elaborarse composiciones nanoparticuladas de megestrol estables.

15 Por ejemplo, las composiciones nanoparticuladas de megestrol con hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y laurilsulfato de sodio (SLS) como estabilizadores de superficie permanecían estables en una solución electrolítica imitando el pH fisiológico del estómago. Las composiciones nanoparticuladas de megestrol que comprenden HPMC y SLS son estables por varias semanas a temperaturas de hasta 40°C con sólo un mínimo crecimiento de tamaño de partícula. Además, las composiciones nanoparticuladas de megestrol con hidroxipropilcelulosa (HPC) y sulfosuccinato dioctil de sodio (DOSS) como estabilizadores de superficie, HPMC y DOSS como estabilizadores de superficie, polivinilpirrolidona (PVP) y DOSS como estabilizadores de superficie, y Plasdane® S630 y DOSS como estabilizadores de superficie permanecieron estables en fluidos electrolíticos y exhibieron estabilidad física aceptable a 5°C por 4 semanas. (Plasdane® S630 (ISP) es un copolímero aleatorio de acetato de vinilo y vinilpirrolidona.) Además, las composiciones de megestrol/HPMC/SLS nanoparticuladas y megestrol/HPMC/DOSS nanoparticuladas también exhibieron estabilidad física aceptable a 25°C y a 40°C por 4 semanas.

25 Las ventajas de las composiciones nanoparticuladas de megestrol de la invención incluyen, pero no se limitan a: (1) formas de dosificación de megestrol nanoparticulado líquido de baja viscosidad; (2) para las composiciones líquidas nanoparticuladas de megestrol que tienen una baja viscosidad – mejor cumplimiento de la ingesta por parte del sujeto debido a la percepción de una formulación más liviana que es más fácil de consumir y digerir; (3) para composiciones líquidas nanoparticuladas de megestrol que tienen una baja viscosidad – facilidad de administración porque se puede utilizar una taza o una jeringa; (4) comienzo de la acción más rápido; (5) se requieren dosis de megestrol más pequeñas para obtener el mismo efecto farmacológico comparado con las formas microcristalinas convencionales de megestrol; (6) mayor biodisponibilidad comparada con formas microcristalinas convencionales de megestrol; (7) las composiciones nanoparticuladas de megestrol con perfiles farmacocinéticos sustancialmente similares cuando se administran con la alimentación frente al estado de ayuno; (8) bioequivalencia de las composiciones nanoparticuladas de megestrol cuando se administran con la alimentación frente al estado de ayuno; (9) re-dispersibilidad de las partículas nanoparticuladas de megestrol presentes en las composiciones de la invención después de la administración; (10) composiciones nanoparticuladas de megestrol bioadhesivas; (11) perfiles farmacocinéticos mejorados, tales como absorción de megestrol más rápida, mayor absorción de megestrol, y retención de dosis de megestrol más prolongada en sangre después de la administración; (12) las composiciones nanoparticuladas de megestrol pueden utilizarse junto con otros agentes activos; (13) las composiciones nanoparticuladas de megestrol preferentemente exhiben una tasa de disolución mayor comparada con las formas microcristalinas convencionales del megestrol; (14) características de rendimiento mejorado para inyección oral, intravenosa, subcutánea, o intramuscular, tales como mayor carga de dosis y tabletas o volúmenes de dosis líquida más pequeños; (15) las composiciones nanoparticuladas de megestrol son adecuadas para la administración parenteral; (16) las composiciones nanoparticuladas de megestrol pueden esterilizarse mediante filtración; y (17) las composiciones nanoparticuladas de megestrol no requieren solventes orgánicos ni extremos de pH.

45 La presente invención se describe en este documento utilizando varias definiciones, que se consignan más abajo y a lo largo de la aplicación.

"Aproximadamente" será entendido por los expertos en el arte y variará en cierta medida en el contexto en el cual se utilice el término. Si hay usos del término que no son claros para los expertos en el arte dado el contexto en el cual se utiliza, "aproximadamente" significará hasta más o menos 10% del término particular.

50 Como se utiliza en este documento con referencia a las partículas de fármaco estables, "estable" significa que las partículas de megestrol no se floculan ni aglomeran en forma considerable debido a fuerzas de atracción entre partículas o al aumento en el tamaño de las partículas.

55 "Fármacos o agentes activos convencionales" se refiere a composiciones no nanoparticuladas de agentes activos o agentes o fármacos activos solubilizados. Los agentes activos no nanoparticulados tienen un tamaño promedio de partícula efectivo mayor de aproximadamente 2 micrones.

A. Características preferentes de las composiciones nanoparticuladas de megestrol de la invención

1. Baja viscosidad

Las formulaciones comerciales habituales de megestrol, tales como Megace®, son sustancias altamente viscosas y relativamente grandes en volumen que no son bien aceptadas por las poblaciones de pacientes, particularmente por los sujetos que sufren de deterioro. "Deterioro" es una afección en la cual se le hace difícil al sujeto comer porque, por ejemplo, la comida le provoca náuseas. Una medicina altamente viscosa no es compatible con el tratamiento de tal afección, dado que frecuentemente la sustancia altamente viscosa puede causar más náuseas.

Además, las soluciones viscosas pueden ser problemáticas en la administración parenteral porque estas soluciones requieren que se presione la jeringa lentamente y pueden adherirse al conducto. Adicionalmente, las formulaciones convencionales de agentes activos escasamente solubles en agua, tales como el megestrol, tienden a ser inseguras para las técnicas de administración intravenosa, que se utilizan principalmente junto con sustancias altamente solubles en agua.

Las formas de dosificación líquidas de las composiciones nanoparticuladas de megestrol de la invención proporcionan ventajas significativas por encima de las formas de dosificación líquidas convencionales de megestrol. La baja viscosidad y la textura suave de las formas de dosificación líquidas de las composiciones nanoparticuladas de megestrol de la invención dan como resultado ventajas tanto en la preparación como en la utilización. Estas ventajas incluyen, por ejemplo: (1) mejor cumplimiento de la ingesta por parte del sujeto debido a la percepción de una formulación más ligera que es más fácil de consumir y digerir; (2) facilidad de administración porque puede utilizarse una taza o una jeringa; (3) potencial para formular una concentración mayor de megestrol lo que da como resultado un volumen de dosificación más pequeño y por lo tanto menos volumen para que consuma el sujeto y (4) cuidados en la formulación en general más fáciles.

Las formas de dosificación líquidas de megestrol que son más fáciles de consumir son especialmente importantes cuando se considera a pacientes infantiles, pacientes en fase terminal, y pacientes que sufren de disfunción del tracto gastrointestinal u otras afecciones en donde las náuseas y los vómitos son síntomas. Por ejemplo, los pacientes que sufren de cáncer o complicaciones relacionadas con el SIDA son habitualmente hipermetabólicos y, en diversas etapas de la enfermedad, exhiben disfunción gastrointestinal. Adicionalmente, los fármacos utilizados para tratar estas afecciones usualmente causan náuseas y vómito. Las formulaciones viscosas o arenosas, y aquellas que requieren un volumen de dosificación relativamente grande, no son bien toleradas por las poblaciones de pacientes que sufren de deterioro asociado con estas enfermedades porque las formulaciones pueden exacerbar las náuseas y provocar el vómito.

Las viscosidades de las formas de dosificación líquidas de megestrol nanoparticuladas de acuerdo con la invención son preferentemente inferiores a aproximadamente 1/200, inferiores a aproximadamente 1/175, inferiores a aproximadamente 1/150, inferiores a aproximadamente 1/125, inferiores a aproximadamente 1/100, inferiores a aproximadamente 1/75, inferiores a aproximadamente 1/50, o inferiores a aproximadamente 1/25 de las composiciones orales líquidas de acetato de megestrol comerciales existentes, por ejemplo, Megace®, a aproximadamente la misma concentración por ml de megestrol.

Habitualmente la viscosidad de las formas de dosificación de megestrol nanoparticulado líquido de la invención va desde aproximadamente 175mPa s hasta aproximadamente 1mPa s, desde aproximadamente 150mPa s hasta aproximadamente 1 mPa, desde aproximadamente 125mPa s hasta aproximadamente 1mPa s, desde aproximadamente 100mPa s hasta aproximadamente 1mPa s, desde aproximadamente 75mPa s hasta aproximadamente 1mPa s, desde aproximadamente 50mPa s hasta aproximadamente 1mPa s, desde aproximadamente 25mPa s hasta aproximadamente 1mPa s, desde aproximadamente 15mPa s hasta aproximadamente 1mPa s, o desde aproximadamente 5mPa s hasta aproximadamente 1mPa s. Tal viscosidad es mucho más atractiva para el consumo de los sujetos y puede conducir a un mejor cumplimiento general por parte de los sujetos.

La viscosidad depende de la concentración y la temperatura. Habitualmente, una concentración más alta da como resultado una viscosidad más alta, mientras que una temperatura más alta da como resultado una viscosidad más baja. La viscosidad como se define con anterioridad hace referencia a medidas tomadas a aproximadamente 20°C. (La viscosidad del agua a 20°C es 1mPa s.) La invención abarca viscosidades equivalentes medidas a diferentes temperaturas.

Los inventores obtuvieron una viscosidad de 1,5mPa s para una dispersión de megestrol nanoparticulada que tiene una concentración de 30mg/mL, medida a 20°C. Una viscosidad equivalente a una concentración del 4% de agente activo sería de 1,7mPa s. Se pueden obtener viscosidades mayores y menores mediante la variación de la temperatura y la concentración de megestrol.

Otro aspecto importante de la invención es que las composiciones nanoparticuladas de megestrol de la invención no son turbias. "Turbio/a", como se utiliza en este documento, hace referencia a la propiedad de la materia particulada que puede verse a simple vista o que puede percibirse como "arenosa". Las composiciones nanoparticuladas de megestrol de la invención se pueden verter o extraer desde un contenedor con la misma facilidad que el agua, mientras que una forma de dosificación líquida de megestrol (es decir, no nanoparticulada o solubilizada) comercial estándar convencional exhibe particularmente características más "lentas".

Las formulaciones líquidas de esta invención se pueden formular para dosificaciones en cualquier volumen pero se prefieren los volúmenes equivalentes o menores a las formulaciones comerciales existentes.

2. Comienzo de actividad rápido

La utilización de formulaciones convencionales de megestrol no es ideal debido al comienzo retardado de la acción. En cambio, las composiciones nanoparticuladas de megestrol de la invención exhiben efectos terapéuticos más rápidos.

Preferentemente, después de la administración las composiciones nanoparticuladas de megestrol de la invención tienen un Tmax inferior a aproximadamente 5 horas, inferior a aproximadamente 4,5 horas, inferior a aproximadamente 4 horas, inferior a aproximadamente 3,5 horas, inferior a aproximadamente 3 horas, inferior a aproximadamente 2,75 horas, inferior a aproximadamente 2,5 horas, inferior a aproximadamente 2,25 horas, inferior a aproximadamente 2 horas, inferior a aproximadamente 1,75 horas, inferior a aproximadamente 1,5 horas, inferior a aproximadamente 1,25 horas, inferior a aproximadamente 1,0 hora, inferior a aproximadamente 50 minutos, inferior a aproximadamente 40 minutos, inferior a aproximadamente 30 minutos, inferior a aproximadamente 25 minutos, inferior a aproximadamente 20 minutos, inferior a aproximadamente 15 minutos, o inferior a aproximadamente 10 minutos.

3. Mayor biodisponibilidad

Las composiciones nanoparticuladas de megestrol de la invención exhiben preferentemente mayor biodisponibilidad y requieren dosis más pequeñas comparadas con las composiciones de megestrol convencionales anteriores administradas en una dosis similar.

Todo fármaco, incluyendo megestrol, puede tener efectos secundarios. Por lo tanto, son deseables las dosis más bajas de megestrol que pueden lograr los mismos o mejores efectos a los observados con mayores dosis de las composiciones de megestrol convencionales. Tales dosis más bajas se pueden conseguir con las composiciones de megestrol nanoparticuladas de la invención porque dado que la mayor biodisponibilidad observada con las composiciones de megestrol nanoparticuladas comparadas con las formulaciones de fármacos convencionales indica que se requieren dosis más pequeñas del fármaco para obtener el efecto terapéutico deseado. Específicamente, se considera que una dosis diaria de aproximadamente 375mg/5mL (75mg/mL) de una composición de acetato de megestrol nanoparticulada es equivalente a una dosis de 800mg de Megace®.

La administración de formulaciones de megestrol nanoparticuladas de la presente invención puede exhibir biodisponibilidad, como se determina por la AUC0-t, en una cantidad de aproximadamente 3000ng hr/ml hasta aproximadamente 10.000ng hr/ml, en donde Cmax es aproximadamente 300ng/ml hasta aproximadamente 1.100ng/ml en un sujeto humano alimentado y la AUC0-t en una cantidad de aproximadamente 2000ng hr/ml hasta aproximadamente 9000ng hr/ml, en donde Cmax es aproximadamente 300ng/ml hasta aproximadamente 2000ng/ml en un sujeto humano en ayunas. Preferentemente, las formulaciones de megestrol nanoparticuladas de la presente invención exhiben una biodisponibilidad comparable en un rango de entre aproximadamente 75 y aproximadamente 130%, más preferentemente entre aproximadamente 80% y aproximadamente 125%, del parámetro terapéutico especificado (por ejemplo, AUC0-t o Cmax).

4. Los perfiles farmacocinéticos de las composiciones de megestrol nanoparticuladas de la invención no se ven afectados sustancialmente por el estado de alimentación o ayuno del sujeto que ingiere las composiciones

La invención abarca composiciones de megestrol nanoparticuladas en donde el perfil farmacocinético del megestrol no se ve afectado sustancialmente por el estado de alimentación o ayuno de un sujeto que ingiere la composición. Esto significa que no existe una diferencia sustancial en la cantidad de megestrol absorbida o la tasa de absorción de megestrol cuando las composiciones de megestrol nanoparticuladas se administran en estado de alimentación frente al de ayuno. Por lo tanto, las composiciones de megestrol nanoparticuladas de la invención eliminan sustancialmente el efecto de la comida sobre la farmacocinética del megestrol.

La diferencia en la absorción de la composición de megestrol nanoparticulada de la invención, cuando se administra en estado de alimentación frente al de ayuno, es inferior a aproximadamente 35%, inferior a aproximadamente 30%, inferior a aproximadamente 25%, inferior a aproximadamente 20%, inferior a aproximadamente 15%, inferior a

aproximadamente 10%, inferior a aproximadamente 5%, o inferior a aproximadamente 3%. Esta es una característica especialmente importante en el tratamiento de pacientes con dificultad en mantener un estado de alimentación.

5 Adicionalmente, de manera preferente la diferencia en la tasa de absorción (es decir, Tmax) de las composiciones de megestrol nanoparticuladas de la invención, cuando se la administra en estado de alimentación frente al de ayuno, es inferior a aproximadamente 100%, inferior a aproximadamente 90%, inferior a aproximadamente 80%, inferior a aproximadamente 70%, inferior a aproximadamente 60%, inferior a aproximadamente 50%, inferior a aproximadamente 40%, inferior a aproximadamente 30%, inferior a aproximadamente 20%, inferior a aproximadamente 15%, inferior a aproximadamente 10%, inferior a aproximadamente 5%, inferior a aproximadamente 3%, o esencialmente ninguna diferencia.

Los beneficios de una forma de dosificación que elimina sustancialmente el efecto de la comida incluyen un aumento en la conveniencia del sujeto, aumentando de esta forma el cumplimiento del sujeto, dado que el sujeto no necesita asegurarse que está tomando una dosis con comida o bien sin ella.

5. Perfiles de re-dispersibilidad de las composiciones de megestrol nanoparticuladas de la invención

15 Una característica adicional de las composiciones de megestrol nanoparticuladas de la invención es que las composiciones se re-dispersan de tal modo que el tamaño promedio de partícula efectivo de las partículas de megestrol re-dispersadas es inferior a aproximadamente 2 micrones. Esto es significativo, dado que si en la administración las partículas de megestrol nanoparticuladas presentes en las composiciones de la invención no re-dispersaran a un tamaño de partícula sustancialmente nanoparticulado, la forma de dosificación podría perder los beneficios conferidos mediante la formulación de megestrol en un tamaño de partícula nanoparticulado.

Esto es así porque las composiciones de megestrol nanoparticuladas se benefician del tamaño pequeño de partícula del megestrol; si las partículas de megestrol nanoparticuladas no se re-dispersan en tamaños de partículas pequeños en la administración, se forman "grumos" o partículas de megestrol aglomeradas. Con la formación de tales partículas aglomeradas, se podría reducir la biodisponibilidad de la forma de dosificación.

25 Preferentemente, las partículas de megestrol re-dispersadas de la invención tienen un tamaño promedio de partícula efectivo, por peso, inferior a aproximadamente 2 micrones, inferior a aproximadamente 1900nm, inferior a aproximadamente 1800nm, inferior a aproximadamente 1700nm, inferior a aproximadamente 1600nm, inferior a aproximadamente 1500nm, inferior a aproximadamente 1400nm, inferior a aproximadamente 1300nm, inferior a aproximadamente 1200nm, inferior a aproximadamente 1100nm, inferior a aproximadamente 1000nm, inferior a aproximadamente 900nm, inferior a aproximadamente 800nm, inferior a aproximadamente 700nm, inferior a aproximadamente 600nm, inferior a aproximadamente 500nm, inferior a aproximadamente 400nm, inferior a aproximadamente 300nm, inferior a aproximadamente 250nm, inferior a aproximadamente 200nm, inferior a aproximadamente 150nm, inferior a aproximadamente 100nm, inferior a aproximadamente 75nm, inferior a aproximadamente 50nm, medido utilizando los métodos de dispersión de la luz, microscopía, u otros métodos apropiados.

Además, las composiciones de megestrol nanoparticuladas de la invención exhiben una redispersión espectacular de las partículas de megestrol nanoparticuladas en la administración a un mamífero, tal como un humano o un animal, como se demostró mediante la reconstitución en un medio acuoso biorelevante. Tal medio acuoso biorelevante puede ser cualquier medio acuoso que exhiba la resistencia iónica y el pH deseados, lo que forma la base para la biorelevancia del medio. El pH y la resistencia iónica deseados son aquellos que son representativos de las condiciones fisiológicas encontradas en el cuerpo humano. Tal medio acuoso biorelevante puede ser, por ejemplo, las soluciones electrolíticas acuosas o las soluciones acuosas de cualquier sal, ácido o base, o una combinación de las mismas, que exhiban el pH y la resistencia iónica deseados.

45 Se conoce bien en el arte el pH biorelevante. Por ejemplo, en el estómago, el pH va desde ligeramente menos de 2 (pero habitualmente es mayor a 1) hasta 4 ó 5. En el intestino delgado el pH puede encontrarse entre 4 y 6, y en el colon puede encontrarse entre 6 y 8. También se conoce bien en el arte la resistencia iónica biorelevante. El fluido gástrico del estado de ayuno tiene una resistencia iónica de aproximadamente 0,1M mientras que el fluido intestinal del estado de ayuno tiene una resistencia iónica de aproximadamente 0,14. Véase por ejemplo, Lindahl et al., "Characterization of Fluids from the Stomach and Proximal Jejunum in Men and Women" (Caracterización de fluidos del estómago y del yeyuno proximal en hombres y mujeres), Pharm. Res., 14 (4): 497-502 (1997).

Se cree que el pH y la resistencia iónica de la solución de prueba son más críticos que el contenido químico específico. Por consiguiente, los valores de pH y resistencia iónica apropiados se pueden obtener a través de numerosas combinaciones de ácidos fuertes, bases fuertes, sales, pares conjugados ácido-base simples o múltiples (es decir, ácidos débiles y las sales correspondientes de ese ácido), electrolitos monopróticos y polipróticos, etc.

Las soluciones electrolíticas representativas pueden ser, pero no se limitan a, soluciones de HCl, con una concentración entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 0,1M, y soluciones NaCl, con una concentración entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 0,1M, y mezclas de las mismas. Por ejemplo, las soluciones electrolíticas pueden ser, pero no se limitan a, aproximadamente 0,1M HCl o menos, aproximadamente 0,01M HCl o menos, aproximadamente 0,001M HCl o menos, aproximadamente 0,1M NaCl o menos, aproximadamente 0,01M NaCl o menos, aproximadamente 0,001M NaCl o menos, y mezclas de las mismas. De estas soluciones electrolíticas, 0,01M HCl y/o 0,1 M NaCl, son más representativas de las condiciones fisiológicas humanas en estado de ayuno, debido a las condiciones de pH y resistencia iónica del tracto gastrointestinal proximal.

Las concentraciones electrolíticas de 0,001M HCl, 0,01M HCl, y 0,1M HCl corresponden al pH 3, pH 2 y pH 1, respectivamente. Por lo tanto, una solución de 0,01M HCl simula las condiciones ácidas habituales del estómago. Una solución de 0,1M NaCl proporciona una aproximación aceptable de las condiciones de resistencia iónica encontradas en todo del cuerpo, incluyendo los fluidos gastrointestinales, aunque se podrían emplear concentraciones mayores a 0,1M para simular las condiciones de alimentación dentro del tracto GI humano.

Las soluciones a modo de ejemplares de sales, ácidos, bases, o las combinaciones de las mismas, que exhiben el pH y la resistencia iónica deseados, incluyen pero no se limitan a ácido fosfórico/sales fosfáticas + sales de sodio, potasio y calcio de cloruro, ácido acético/sales de acetato + sales de sodio, potasio y calcio de cloruro, ácido carbónico/sales de bicarbonato + sales de sodio, potasio y calcio de cloruro, y ácido cítrico/sales de citrato + sales de sodio, potasio y calcio de cloruro.

6. Composiciones de megestrol nanoparticuladas bioadhesivas

Las composiciones de megestrol nanoparticuladas bioadhesivas de la invención comprenden al menos un estabilizador de superficie catiónico, que se describe en mayor detalle con posterioridad. Las formulaciones bioadhesivas de megestrol exhiben una bioadhesión excepcional a las superficies biológicas tales como la mucosa.

En el caso de las composiciones de megestrol nanoparticuladas bioadhesivas, el término "bioadhesión" se utiliza para describir la adhesión entre las composiciones de megestrol nanoparticuladas y un sustrato biológico (es decir, la mucina gastrointestinal, el tejido del pulmón, la mucosa nasal, etc.). Véase por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos Número 6428814 para las "Composiciones nanoparticuladas bioadhesivas que contienen estabilizadores catiónicos de superficie".

Las composiciones de megestrol bioadhesivas de la invención son útiles en cualquier situación en la cual se desean aplicar las composiciones a una superficie biológica. Las composiciones de megestrol bioadhesivas revisten a la superficie diana de una película continua y uniforme que es invisible a simple vista.

Una composición de megestrol nanoparticulada bioadhesiva hace más lento el tránsito de la composición, y algunas partículas de megestrol también muy probablemente se adherirían a otros tejidos que no son células mucosas y por lo tanto darían una exposición prolongada al megestrol, aumentando de este modo la absorción y la biodisponibilidad de las dosificación administrada.

7. Perfiles farmacocinéticos de las composiciones de megestrol nanoparticuladas de la invención

La presente invención también proporciona composiciones de megestrol nanoparticuladas que tienen un perfil farmacocinético deseado cuando se las administra a sujetos mamíferos. El perfil farmacocinético deseado de las composiciones de megestrol nanoparticuladas comprende los parámetros: (1) que el Tmax del megestrol, cuando se lo prueba en el plasma del sujeto mamífero, es inferior a aproximadamente 5 horas; y (2) un Cmax de megestrol es mayor a aproximadamente 30ng/ml. Preferentemente, el parámetro de Tmax del perfil farmacocinético no es mayor a aproximadamente 3 horas. Más preferentemente, el parámetro de Tmax del perfil farmacocinético no es mayor a aproximadamente 2 horas.

El perfil farmacocinético deseado, como se utiliza en este documento, es el perfil farmacocinético medido después de la dosis inicial de megestrol. Por ejemplo, en un sujeto que recibe 40mg de megestrol cuatro veces al día, el Tmax y el Cmax después de la dosis inicial debe ser inferior a aproximadamente 5 horas y mayor a aproximadamente 30ng/ml, respectivamente. Las composiciones se pueden formular en cualquier forma que se describe más abajo.

Las formulaciones actuales de megestrol incluyen suspensiones orales y tabletas. De acuerdo con el prospecto incluido en el paquete de Megace®, el perfil farmacocinético de la suspensión oral contiene parámetros tales que la mediana del Tmax es de 5 horas y la media del Cmax es 753ng/ml. Además, el Tmax y el Cmax para la tableta de 40mg de Megace®, después de la dosis inicial, es de 2,2 horas y 27,6ng/ml, respectivamente. Physicians Desk Reference, 55th Ed., 2001. Las composiciones de megestrol nanoparticuladas de la invención mejoran simultáneamente al menos los parámetros del Tmax y el Cmax del perfil farmacocinético del megestrol.

En una realización, un umbral de concentración en el plasma sanguíneo de megestrol de aproximadamente 700ng/ml se alcanza en menos de aproximadamente 5 horas después de la administración de la formulación, y preferentemente en no más de aproximadamente 3 horas.

5 Preferentemente, el T_{max} de una dosis administrada de una composición de megestrol nanoparticulada es inferior al T_{max} de una composición de megestrol no nanoparticulada comercial estándar convencional, administrada en una dosificación similar. Además, preferentemente el C_{max} de una composición de megestrol nanoparticulada es mayor al C_{max} de una composición de megestrol no nanoparticulada comercial estándar convencional, administrada en una dosificación similar.

10 Una composición de megestrol nanoparticulada preferente de la invención exhibe en una prueba farmacocinética comparativa con una formulación comercial estándar de megestrol, tal como una suspensión oral o tableta de Megace® de Bristol Myers Squibb, un T_{max} que es inferior a aproximadamente 100%, inferior a aproximadamente 90%, inferior a aproximadamente 80%, inferior a aproximadamente 70%, inferior a aproximadamente 60%, inferior a aproximadamente 50%, inferior a aproximadamente 40%, inferior a aproximadamente 30%, inferior a aproximadamente 25%, inferior a aproximadamente 20%, inferior a aproximadamente 15%, inferior a aproximadamente 10% del T_{max} exhibido por la formulación comercial estándar de megestrol.

15 Una composición de megestrol nanoparticulada preferente de la invención exhibe en una prueba farmacocinética comparativa con una formulación comercial estándar de megestrol, tal como una suspensión oral o tableta de Megace® de Bristol Myers Squibb, un C_{max} que es superior a aproximadamente 5%, superior a aproximadamente 10%, superior a aproximadamente 15%, superior a aproximadamente 20%, superior a aproximadamente 30%, superior a aproximadamente 40%, superior a aproximadamente 50%, superior a aproximadamente 60%, superior a aproximadamente 70%, superior a aproximadamente 80%, superior a aproximadamente 90%, superior a aproximadamente 100%, superior a aproximadamente 110%, superior a aproximadamente 120%, superior a aproximadamente 130%, superior a aproximadamente 140%, superior a aproximadamente 150% del C_{max} exhibido por la formulación comercial estándar de megestrol.

20 No existe un límite superior crítico de concentración en plasma sanguíneo mientras no se excedan significativamente las cantidades de dosificación expuestas a continuación. Una dosis adecuada de megestrol, administrada de acuerdo con el método de la invención, se encuentra habitualmente en el rango entre aproximadamente 1mg/día y aproximadamente 1000mg/día, o entre aproximadamente 40mg/día y aproximadamente 800mg/día. Preferentemente, la cantidad terapéuticamente efectiva de las composiciones de megestrol nanoparticuladas de la invención es un 1/6, un 1/5, un 1/4, un 1/3 tercio, o un 1/2 de la cantidad terapéuticamente efectiva de las formulaciones de megestrol comerciales existentes.

25 Se puede utilizar cualquier protocolo farmacocinético estándar para determinar el perfil de concentración en plasma sanguíneo en humanos después de la administración de una composición de megestrol nanoparticulada, y establecer de este modo si esa composición satisface los criterios farmacocinéticos expuestos en este documento. Por ejemplo, se puede realizar un estudio aleatorio cruzado de dosis única utilizando un grupo de sujetos humanos adultos sanos. El número de sujetos debería ser suficiente para proporcionar un control adecuado de la variación en un análisis estadístico, y es habitualmente aproximadamente 10 ó más, aunque para ciertos fines un grupo más pequeño puede ser suficiente. Cada sujeto recibe mediante administración oral en el momento cero una dosis única (por ejemplo, 300mg) de una formulación de prueba de megestrol, normalmente alrededor de las 8am después de un ayuno de toda la noche. Los sujetos continúan el ayuno y permanecen en posición vertical por aproximadamente 4 horas después de la administración de la formulación de megestrol. Las muestras de sangre se recolectan de cada sujeto antes de la administración (por ejemplo, 15 minutos) y a varios intervalos después de la administración. Para el presente objeto se prefiere tomar varias muestras dentro de la primera hora, y tomar muestras menos frecuentemente después de eso. De manera ilustrativa, las muestras de sangre podrían ser recolectadas a los 15, 30, 45, 60, y 90 minutos después de la administración, después cada hora desde las 2 a las 10 horas después de la administración. También se podrían tomar muestras de sangre adicionales más tarde, por ejemplo a las 12 y 24 horas después de la administración. Si se van a utilizar los mismos sujetos para el estudio de una segunda formulación de prueba, antes de la administración de la segunda formulación debería transcurrir un período de al menos 7 días. El plasma se separa de las muestras de sangre mediante centrifugación y el plasma separado se analiza en busca de megestrol mediante un procedimiento validado de cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC), tal como por ejemplo Garver et al., J. Pharm. Sci. 74(6):664-667 (1985). Las concentraciones de plasma de megestrol a las que se hace referencia en este documento deben entenderse como las concentraciones totales de megestrol incluyendo ambos el megestrol libre y enlazado.

35 40 45 50 55 Cualquier formulación que proporcione el perfil farmacocinético deseado es adecuado para la administración de acuerdo con los métodos presentes. Los tipos ejemplares de las formulaciones que proporcionan tales perfiles son dispersiones líquidas y formas de dosis sólidas de megestrol nanoparticuladas. Las dispersiones de megestrol han probado ser estables a temperaturas de hasta 50°C. Si el medio de dispersión líquido es uno en el cual el megestrol nanoparticulado tiene muy baja solubilidad, las partículas de megestrol nanoparticuladas están presentes como

partículas suspendidas. Cuanto más pequeñas son las partículas de megestrol, mayor es la probabilidad de que la formulación exhiba el perfil farmacocinético deseado.

8. Composiciones con combinación de perfiles farmacocinéticos

5 En otra realización de la invención, una primera composición de megestrol nanoparticulada que proporciona un perfil farmacocinético deseado se co-administra, administrada de manera secuencial, o combina con al menos otra composición de megestrol que genera un perfil farmacocinético deseado diferente. Se puede co-administrar más de dos composiciones de megestrol, en forma secuencial o combinada. Mientras que la primera composición de megestrol tiene un tamaño de partícula nanoparticulada, la una o más composiciones de megestrol adicionales pueden ser nanoparticuladas, solubilizadas, o tener un tamaño de partícula microparticulada convencional.

10 Por ejemplo, una primera composición de megestrol puede tener un tamaño de partícula nanoparticulada, que confiere un T_{max} corto y habitualmente un C_{max} más alto. Esta primera composición de megestrol se puede combinar, co-administrar, o administrar de manera secuencial con una segunda composición que comprende: (1) megestrol con un tamaño de partícula mayor (pero aún nanoparticulado como se define en este documento), y por lo tanto que exhibe una absorción más lenta, un T_{max} más prolongado, y habitualmente un C_{max} inferior; o (2) una
15 composición de megestrol solubilizada o microparticulada, que exhibe un T_{max} más prolongado, y habitualmente un C_{max} inferior.

Las segundas, terceras, cuartas, etc., composiciones de megestrol pueden diferir de la primera, y entre sí, por ejemplo: (1) en los tamaños promedio de partícula efectiva de megestrol; o (2) en la dosificación de megestrol. Tal combinación de composición puede reducir la frecuencia de dosis requerida.

20 Si la segunda composición de megestrol tiene un tamaño de partícula nanoparticulado, preferentemente las partículas de megestrol de la segunda composición tienen al menos un estabilizador de superficie asociado con la superficie de las partículas del fármaco. El estabilizador o más estabilizadores de superficie pueden ser los mismos o diferentes al estabilizador o estabilizadores de superficie presentes en la primera composición de megestrol.

25 Preferentemente donde se desea la co-administración de una formulación “de rápida acción” y una formulación “de mayor duración”, las dos formulaciones se combinan dentro de una única composición, por ejemplo una composición de doble liberación.

9. Composiciones con combinación de agentes activos

30 La presente invención abarca las combinaciones de megestrol nanoparticuladas de la invención formuladas o co-administradas con uno o más agentes activos no megestrol, que son convencionales (solubilizados o microparticulados) o bien nanoparticulados. También se revela métodos para la utilización de tales composiciones combinadas. Los agentes activos que no son megestrol se encuentran presentes en una fase cristalina, una fase amorfa, una fase semi-cristalina, una fase semi-amorfa o una mezcla de las mismas.

35 El compuesto que se va administrar en combinación con una composición de megestrol nanoparticulada de la invención se puede formular en forma separada de la composición de megestrol nanoparticulada o co-formular con la composición de megestrol nanoparticulada. Donde se co-formula una composición de megestrol nanoparticulada con un segundo agente activo, el segundo agente activo se puede formular de cualquier manera adecuada, tal como una forma de liberación inmediata, de comienzo rápido, de liberación sostenida, o de doble liberación.

40 El agente activo que no es megestrol tiene un tamaño de partícula nanoparticulado, es decir, un tamaño de partícula inferior a aproximadamente 2 micrones, uno o más estabilizadores de superficie asociados con la superficie del agente activo. Además, si el agente activo tiene un tamaño de partícula nanoparticulado, entonces de manera preferente es escasamente soluble y dispersable en al menos un medio de dispersión líquido. Por “escasamente soluble” se debe entender que el agente activo tiene una solubilidad en un medio de dispersión líquido inferior a aproximadamente 30mg/mL, inferior a aproximadamente 20mg/mL, inferior a aproximadamente 10mg/mL, inferior a aproximadamente 1mg/mL. Los medios de dispersión líquidos útiles incluyen, pero no se limitan a, el agua, las
45 soluciones salinas acuosas, al aceite de cártamo y los solventes tales como etanol, t-butanol, hexano y glicol.

Tales agentes activos que no son megestrol pueden ser, por ejemplo, un agente terapéutico. Un agente terapéutico puede ser un agente farmacéutico, incluyendo un componente biológico. El agente activo se puede seleccionar a partir de diversas clases de fármacos conocidos, incluyendo, por ejemplo, aminoácidos, proteínas, péptidos, nucleótidos, fármacos contra la obesidad, estimulantes del sistema nervioso central, carotenoides, corticosteroides, inhibidores de la elastasa, antifúngicos, terapias oncológicas, antieméticos, analgésicos, agentes cardiovasculares, agentes antiinflamatorios, tales como AINES e inhibidores de la COX-2, antihelmínticos, agentes antiarrítmico, antibióticos (incluyendo las penicilinas), anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antiepilépticos, antihistamínico, antihipertensivo, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos,

5 inmunosupresores, agentes antitiroideo, agentes antivirales, ansiolíticos, sedantes (hipnóticos y neurolépticos), astringentes, agentes bloqueadores de los receptores alfa adrenérgicos, agentes bloqueadores de beta adrenoceptores, productos sanguíneos y sustitutos, agentes inotrópicos cardiacos, medios de contraste, corticosteroides, antitusígenos (expectorantes y mucolíticos), agentes de diagnóstico, agentes de diagnóstico por imágenes, diuréticos, dopaminérgicos (agentes antiparkinsonianos), fármacos hemostáticos, agentes inmunológicos, agentes reguladores de los lípidos, relajantes musculares, parasimpaticomiméticos, calcitonina y bifosfonatos paratiroideos, prostaglandinas, radiofármacos, hormonas sexuales (incluyendo esteroides), agentes antialérgicos, estimulantes y anorécticos, simpaticomiméticos, agentes tiroideos, vasodilatadores y xantinas.

10 Se puede encontrar una descripción de estas clases de agentes activos y un listado de especies dentro de cada clase en "Martindale's The Extra Pharmacopoeia", 31era edición (The Pharmaceutical Press, London, 1996). Los agentes activos están disponibles comercialmente y/o se pueden preparar mediante técnicas conocidas en el arte.

15 Los nutraceuticos y suplementos dietéticos se revelan, por ejemplo, en Roberts et al., "Nutraceuticals: The Complete Encyclopedia of Supplements, Herbs, Vitamins, and Healing Foods" (American Nutraceutical Association, 2001). Los suplementos dietéticos y los nutraceuticos también se revelan en "Physicians' Desk Reference for Nutritional Supplements", 1era Ed. (2001) y "The Physicians' Desk Reference for Herbal Medicines", 1era Ed. (2001). Un suplemento nutraceutico o dietético, también conocido como un alimento fitoquímico o funcional, es generalmente cualquiera de una clase de suplementos dietéticos, vitaminas, minerales, hierbas o alimentos curativos que tienen efectos médicos o farmacéuticos en el cuerpo.

20 Los suplementos nutraceuticos o dietéticos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, luteína, ácido fólico, ácidos grasos (por ejemplo, DHA y ARA), extractos de frutas y vegetales, suplementos vitamínicos y minerales, fosfatidilserina, ácido lipoico, melatonina, glucosamina-condroitina, Aloe Vera, Guggul, glutamina, aminoácidos (por ejemplo, arginina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina), té verde, licopeno, alimentos integrales, aditivos alimentarios, hierbas, fitonutrientes, antioxidantes, componentes flavonoides de las frutas, aceite de onagra, semillas de lino, aceites de pescado y otros animales marinos y alimentos probióticos. Los suplementos nutraceuticos y dietéticos también incluyen alimentos modificados genéticamente producidos mediante la bioingeniería para tener una propiedad deseada, también conocidos como "alimentos."

10. Composiciones de megestrol nanoparticuladas esterilizadas mediante filtración

30 Las composiciones de megestrol nanoparticuladas de la invención se pueden esterilizar mediante filtración. Esto evita la necesidad de la esterilización por calor, que puede dañar o degradar al megestrol, así como dar lugar al crecimiento de cristales y la agregación de partículas.

35 La esterilización por filtración puede ser difícil debido al tamaño pequeño de partícula requerido de la composición. La filtración es un método efectivo para la esterilización de soluciones homogéneas cuando el tamaño de poro del filtro de membrana es inferior o igual a aproximadamente 0,2 micrones (200nm) porque un filtro de 0,2 micrones es suficiente para eliminar esencialmente todas las bacterias. La esterilización por filtración no se utiliza normalmente para esterilizar suspensiones convencionales de megestrol micrónico porque las partículas de megestrol son demasiado grandes para pasar a través de los poros de la membrana.

Una forma de dosificación de megestrol nanoparticulada estéril es particularmente útil en el tratamiento de pacientes inmunocomprometidos, infantes o pacientes juveniles, y personas mayores, dado que estos grupos de pacientes son los más susceptibles a la infección causada por una forma de dosificación líquida no estéril.

40 Dado que las composiciones de megestrol nanoparticuladas de la invención se pueden esterilizar mediante filtración, y dado que las composiciones pueden tener un tamaño promedio de partícula efectivo muy pequeño, las composiciones son adecuadas para la administración parenteral.

11. Beneficios diversos de las composiciones de megestrol nanoparticuladas de la invención

45 Las composiciones de megestrol nanoparticuladas preferentemente exhiben una mayor tasa de disolución comparada con las formas microcristalinas convencionales de megestrol. Adicionalmente, las composiciones de la invención exhiben características de rendimiento mejoradas para la inyección oral, intravenosa, subcutánea o intramuscular, tales como mayor carga de dosis y tabletas o volúmenes de dosis líquida más pequeños. Además, las composiciones de megestrol nanoparticuladas de la invención no requieren solventes orgánicos o extremos de pH.

50 Otro beneficio de las composiciones de megestrol nanoparticuladas de la invención es que se descubrió sorprendentemente que al ser administradas, las composiciones nanoparticuladas de acetato de megestrol alcanzan niveles en sangre terapéuticos dentro de una dosis. Se trata de un contraste espectacular con la composición de acetato de megestrol comercialmente disponible en la actualidad (Megace® de Bristol Myers Squibb Co.), que

requiere de dosis múltiples, administradas a lo largo de varios días hasta una semana, para alcanzar un nivel terapéutico del fármaco en el torrente sanguíneo.

B. Composiciones

5 La presente invención proporciona composiciones como se definen en las reivindicaciones que comprenden partículas de megestrol nanoparticuladas y al menos un estabilizador de superficie. El uno o más estabilizadores de superficie están preferentemente asociados con la superficie de las partículas de megestrol. Los estabilizadores de superficie útiles en este documento no reaccionan químicamente con las partículas de megestrol y preferentemente no lo hacen consigo mismos. Las moléculas individuales del estabilizador de superficie se encuentran esencialmente libres de entrecruzamiento intermolecular.

10 La presente invención también incluye composiciones de megestrol nanoparticuladas junto con uno o más portadores, adyuvantes, o vehículos no tóxicos fisiológicamente aceptables, designados conjuntamente como portadores. En general, las composiciones de megestrol pueden formularse para la inyección parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea), la administración oral de forma sólida, líquida o en aerosol, la administración vaginal, nasal, rectal, ocular, local (povos, ungüentos o gotas), bucal, intracisternal, intraperitoneal o tópica, y similares.

1. Partículas de megestrol

20 Como se utiliza en este documento el término megestrol, que es el principio activo en las composiciones, se utiliza para hacer referencia a megestrol, acetato de megestrol (17 α -acetiloxi-6-metilpregna-4,6-diene-3,20-diona), o una sal de los mismos. Las partículas de megestrol se encuentran presentes en una fase cristalina, una fase amorfa, una fase semi-cristalina, una fase semi-amorfa o una mezcla de las mismas.

25 El acetato de megestrol es bien conocido en el arte y es fácilmente reconocido por una persona con conocimientos en el arte. Generalmente, el megestrol se utiliza para el tratamiento de cáncer de mama, cáncer de endometrio y, menos frecuentemente, cáncer de próstata. El megestrol también se utiliza frecuentemente como un potenciador del apetito en pacientes en un estado de deterioro, tales como el deterioro por VIH, el deterioro por cáncer o la anorexia. El megestrol se puede utilizar para otras indicaciones en donde las progestinas se utilizan habitualmente, tales como la terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas y la anticoncepción oral. Además, el megestrol se puede utilizar para la supresión ovárica en diversas afecciones tales como endometriosis, hirsutismo, dismenorrea y el sangrado uterino, así como el cáncer de útero, el cáncer uterino, cáncer cervical y cáncer renal. El megestrol también se utiliza en pacientes después de la castración.

30 2. Estabilizadores de superficie

La elección de un estabilizador de superficie para el megestrol no es trivial. Por consiguiente, la presente invención hace referencia al sorprendente descubrimiento de que las composiciones de megestrol nanoparticuladas se pueden realizar.

35 En la invención se pueden utilizar combinaciones de más de un estabilizador de superficie. Los estabilizadores de superficie preferentes como se definen en las reivindicaciones incluyen, al menos un estabilizador de superficie seleccionado del grupo que consiste en ésteres de ácido graso de sorbitan polioxiétileno, hidroxipropil celulosas, hidroxipropil metilcelulosa, polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído, poloxámeros, lisozima y copolímeros aleatorios de acetato de vinilo y vinilpirrolidona. Los estabilizadores de superficie primarios preferentes incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, copolímeros aleatorios de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, o una combinación de los mismos. Los estabilizadores de superficie secundarios preferentes incluyen, pero no se limitan a, lauril sulfato de sodio y sulfosuccinato de dioctilo.

45 La mayoría de estos estabilizadores de superficie son excipientes farmacéuticos conocidos y son descritos en detalle en el "Handbook of Pharmaceutical Excipients", publicado en forma conjunta por la Asociación Farmacéutica Estadounidense y La Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña (The Pharmaceutical Press, 2000). Los estabilizadores de superficie están disponibles comercialmente y/o se pueden preparar mediante técnicas conocidas en el arte.

3. Otros excipientes farmacéuticos

50 Las composiciones de megestrol farmacéuticas de acuerdo con la invención también puede comprender uno o más agentes de unión, agentes de relleno, agentes lubricantes, agentes de suspensión, edulcorantes, agentes saborizantes, conservantes, tampones, agentes humectantes, agentes desintegradores, agentes efervescentes y otros excipientes. Tales excipientes son conocidos en el arte.

Los ejemplos de agentes de relleno son monohidrato de lactosa, lactosa anhidra y diversos almidones; los ejemplos de agentes de unión son diversas celulosas y polivinilpirrolidona reticulada, celulosa microcristalina entrecruzada, tal como Avicel® PH101 y Avicel® PH102, celulosa microcristalina, y celulosa microcristalina silicificada (ProSolv SMCC™).

5 Los lubricantes adecuados, incluyendo a los agentes que actúan sobre la fluidez del polvo que se comprimirá, son dióxido de silicio coloidal, tales como Aerosil® 200, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y gel de sílice.

10 Los ejemplos de edulcorantes son cualquier edulcorante natural o artificial, tales como sacarosa, xilitol, sacarina sódica, ciclamato, aspartamo y acesulfame. Los ejemplos de agentes saborizantes son Magnasweet® (marca comercial de MAFCO), sabor a chicle globo y sabores a fruta y similares.

Los ejemplos de conservantes son sorbato de potasio, metilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico y sus sales, otros ésteres de ácido parahidroxibenzoico tales como butilparabeno, alcoholes tales como alcohol etílico o bencílico, compuestos fenólicos tales como fenol, o compuestos cuaternarios tales como cloruro de benzalconio.

15 Los diluyentes adecuados incluyen rellenos inertes farmacéuticamente aceptables, tales como celulosa microcristalina, lactosa, fosfato de calcio dibásico, sacáridos, y/o mezclas de cualquiera de los anteriores. Los ejemplos de diluyentes incluyen celulosa microcristalina, tales como Avicel® PH101 y Avicel® PH102; lactosa tales como lactosa monohidratada, lactosa anhidra, y Pharmatose® DCL21; fosfato de calcio dibásico tal como Emcompress®; manitol; almidón; sorbitol, sacarosa; y glucosa.

20 Los disgregantes adecuados incluyen polivinilpirrolidona ligeramente reticulada, almidón de maíz, almidón de papa, y almidones modificados, croscarmelosa de sodio, povidona reticulada, glicolato de almidón sódico y mezclas de los mismos.

25 Los ejemplos de los agentes efervescentes son pares efervescentes tales como el ácido orgánico y un carbonato o bicarbonato. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, ácidos cítricos, tartáricos, málicos, fumáricos, adípicos, succínicos, y algínicos y anhídridos y sales ácidas. Los carbonatos y bicarbonatos adecuados incluyen, por ejemplo, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, carbonato de magnesio, carbonato de sodio glicina, carbonato de la L-lisina, y carbonato de arginina. Alternativamente, puede estar presente sólo el componente de bicarbonato de sodio del par efervescente.

4. Megestrol nanoparticulado o tamaño de partícula del agente activo

30 Como se utiliza en este documento, el tamaño de partícula se determina sobre la base del tamaño promedio ponderado de partícula medido utilizando técnicas de medición de tamaño de partícula convencionales bien conocidas por los expertos en el arte. Tales técnicas incluyen, por ejemplo, sedimentación en fraccionamiento del campo de flujo, espectroscopía de correlación de fotones, métodos de dispersión de luz y centrifugación de disco.

35 Las composiciones de la invención comprenden partículas de megestrol nanoparticuladas que tienen un tamaño promedio de partícula efectivo inferior a 2000nm (es decir, 2 micrones) como se define en las reivindicaciones. En otras realizaciones de la invención, las partículas de megestrol tienen un tamaño promedio de partícula efectivo inferior a aproximadamente 1900nm, inferior a aproximadamente 1800nm, inferior a aproximadamente 1700nm, inferior a aproximadamente 1600nm, inferior a aproximadamente 1500nm, inferior a aproximadamente 1400nm, inferior a aproximadamente 1300nm, inferior a aproximadamente 1200nm, inferior a aproximadamente 1100nm, inferior a aproximadamente 1000nm, inferior a aproximadamente 900nm, inferior a aproximadamente 800nm, inferior a aproximadamente 700nm, inferior a aproximadamente 600nm, inferior a aproximadamente 500nm, inferior a aproximadamente 400nm, inferior a aproximadamente 300nm, inferior a aproximadamente 250nm, inferior a aproximadamente 200nm, inferior a aproximadamente 150nm, inferior a aproximadamente 100nm, inferior a aproximadamente 75nm, inferior a aproximadamente 50nm, medido utilizando las técnicas mencionadas con anterioridad.

45 Si la composición de megestrol nanoparticulada comprende además uno o más agentes activos nanoparticulados que no son megestrol, tales agentes activos tienen un tamaño promedio de partícula efectivo inferior a aproximadamente 2000nm (es decir, 2 micrones). En otras realizaciones de la invención, los agentes activos que no son megestrol nanoparticulados pueden tener un tamaño promedio de partícula efectivo inferior a aproximadamente 1900nm, inferior a aproximadamente 1800nm, inferior a aproximadamente 1700nm, inferior a aproximadamente 1600nm, inferior a aproximadamente 1500nm, inferior a aproximadamente 1400nm, inferior a aproximadamente 1300nm, inferior a aproximadamente 1200nm, inferior a aproximadamente 1100nm, inferior a aproximadamente 1000nm, inferior a aproximadamente 900nm, inferior a aproximadamente 800nm, inferior a aproximadamente 700nm, inferior a aproximadamente 600nm, inferior a aproximadamente 500nm, inferior a aproximadamente 400nm, inferior a aproximadamente 300nm, inferior a aproximadamente 250nm, inferior a aproximadamente 200nm, inferior

a aproximadamente 150nm, inferior a aproximadamente 100nm, inferior a aproximadamente 75nm, inferior a aproximadamente 50nm, medido utilizando métodos de dispersión de luz, microscopía u otros métodos apropiados.

5 El término "un tamaño promedio de partícula efectivo inferior a 2000nm" significa que al menos el 50% de las partículas de megestrol nanoparticulado o de agente activo que no es megestrol nanoparticulado tienen un tamaño de partícula inferior a 2000nm, por peso, medido utilizando las técnicas señaladas con anterioridad. Preferentemente, al menos aproximadamente el 70%, aproximadamente el 90%, o aproximadamente el 99% de las partículas de megestrol nanoparticulado o de agente activo que no es megestrol tienen un tamaño de partícula inferior al promedio efectivo, es decir, inferior a aproximadamente 2000nm, inferior a aproximadamente 1900nm, inferior a aproximadamente 1800nm, etc.

10 Si la composición de megestrol nanoparticulada se combina con una composición de megestrol convencional o microparticulada o una composición de agente activo que no es megestrol, entonces tal composición se solubiliza o bien tiene un tamaño promedio de partícula efectivo mayor a aproximadamente 2 micrones. "Un tamaño promedio de partícula efectivo mayor a aproximadamente 2 micrones" significa que al menos el 50% de las partículas de megestrol convencional o de agente activo que no es megestrol tienen un tamaño de partícula mayor a aproximadamente 2 micrones, por peso, medido utilizando las técnicas señaladas con anterioridad. En otras realizaciones de la invención, al menos aproximadamente el 70%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95%, o aproximadamente el 99% de las partículas de megestrol convencional o de agente activo que no es megestrol tienen un tamaño de partícula mayor a aproximadamente 2 micrones.

5. Concentración de megestrol nanoparticulado y estabilizadores de superficie

20 Las cantidades relativas de megestrol nanoparticulado y uno o más estabilizadores de superficie puede variar ampliamente. La cantidad óptima de componentes individuales puede depender, por ejemplo, del balance hidrofílico-lipofílico (HLB), el punto de fusión y la tensión superficial de las soluciones de agua del estabilizador, etc.

25 La concentración del megestrol puede variar de aproximadamente 99,5% a aproximadamente 0,001%, de aproximadamente 95% a aproximadamente 0,1%, o de aproximadamente 90% a aproximadamente 0,5%, por peso, en base al peso seco combinado total del megestrol y al menos un estabilizador de superficie, sin incluir otros excipientes.

30 La concentración del al menos un estabilizador de superficie puede variar de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 99,999%, de aproximadamente 5,0% a aproximadamente 99,9%, o de aproximadamente 10% a aproximadamente 99,5%, por peso, en base al peso seco combinado total del megestrol y al menos un estabilizador de superficie, sin incluir otros excipientes.

35 Si se emplea una combinación de dos o más estabilizadores de superficie en la composición, la concentración del al menos un estabilizador de superficie primario empleados puede variar de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 95%, o de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 90%, por peso, en base al peso seco combinado total del megestrol, al menos un estabilizador de superficie primario, y al menos un estabilizador de superficie secundario, sin incluir otros excipientes. Además, la concentración del al menos un estabilizador de superficie puede variar de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 99,5%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 95%, o de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 90%, por peso, en base al peso seco combinado total del megestrol, al menos un estabilizador de superficie primario, y al menos un estabilizador de superficie secundario, sin incluir otros excipientes.

40 C. Métodos de elaboración de composiciones nanoparticuladas de megestrol

Las composiciones nanoparticuladas de megestrol pueden elaborarse utilizando, por ejemplo, técnicas de trituración, homogenización o precipitación. En la patente '684 se describen métodos a modo de ejemplo de elaboración de composiciones nanoparticuladas.

45 También se describen métodos de elaboración de composiciones nanoparticuladas en la patente estadounidense N° 5518187 para "Método para moler sustancias farmacéuticas"; patente estadounidense N° 5718388 para "Método continuo para moler sustancias farmacéuticas"; la patente estadounidense N° 5862999 para "Método para moler sustancias farmacéuticas"; la patente estadounidense N° 5665331 para "Co-microprecipitación de agentes farmacéuticos nanoparticulados con modificadores de crecimiento de cristales"; la patente estadounidense N° 5662883 para "Co-microprecipitación de agentes farmacéuticos nanoparticulados con modificadores de crecimiento de cristales"; la patente estadounidense N° 5560932 para "Microprecipitación de agentes farmacéuticos nanoparticulados"; la patente estadounidense N° 5543133 para "Proceso de elaboración de composiciones de contraste de rayos X que contienen nanopartículas"; la patente estadounidense N° 5534270 para "Método de elaboración de nanopartículas de fármacos estables"; la patente estadounidense N° 5510118 para "Proceso de elaboración de composiciones terapéuticas que contienen nanopartículas"; y la patente estadounidense N° 5470583

para "Método de elaboración de composiciones nanoparticuladas que contienen fosfolípidos cargados para reducir la agregación".

Las composiciones nanoparticuladas de megestrol pueden ser utilizadas en formulaciones de dosificación sólidas o líquidas, tales como formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida de dosis sólida, formulaciones en aerosol, formulaciones liofilizadas, tabletas, cápsulas, etc.

1. Trituración para obtener dispersiones nanoparticuladas de megestrol

La trituración de megestrol para obtener una dispersión nanoparticulada de megestrol comprende la dispersión de partículas de megestrol en un medio de dispersión líquido en el cual el megestrol es poco soluble, seguida de la aplicación de medios mecánicos en presencia de medios de trituración para reducir el tamaño de las partículas de megestrol al tamaño de partícula promedio efectivo deseado. El medio de dispersión puede ser, por ejemplo, agua, aceite de cártamo, etanol, t-butanol, glicerina, polietilenglicol (PEG), hexano o glicol.

Las partículas de megestrol pueden reducirse en tamaño en presencia de al menos un estabilizador de superficie. En forma alternativa, las partículas de megestrol pueden ponerse en contacto con uno o más estabilizadores de superficie después del desgaste. Otros compuestos, tales como diluyentes, pueden agregarse a la composición de megestrol/estabilizador de superficie ya sea antes, durante o después del proceso de reducción de tamaño. Las dispersiones pueden realizarse en forma continua o en lotes.

2. Precipitación para obtener composiciones nanoparticuladas de megestrol

Otro método de formación de la composición nanoparticulada de megestrol deseada es la microprecipitación. Este es un método de preparar dispersiones estables de agentes activos poco solubles en presencia de uno o más estabilizadores de superficie y uno o más agentes activos de superficie que mejoran la estabilidad coloidal libres de solventes tóxicos o impurezas de metal pesado solubilizado. Tal método comprende, por ejemplo: (1) disolver megestrol en un solvente adecuado; (2) agregar la formulación del paso (1) a una solución que comprende al menos un estabilizador de superficie; y (3) precipitar la formulación del paso (2) utilizando un no solvente apropiado. Después del método puede procederse a la eliminación de cualquier sal formada, si está presente, mediante diálisis o diafiltración y concentración de la dispersión mediante medios convencionales.

3. Homogenización para obtener composiciones nanoparticuladas de megestrol

Los métodos de homogenización a modo de ejemplo para preparar composiciones nanoparticuladas del agente activo se describen en la patente estadounidense N° 5510118, sobre el "Proceso de preparación de composiciones terapéuticas que contienen nanopartículas".

Tal método comprende dispersar partículas de megestrol en un medio de dispersión líquido, someter a esa dispersión a homogenización para reducir el tamaño de la partícula del megestrol al tamaño de partícula promedio efectivo deseado. Las partículas de megestrol pueden reducirse en tamaño en presencia de al menos un estabilizador de superficie. En forma alternativa, las partículas de megestrol pueden ponerse en contacto con uno o más estabilizadores de superficie ya sea antes o después del desgaste. Otros compuestos, tales como diluyentes, pueden agregarse a la composición de megestrol/estabilizador de superficie ya sea antes, durante o después del proceso de reducción de tamaño. Las dispersiones pueden realizarse en forma continua o en lotes.

D. Métodos de utilización de formulaciones nanoparticuladas de megestrol de la invención 1. Aplicaciones de las composiciones nanoparticuladas de la invención

Las composiciones nanoparticuladas de megestrol de la invención pueden utilizarse para estimular el apetito para tratar condiciones de deterioro o caquexia. Como se utiliza en la presente invención, el término "deterioro" se utiliza para designar una condición donde el paciente pierde masa corporal como efecto secundario de una progresión de la enfermedad, un tratamiento de la enfermedad, u otra condición. Ejemplos de condiciones donde el deterioro es prevalente incluyen, pero no se limitan a, VIH o SIDA, cáncer, caquexia y anorexia.

Las condiciones adicionales donde pueden utilizarse las composiciones nanoparticuladas de megestrol de la invención incluyen, pero no se limitan a, enfermedades neoplásicas donde la enfermedad normalmente entra en regresión o los síntomas del paciente se reducen en respuesta al megestrol, o cualquier otra progestina.

Las composiciones nanoparticuladas de megestrol de la invención también pueden utilizarse para tratar condiciones tales como cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer de útero, cáncer cervical, cáncer de próstata y cáncer renal. Como se utiliza en la presente, el término "cáncer" se utiliza como lo reconocerán los expertos en el arte. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, neoplasias (o neoplasmas), hiperplasias, displasias, metaplasias

e hipertrofias. Los neoplasmas pueden ser benignos o malignos, y pueden originarse de cualquier tipo de célula, incluyendo, pero sin limitarse a, células epiteliales de diferente origen, células musculares y células endoteliales.

5 La presente invención también proporciona métodos de terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas, o en individuos después de la castración, que comprenden la administración de una composición nanoparticulada de megestrol de la invención. Además, las composiciones de la presente invención pueden utilizarse para la supresión ovárica en diversas situaciones tales como endometriosis, hirsutismo, dismenorrea y sangrado uterino.

10 La presente invención también proporciona métodos de anticoncepción oral que comprenden la administración de una composición nanoparticulada de megestrol de la invención. Las composiciones de la invención pueden administrarse en combinación con estrógeno o un estrógeno sintético.

2. Formas de dosificación de la invención

Las composiciones nanoparticuladas de megestrol de la invención pueden administrarse por vía oral. Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" se utiliza para referirse a un animal, preferentemente un mamífero, incluyendo un humano o no humano. Los términos paciente y sujeto pueden utilizarse en forma intercambiable.

15 Además, las composiciones nanoparticuladas de megestrol pueden formularse en cualquier forma de dosificación adecuada, incluyendo pero sin limitarse a dispersiones líquidas, geles, aerosoles, ungüentos, cremas, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones liofilizadas, tabletas, cápsulas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil y formulaciones de liberación inmediata y controlada mezcladas.

20 Las composiciones nanoparticuladas de megestrol adecuadas para la inyección parenteral pueden comprender soluciones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables, dispersiones, suspensiones o emulsiones, y polvos estériles para la reconstrucción en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Ejemplos de portadores acuosos y no acuosos, diluyentes, solventes o vehículos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como etil oleato. Puede mantenerse la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante la utilización de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en caso de dispersiones, y mediante la utilización de surfactantes.

30 Las composiciones nanoparticuladas de megestrol también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. La prevención del crecimiento de microorganismos puede garantizarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, tales como parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede desearse incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede lograrse mediante la utilización de agentes que retardan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

35 Las formas de dosificación sólida para la administración oral incluyen, pero no se limitan a, cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólida, el agente activo se mezcla con al menos uno de los siguientes: (a) uno o más excipientes (o portadores) inertes, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico; (b) rellenos o diluyentes, tales como almidón, lactosa, sucrosa, glucosa, manitol y ácido silícico; (c) ligantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sucrosa y acacia; (d) humectantes, tales como glicerol; (e) agentes desintegradores, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos, y carbonato de sodio; (f) soluciones retardadoras, tales como parafina; (g) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (h) agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (i) absorbentes, tales como caolina y bentonita; y (j) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio o mezclas de los mismos. Para cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes de tamponación.

45 Las formas de dosificación líquida del megestrol nanoparticulado para la administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del megestrol, las formas de dosificación líquida pueden comprender diluyentes inertes comúnmente utilizados en el arte, tales como agua y otros solventes, agentes solubilizantes y emulsificantes. Ejemplos de emulsificantes incluyen etil alcohol, isopropil alcohol, etil carbonato, etil acetato, bencil alcohol, bencil benzoato, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, tales como aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de trigo, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerol, tetrahidrofurfuril alcohol, polietilenglicoles, ésteres de ácido graso de sorbitán o mezclas de estas sustancias y similares.

Además de tales diluyentes inertes, la composición también puede incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsificantes y de suspensión, agentes endulzantes, saborizantes y aromáticos.

3. Cantidades de dosificación para las composiciones nanoparticuladas de megestrol de la invención

5 La presente invención revela un método de lograr niveles en plasma terapéuticamente efectivos de megestrol en un sujeto a una dosis más baja que las formulaciones comerciales estándar. Esto puede permitir volúmenes de dosificación más bajos según la concentración de megestrol elegida. Tal método comprende la administración oral a un sujeto de una cantidad efectiva de una composición nanoparticulada de megestrol.

10 La composición nanoparticulada de megestrol, cuando se evalúa en sujetos en ayunas según la práctica farmacocinética estándar, produce un perfil de concentración máxima de megestrol en plasma sanguíneo mayor a 30ng/ml en menos de aproximadamente 5 horas después de la dosis inicial de la composición.

Como se utiliza en la presente, la frase "concentración máxima en plasma" debe interpretarse como la concentración máxima en plasma que el megestrol alcanzará en sujetos en ayunas.

15 Una dosis adecuada de megestrol, administrada según el método de la invención, normalmente se encuentra en el rango de aproximadamente 1mg/día a aproximadamente 1000mg/día, o de aproximadamente 40mg/día a aproximadamente 800mg/día. De manera preferente, la cantidad terapéuticamente efectiva de megestrol de esta invención es de aproximadamente 1/6, aproximadamente 1/5, aproximadamente 1/4, aproximadamente 1/3, o aproximadamente 1/2 de la cantidad terapéuticamente efectiva de formulaciones comerciales de megestrol existentes, por ejemplo Megace®.

20 La "cantidad terapéuticamente efectiva" como se utiliza en la presente con respecto a la dosificación de la droga hace referencia a la dosis que proporciona la respuesta farmacológica específica para la cual se administra la droga en un número importante de sujetos que necesitan tal tratamiento. Se enfatiza que "cantidad terapéuticamente efectiva", administrada a un sujeto específico en un caso concreto no siempre será efectiva para tratar las enfermedades descritas en la presente, aunque tal dosis sea considerada una "cantidad terapéuticamente efectiva" por los expertos en el arte. Debe entenderse que las dosis de la droga se miden, en casos particulares, como dosis
25 orales, o con referencia a niveles de droga medidos en sangre.

Un experto en el arte apreciará que las cantidades efectivas de megestrol pueden determinarse de manera empírica y pueden emplearse en forma pura o, si existe tal forma, en forma de sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable. Los niveles de dosificación de megestrol reales en las composiciones nanoparticuladas de la invención pueden variar para obtener una cantidad de megestrol que es efectiva para obtener una respuesta terapéutica
30 deseada para una composición particular y método de administración. Por lo tanto, el nivel de dosificación deseado depende del efecto terapéutico deseado, la vía de administración, la potencia del megestrol administrado, la duración deseada del tratamiento y otros factores.

35 Las composiciones de la dosis unitaria pueden contener tantas cantidades de tales submúltiplos de las mismas como las que pueden utilizarse para constituir la dosis diaria. Sin embargo, se comprenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente concreto dependerá de una variedad de factores: el tipo y grado de respuesta celular o fisiológica a alcanzar; la actividad del agente específico o composición empleado; los agentes o composición específica empleados; la edad, peso corporal, salud general, sexo y la dieta del paciente; la hora de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del agente; la duración del tratamiento; fármacos utilizados en combinación o en forma coincidente con el agente específico; y factores similares conocidos en
40 medicina.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la presente invención. Sin embargo, deberá entenderse que la invención no se limita a las condiciones ni detalles específicos descritos en estos ejemplos.

45 En los ejemplos a continuación, el valor para D50 es el tamaño de partícula que corresponde al 50% de las partículas de megestrol. En forma similar, D90 es el tamaño de partícula que corresponde al 90% de las partículas de megestrol.

50 Las formulaciones en los ejemplos a continuación también fueron investigadas utilizando microscopio óptico. Aquí, pudieron distinguirse dispersiones nanoparticuladas "estables" (movimiento browniano uniforme) de dispersiones "agregadas" (partículas no uniformes relativamente grandes sin movimiento). El término "estable", como se conoce en el arte y se utiliza en la presente, hace referencia a las partículas que no agregan ni maduran sustancialmente (incremento en el tamaño de partícula fundamental).

Ejemplo 1

El objeto de este ejemplo consiste en describir la preparación de dispersiones nanoparticuladas de acetato de megestrol.

- 5 Las formulaciones 1, 2, 3, 4 y 5, que se muestran en la Tabla 1, se trituraron bajo condiciones de trituración de alta energía utilizando NanoMill® (Elan Drug Delivery, Inc.) (véase por ejemplo, WO 00/72973 sobre "Molino a pequeña escala y método del mismo") y un Dyno®-Mill (Willy Bachofen AG).

| Formulación | Cantidad de megestrol | Identidad y cantidad del estabilizador de superficie primario | Identidad y cantidad del estabilizador de superficie secundario | Promedio (nm) | D90 (nm) |
|-------------|-----------------------|---|---|---------------|----------|
| 1 | 5% | 1% HPC-SL | 0,05% DOSS | 167 | 224 |
| 2 | 5% | 1% HPMC | 0,05% DOSS | 156 | 215 |
| 3 | 5% | 1% PVP | 0,05% DOSS | 167 | 226 |
| 4 | 5% | 1% Plasdone® S630* | 0,05% DOSS | 164 | 222 |
| 5 | 5% | 1% HPMC | 0,05% SLS | 148 | 208 |

*Plasdone® S630 (ISP) es un copolímero aleatorio de vinil acetato y vinil pirrolidona.

- 10 Las formulaciones 1-5 mostraron partículas pequeñas bien dispersas utilizando el Analizador de distribución de tamaño de partículas mediante dispersión láser Horiba La-910 (Horiba Instruments, Irvine, CA) y microscopía óptica. Las formulaciones 1-5 se mantuvieron estables en fluidos electrolíticos y tuvieron estabilidad física aceptable a 5°C durante 4 semanas. Los fluidos electrolíticos son representativos de las condiciones fisiológicas del cuerpo humano. Las formulaciones 1, 2, 3, y 4 también mostraron estabilidad aceptable a 25°C y 40°C durante 4 semanas. La formulación 5 mostró estabilidad aceptable a 40°C durante al menos 3 semanas.

Ejemplo 2

- 15 Este ejemplo compara los parámetros farmacocinéticos de formulaciones de acetato de megestrol nanoparticuladas de la presente invención con formulaciones microparticuladas convencionales de acetato de megestrol.

- 20 Se dividió un grupo de doce perros de raza beagle macho de al menos doce meses de vida en 2 grupos en base a si habían sido alimentados o estaban en ayunas. Los perros se aclimataron durante trece días antes de recibir la dosis. Los animales pesaban aproximadamente de 11,4 a 14,3kg en el momento de recibir la dosis, y la dosis se ajustó a 10mg/kg. Tenían agua a su disposición. Los animales fueron alimentados (sólo con comida) durante de doce a dieciséis horas antes de recibir la dosis el día 1. El día 1, cada perro recibió una formulación por sonda. Tras la dosificación, se insertaron 18ml de agua en la sonda. En el estudio de alimentación, los animales ingirieron una comida rica en grasas aproximadamente 1hora antes de recibir la dosis.

- 25 Los perros fueron subdivididos en cuatro grupos, y cada grupo recibió la formulación A (dispersión de megestrol nanoparticulada N°1, que comprende 4,0% de acetato de megestrol, 0,8% de HPMC, y 0,4% de DOSS), la formulación B (dispersión de megestrol nanoparticulada N°2, que comprende 4,0% de acetato de megestrol, 0,8% HPMC, y 0,04% de SLS), la formulación C (suspensión de dispersión de megestrol nanoparticulada, Par Pharmaceutical, Inc., Nueva York) o la formulación D (suspensión oral Megace®, que es una suspensión de acetato de megestrol microparticulado). Cada formulación se ajustó para administrar una dosis de 10mg/kg de acetato de megestrol al sujeto.
- 30

Antes de la dosificación, se tomaron muestras de sangre de cada sujeto. Se recogieron muestras de sangre de cada sujeto a los 15 y 30 minutos, y también 1, 2, 3, 4, 6, 8, 24, 48 y 72 horas después de la dosificación y centrifugación. Se separó el plasma y se diluyó cuando fue necesario, y después se analizó para detectar acetato de megestrol por HPLC.

ES 2 380 318 T3

Las tablas 2 y 3 resumen los datos farmacocinéticos de cuatro formulaciones administradas a los perros alimentados y en ayunas, respectivamente.

| TABLA 2 Resumen de datos farmacocinéticos en perros en ayunas | | | | |
|--|--|--|--|--|
| Parámetros | Formulación A n=3 (Promedio ± Desv. Est.) | Formulación B n=3 (Promedio ± Desv. Est.) | Formulación C n=3 (Promedio ± Desv. Est.) | Formulación D n=3 (Promedio ± Desv. Est.) |
| AUC _{0-t} | 37774,23±11648,60 | 21857,68±10737,53 | 17395,95±10428,73 | 10094,30±1990,89 |
| AUC _{0-inf} | 49408,88±3392,80 | 27863,56±15279,16 | 6948,48±* | 12007,13±1923,80 |
| C _{max} | 2209,74±351,54 | 1563,02±787,37 | 484,98±321,70 | 339,92±175,86 |
| T _{max} | 0,83±0,29 | 0,50±0,00 | 18,67±9,24 | 2,67±0,58 |
| t _½ | 42,01±33,81 | 30,09±19,37 | 26,57±* | 25,59±7,11 |
| K _{el} | 0,025±0,018 | 0,032±0,024 | 0,026±* | 0,028±0,007 |
| <p>AUC_{0-t} (ng·hr/ml) = Área por debajo de la curva desde el momento cero hasta la última concentración mensurable;</p> <p>AUC_{0-inf} (ng·hr/ml) = Área por debajo de la curva desde el momento cero hasta el infinito;</p> <p>C_{max} (ng/ml)= Máxima concentración en plasma;</p> <p>T_{max} (hr)= Hora de ocurrencia de C_{max};</p> <p>t_½ (hr)= vida media de eliminación aparente;</p> <p>K_{el} (1/hr)= constante de eliminación;</p> <p>*n=1.</p> | | | | |

| TABLA 3 Resumen de datos farmacocinéticos en perros alimentados | | | | |
|---|--|--|--|--|
| Parámetros | Formulación A n=3 (Promedio ± Desv. Est.) | Formulación B n=3 (Promedio ± Desv. Est.) | Formulación C n=3 (Promedio ± Desv. Est.) | Formulación D n=3 (Promedio ± Desv. Est.) |
| AUC _{0-t} | 48543,56±11608,55 | 36687,92±12016,26 | 27332,11±6488,79 | 31397,16±5823,79 |
| AUC _{0-inf} | 61734,90±4918,52 | 42787,74±14630,92 | 31720,98±5580,32 | 40218,66±8649,33* |
| C _{max} | 3777,34±2489,41 | 2875,82±1334,32 | 2180,73±406,28 | 2577,83±665,31 |
| T _{max} | 1,67±2,02 | 3,00±4,33 | 1,00±0,00 | 0,83±0,29 |
| t _½ | 34,35±12,10 | 26,67±7,80 | 26,16±10,88 | 36,60±9,62* |
| K _{el} | 0,022±0,009 | 0,028±0,010 | 0,31±0,16 | 0,20±0,005 |

(continuación)

| TABLA 3 Resumen de datos farmacocinéticos en perros alimentados | | | | |
|--|--|--|--|--|
| Parámetros | Formulación A n=3 (Promedio ± Desv. Est.) | Formulación B n=3 (Promedio ± Desv. Est.) | Formulación C n=3 (Promedio ± Desv. Est.) | Formulación D n=3 (Promedio ± Desv. Est.) |
| <p>AUC_{0-t} (ng·hr/ml) = Área por debajo de la curva desde el momento cero hasta la última concentración mensurable;</p> <p>$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/ml) = Área por debajo de la curva desde el momento cero hasta el infinito;</p> <p>C_{max} (ng/ml) = Máxima concentración en plasma;</p> <p>T_{max} (hr) = Hora de ocurrencia de C_{max};</p> <p>$t_{1/2}$ (hr) = vida media de eliminación aparente;</p> <p>K_{el} (1/hr) = constante de eliminación;</p> <p>*n=2.</p> | | | | |

5 Los resultados en los perros en ayunas muestran las formulaciones nanoparticuladas de megestrol (formulaciones A y B) muestran una biodisponibilidad considerablemente superior, según evidencian los resultados superiores de AUC y C_{max} , en comparación con las formulaciones de megestrol microparticuladas convencionales (formulaciones C y D). La formulación A, con C_{max} de 2210, tenía una concentración máxima de más de 4 1/2 veces la formulación C (485), y una concentración máxima de más de 6 1/2 veces la formulación D (340). La formulación B, con C_{max} de 1563, tenía una concentración máxima de más de 3,2 veces la formulación C (485), y una concentración máxima de más de 4,6 veces la formulación D (340). Además, la formulación A, con AUC de 49,409 ng hr/mL, tenía una biodisponibilidad oral 7 veces mayor que la formulación C (6948 ng hr/mL) y una biodisponibilidad oral 4 veces mayor que la formulación D (12007 ng hr/mL). La formulación B, con AUC de 27,864 ng hr/mL, tenía una biodisponibilidad oral 4 veces mayor que la formulación C (6949 ng hr/mL) y una biodisponibilidad oral 2 veces mayor que la formulación D (12.007 ng hr/mL).

15 Además, en los perros en ayunas las formulaciones nanoparticuladas de megestrol (formulaciones A y B) comenzaron a actuar más rápido y en forma considerablemente superior, como lo evidencian los resultados T_{max} superiores, en comparación con formulaciones de megestrol microparticuladas convencionales (formulaciones C y D). La formulación A, con un T_{max} de 0,83 hr, alcanzó una concentración máxima de megestrol en menos de 1/20 del tiempo que la formulación C (18,67 hr), y en menos de 1/3 del tiempo que la formulación D (2,67 hr). La formulación B, con un T_{max} de 0,50 hr, alcanzó una concentración máxima en menos de 1/37 del tiempo que la formulación C (18,67 hr), y en menos de 1/5 del tiempo que la formulación D (2,67 hr).

25 En forma similar, los resultados en los perros alimentados muestran que las formulaciones nanoparticuladas de megestrol (formulaciones A y B) mostraron una biodisponibilidad considerablemente superior, como lo evidencian los resultados AUC y C_{max} superiores, en comparación con formulaciones de megestrol microparticuladas convencionales (formulaciones C y D). La formulación A, con C_{max} de 3777, tenía una concentración máxima de más de 1,7 veces la formulación C (2181), y una concentración máxima de más de 1,5 veces la formulación D (2578). La formulación B, con C_{max} de 2876, tenía una concentración máxima de más de 1,3 veces la formulación C (2181), y una concentración máxima de más de 1,1 veces la formulación D (2578). La formulación A, con AUC de 61,735 ng hr/mL, tenía una biodisponibilidad oral 1,9 veces mayor que la formulación C (31721 ng hr/mL) y más de 1,5 veces la formulación D (40219 ng hr/mL). La formulación B, con AUC de 42,788 ng hr/mL, tenía una biodisponibilidad oral 1,3 veces mayor que la formulación C (31721 ng hr/mL) y una biodisponibilidad oral 1,1 veces mayor que la formulación D (40218 ng hr/mL).

Ejemplo 3

35 Este ejemplo demuestra la estabilidad física de dispersiones de acetato de megestrol en varias concentraciones y con la adición de sucrosa, saborizantes y conservantes. El acetato de megestrol se trituró bajo condiciones de trituración de alta energía utilizando un Sistema NanoMill™2 (Elan Drug Delivery, Inc.) en presencia de un sistema de conservante / tampón que consisten en benzoato de sodio, ácido cítrico monohidrato y citrato de sodio dihidrato.

ES 2 380 318 T3

Después de la trituración, la dispersión resultante se diluyó con agua, sucrosa, saborizantes y conservantes/tampón adicionales para preparar dispersiones que contienen 3% (w/w), 5% (w/w), o 9% (w/w) de acetato de megestrol. Las formulaciones resultantes se muestran en la Tabla 4. La estabilidad física de las formulaciones se controlaron a 25°C, 40°C y 50°C.

| TABLA 4 Resumen de la formulación | | | | |
|------------------------------------|--|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| | Dispersión nanoparticulada concentrada | Dispersiones saborizadas y diluidas | | |
| | | Dispersión con formulación E al 3% | Dispersión con formulación F al 5% | Dispersión con formulación G al 9% |
| API y excipientes | g/kg | g/kg | g/kg | g/kg |
| Acetato de megestrol, USP | 325,000 | 30,000 | 50,000 | 90,000 |
| Hidroxipropil metilcelulosa, USP | 65,000 | 6,000 | 10,000 | 18,000 |
| Docusato de sodio, USP | 3,250 | 0,300 | 0,500 | 0,900 |
| Benzoato de sodio, USP | 1,214 | 1,826 | 1,777 | 1,681 |
| Dihidrato de citrato de sodio, USP | 0,910 | 0,091 | 0,089 | 0,084 |
| Monohidrato de ácido cítrico, USP | 0,061 | 1,369 | 1,333 | 1,260 |
| Sucrosa, USP 50 | | 50,000 | 50,000 | 50,000 |
| Sabor a limón natural y artificial | | 0,400 | 0,400 | 0,400 |
| Sabor artificial a lima | | 0,400 | 0,400 | 0,400 |
| Agua purificada, USP | 604,600 | 909,614 | 885,500 | 837,280 |

5

Se utilizaron medidas del tamaño de partícula (Tabla 5) para evaluar la estabilidad física. Los resultados casi no muestran incremento alguno en el tamaño promedio de partícula a entre 25°C ó 40°C, y sólo un mínimo incremento en el tamaño promedio de partícula a 50°C. Se obtuvieron 126 días de medidas de estabilidad para dispersiones al 5% y 8% y se obtuvieron 33 días de estabilidad para la dispersión al 3%, que se prepararon en una fecha posterior.

10

| TABLA 5 Tamaño promedio de partícula (nm) | | | | | | | | | |
|---|------------------|------|------|------------------|------|------|------------------|------|------|
| | Dispersión al 3% | | | Dispersión al 5% | | | Dispersión al 9% | | |
| | 25°C | 40°C | 50°C | 25°C | 40°C | 50°C | 25°C | 40°C | 50°C |
| 0 días | 148 | 148 | 148 | 169 | 169 | 169 | 169 | 169 | 169 |
| 30 días | | | | 172 | 171 | 187 | 172 | 170 | 179 |
| 33 días | 141 | 144 | 173 | | | | | | |
| 126 días | | | | 171 | 174 | 188 | 168 | 175 | 182 |

Ejemplo 4

5 El objeto de este ejemplo consisten en demostrar las características de viscosidad mejoradas de las dispersiones de esta invención.

Las viscosidades de tres formulaciones de esta invención (E, F y G como se describen en el Ejemplo 3) y dos formulaciones comerciales y convencionales (Formulaciones C y D como se describen en el Ejemplo 2) se determinaron utilizando un reómetro (modelo CVO-50, Bohlin Instruments). Las medidas se tomaron a una temperatura de 20°C utilizando una geometría de doble espacio (40/50).

10 Se encontró que las viscosidades de las formulaciones de esta invención eran casi Newtoniano (es decir, la viscosidad es independiente de la fuerza de cizalla) y eran de 1,5, 2,0 y 3,5mPa s para las concentraciones de 30, 50 y 90mg/mL, respectivamente.

La dependencia de la viscosidad en las concentraciones se ilustra en la figura 1.

15 Las formulaciones comerciales C y D presentaban un comportamiento pseudoplástico. Tales muestras no pueden caracterizarse por una sola viscosidad sino una serie de viscosidades medidas en diferentes fuerzas de cizalla. Esto se ilustra de modo más conveniente como curvas de viscosidad-fuerza de cizalla como se muestra en la figura 2.

Las muestras comerciales y las tres formulaciones de esta invención se comparan en la Tabla 6 a continuación. Las viscosidades se indican en unidades de mPa s.

| TABLA 6 Fuerzas de cizalla de formulaciones de megestrol comerciales (D y C) y las formulaciones nanoparticuladas de megestrol de la invención (formulaciones E, F y G) | | | | | |
|---|-----------------------|-----------------------|------------------------|---------------------|---------------------|
| Fuerza de cizalla | Muestras comerciales | | Formulaciones E, F y G | | |
| s-1 | Formulación D (mPa s) | Formulación C (mPa s) | (E) 30mg/mL (mPa s) | (F) 50mg/mL (mPa s) | (G) 90mg/mL (mPa s) |
| 0,1 | 4010 | 2860 | 1,5 | 2,0 | 3,5 |
| 1 | 929 | 723 | " | " | " |
| 10 | 215 | 183 | " | " | " |
| 100 | 49,9 | 46,3 | " | " | " |

(continuación)

| TABLA 6 Fuerzas de cizalla de formulaciones de megestrol comerciales (D y C) y las formulaciones nanoparticuladas de megestrol de la invención (formulaciones E, F y G) | | |
|--|----------------------|------------------------|
| Fuerza de cizalla | Muestras comerciales | Formulaciones E, F y G |
| * Estas muestras no se midieron en las fuerzas de cizalla de 0,1 y 1 s ⁻¹ (el rango de cizallamiento fue de entre aproximadamente 2 a 100 s ⁻¹) pero la observación de que exhibieron propiedades de flujo Newtoniano justifica las entradas. | | |

Ejemplo 5

- 5 El objeto de este ejemplo fue demostrar visualmente la diferencia entre las características de viscosidad de las formulaciones de megestrol líquidas de la invención en comparación con las formulaciones de megestrol líquido convencionales.

10 Una muestra de una dispersión nanoparticulada de acetato de megestrol de 50mg/mL y dos formulaciones comerciales convencionales a 40mg/mL (Formulaciones C y D como se describe en el ejemplo 2) se colocaron en un vial, que después se agitó. En la figura 3 se muestra una fotografía de tres viales, que son de izquierda a derecha la dispersión de acetato de megestrol nanoparticulada, la Formulación C y la Formulación D.

15 El vial con la dispersión nanoparticulada muestra una película delgada, sedosa y casi cortante que recubre el vial. En cambio, los viales que contienen las dos formulaciones comerciales muestran un recubrimiento residual "arenoso". Tal residuo arenoso es el mismo residuo que recubre la boca y garganta de un paciente cuando se administra el fármaco. Tal recubrimiento es sumamente desagradable, en especial para pacientes que padecen deterioro (es decir, que no pueden comer). La figura 3 demuestra en forma visual la ventaja de una formulación de megestrol nanoparticulada oral líquida de la invención en comparación con formulaciones de megestrol orales líquidas convencionales.

Ejemplo 6

- 20 El objeto de este ejemplo fue preparar composiciones nanoparticuladas de acetato de megestrol utilizando diversos estabilizadores de superficie.

25 5% de acetato de megestrol (Par Pharmaceuticals, Inc.) se combinó con 1,25% de diversos estabilizadores de superficie: tiloxapol, (Sterling Organics), Tween 80 (Spectrum Quality Products), plurónico F-108 (BASF), Plasdone S-630 (ISP), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (Shin Etsu), hidroxipropilcelulosa (HPC-SL) (Nippon Soda Co., Ltd.), Kollidon K29/32 (polivinilpirrolidona) (ISP) o lisozima (Fordras).

Para cada combinación de acetato de megestrol y estabilizador de superficie, el estabilizador de superficie primero se disolvió en 7, 875g de agua para inyectables (Abbott Laboratories, Inc.), y después se agregaron los medios de trituración, PolyMill™-500 (Dow Chemical, Co.), y 0,42g de megestrol.

- 30 Las suspensiones se cargaron en cada uno de las ocho cámaras de 18cc NanoMill® (Elan Drug Delivery) y se trituraron por 30 minutos. Al completar la trituración, las dispersiones se cosecharon con una aguja calibre 26 que produjo los siguientes tamaños de partículas que se muestran en la Tabla 7.

35 Todos los análisis de distribución de tamaño de partículas se realizaron en un Analizador de distribución de tamaño de partículas mediante dispersión láser Horiba LA-910 (Horiba Instruments, Irvine, CA). Se utilizó agua obtenida por ósmosis inversa como medio de dispersión líquido y se utilizó una célula de muestreo de flujo continuo para todas las mediciones. Todas las muestras se analizaron en 150cc de medio líquido.

| TABLA 7 | | |
|----------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| Concentración de megestrol | Conc. de estabilizador de superficie | Tamaño promedio de partícula |
| 5% | Tiloxapol: 1,25% | 214nm |
| 5% | Tween 80; 1,25% | 210nm |
| 5% | Plurónico F-108; 1,25% | 459nm |
| 5% | Plasdone S-630; 1,25% | 292nm |
| 5% | HPMC: 1,25% | 314nm |
| 5% | HPC-SL: 1,25% | 623nm |
| 5% | PVP K29132: 1,25% (comparativo) | 24816nm |
| 5% | Lisozima: 1.25% | 179nm |

Los resultados muestran que tiloxapol, Tween 80 y lisozima produjeron partículas pequeñas sin agregación sustancial. Los tamaños de partículas de Plurónico F-108, Plasdone S-630, HPMC, HPC-SL y K29/32 fueron mayores, lo que indica que se produjo la agregación. Por lo tanto, en la concentración particular del fármaco y el estabilizador de superficie, utilizando el método de trituración descrito, Plurónico F-108, Plasdone S-630, HPMC, HPC-SL y K29/32 no fueron estabilizadores de superficie preferentes. Estos estabilizadores de superficie puede ser útiles en las composiciones nanoparticuladas de megestrol a diferentes concentraciones de fármaco o estabilizador de superficie, o cuando se utilizan en conjunto con otro estabilizador de superficie.

10 Ejemplo 7

El objetivo de este ejemplo fue preparar composiciones nanoparticuladas de acetato de megestrol utilizando diversos estabilizadores de superficie.

15 El acetato de megestrol (Par Pharmaceuticals, Inc.) y varios estabilizadores de superficie, como se muestra en la Tabla 8, se combinaron y trituraron, y después se determinó el tamaño de partícula y la estabilidad de la composición resultante. Los materiales se obtuvieron como en el ejemplo 6.

Todas las muestras se trituraron utilizando un molino Dyno®-Mill (Modelo KDL-Serie, Willy Bachofen AG, Basel, Suiza) equipado con una cámara de lotes de acero inoxidable de 150cc. El agua de enfriamiento (temperatura aproximada 5°C) circulaba a través del molino y la cámara durante la operación.

20 Todos los análisis de distribución de tamaño de partículas se realizaron en un Analizador de distribución de tamaño de partículas mediante dispersión láser Horiba LA-910 (Horiba Instruments, Irvine, CA), como se describe en el ejemplo 6 con anterioridad.

25 Se realizaron evaluaciones microscópicas cualitativas de las formulaciones utilizando un microscopio óptico Leica (Tipo 301-371.010). La preparación de las muestras incluyó diluir las dispersiones del producto en agua obtenida por ósmosis inversa y dispersar aproximadamente 10PL en un portaobjetos. Se utilizó aceite de inmersión junto con magnificación de 1000x.

La estabilidad física se evaluó almacenando la dispersión en viales de centelleo de vidrio de 20ml en una cámara con temperatura y humedad controladas a ya sea 5°C, (25°C / 60% RH), (40°C / 75% RH), (50°C / 75% RH) o 55°C. Las muestras se tomaron a diversos intervalos de tiempo y se analizó el tamaño de partícula.

30 Para todas las formulaciones, el o los estabilizadores de superficie se disolvieron primero en agua para inyectables (Abbott Laboratories, Inc.) (75,0g para los Exp. 1, 2, 3, 7 y 8; 75,2g para los Exp. 4 y 9; 74,9 g para los Exp. 5 y 6; 70,3 g para los Exp. 10 y 11), y después se combinó la solución de estabilizador de superficie y acetato de megestrol y un medio de trituración polimérica PolyMill™-500. Esta mezcla se agregó a la cámara de trituración apropiada, se

ES 2 380 318 T3

trituro por el periodo de tiempo que se muestra en la Tabla 8, y se cosecho y filtro en vacio la dispersión de acetato de megestrol.

| Tabla 8 | | | | | |
|---------|----------------------------|----------------------------|-----------------------|------------------------------|--|
| Exp. N° | Concentración de megestrol | Superficie y conc. | Tiempo de trituración | Tamaño promedio de partícula | Estabilizador |
| 1 | 5% | 1,25% lisozima | 20 min. | 209nm | La muestra mostró agregación sustancial después de la incubación en solución salina durante 30 minutos según se determinó mediante microscopía óptica. |
| 2 | 5% | 1,25 % Tween 80 | 75 min. | 157nm | Almacenado a 5°C durante 15 días, la muestra creció hasta un diámetro promedio de 577nm. |
| 3 | 5% | 1,25% tiloxapol | 2 horas | 208nm | La microscopía óptica reveló la presencia de cristales elongados en forma de agujas. |
| 4 | 5% | 1% Plurónico F127 | 2 horas | 228nm | Almacenado a 25°C durante 5 días, la muestra creció hasta un diámetro promedio de 308nm. |
| 5 | 5% | 1.25% HPMC 0,0625% SLS1 | 75 min. | 161nm | Almacenado a 40°C durante 19 días, la muestra creció hasta un diámetro promedio de 171nm. La incubación durante 30 minutos a 40°C en 0,01N HCl o solución salina dio como resultado tamaños de partículas de 164nm y 209nm, respectivamente. |
| 6 | 5% | 1,25%HPC-SL, 0,05 % SLS | 60 min. | 167nm | Almacenado a 40°C durante 15 días, la muestra creció hasta un diámetro promedio de 194nm. La incubación durante 30 minutos a 40°C en 0,01N HCl o solución salina dio como resultado tamaños de partículas de 183nm y 179nm, respectivamente. |

(continuación)

| Tabla 8 | | | | | |
|---------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------|--|
| Exp. N° | Concentración de megestrol | Superficie y conc. | Tiempo de trituración | Tamaño promedio de partícula | Estabilizador |
| 7 | 5% | 1,25% HPMC | 45 min. | 185nm | Almacenado a 40°C durante 6 días, la muestra creció hasta un diámetro promedio de 313nm. La incubación durante 30 minutos a 40°C en 0,01N HCl o solución salina dio como resultado tamaños de partículas de 2041nm y 1826nm, respectivamente. La microscopía óptica reveló agregación en las muestras incubadas en solución salina y en HCl. |
| 8 | 5% | 1,25% HPC-SL | 45 min. | 176nm | Almacenado a 40°C durante 6 días, la muestra creció hasta un diámetro promedio 244nm. La incubación durante 30 minutos a 40°C en 0,01N HCl o solución salina dio como resultado tamaños de partículas de 873nm y 524nm, respectivamente. La microscopía óptica reveló agregación en las muestras incubadas en solución salina y en HCl. |
| 9 | 5% | 1% HPMC 0,05% SLS | 70 min. | 152nm | La incubación durante 30 minutos a 40°C en 0,01N HCl o solución salina dio como resultado tamaños de partículas de 155nm y 539nm, respectivamente. La microscopía óptica confirmó la agregación en la muestra incubada en solución salina. |
| 10 | 10% | 2% HPMC 0,1% DOSS2 | 70 min. | 150nm | Después de la cosecha, la muestra se diluyó a 4%API agregando agua para inyectables. Almacenado a 40°C durante 40 días, la muestra creció hasta un diámetro promedio de 146nm. La microscopía óptica reveló partículas pequeñas bien dispersadas. |

(continuación)

| Exp. N° | Concentración de megestrol | Superficie y conc. | Tiempo de trituración | Tamaño promedio de partícula | Estabilizador |
|---------|----------------------------|---------------------|-----------------------|------------------------------|--|
| 11 | 10% | 2% HPMC 0,1% SLS | 70 min. | 146nm | Almacenado a 40°C durante 19 días, la muestra creció hasta un diámetro promedio de 149nm. La microscopía óptica reveló partículas pequeñas bien dispersadas. |
| 12 | 10% | 4% lisozima | 60 min. | 108nm | Almacenado a 40°C durante 9 días, la muestra creció hasta un diámetro promedio de 124nm. La microscopía óptica reveló partículas pequeñas bien dispersadas. |

¹ Lauril sulfato de sodio (Spectrum Quality Products)

² Dioctil sulfosuccinato de sodio (Cytec)

5 Los resultados que se muestran en la Tabla 8 indican que el uso de lisozima (Exp. N° 1) como estabilizador de superficie dio como resultado partículas pequeñas bien dispersadas con un tamaño de partícula promedio de 209nm, pero la formulación mostró agregación cuando se diluyó en una solución salina. Una muestra de acetato de megestrol/tiloxapol también se mostró estable a mayores concentraciones de fármaco y estabilizador (Exp. N° 12).

10 Tween 80, tiloxapol y Plurónico F127 (Exp. 2, 3 y 4) fueron estabilizadores de superficie primarios efectivos y produjeron partículas bien dispersadas sin agregación importante. Sin embargo, las mediciones de estabilidad revelaron un crecimiento de cristales rápido para los tres estabilizadores. 5% acetato de megestrol/1,25% Tween 80 creció de 157nm a 577nm después de 15 días a 5°C. 5% acetato de megestrol/1,25% toloxapol mostró cristales "tipo aguja" cuando se observó mediante microscopía óptica. 5% acetato de megestrol/1,25% Plurónico F127 creció de 228nm a 308nm después de 5 días a 25°C. Debido al rápido crecimiento de cristales, Tween 80, tiloxapol y Plurónico F127 se consideraron estabilizadores de superficie inadecuados en las concentraciones de fármaco/estabilizador de superficie preparadas bajo las condiciones que se describen con anterioridad.

20 La formulación HPC-SL (Exp. N° 8) mostró agregación sustancial que indica que se necesitaría un estabilizador cargado secundario. Se agregó SLS (Exp. N° 6) y la nueva formulación creció de 167 a 194nm después de 15 días de almacenamiento a 40°C y no mostró ninguna agregación sustancial ante la incubación en 0,01N HCl ni en solución salina. El SLS se mostró efectivo para evitar la agregación pero la muestra mostró un cierto crecimiento del tamaño de partículas.

25 La formulación HPMC (Exp. N° 7) mostró agregación sustancial que indica que se necesitaría un estabilizador cargado secundario. Se agregó SLS (Exp. N° 5 y 11), y las nuevas formulaciones sólo mostraron un crecimiento mínimo de 161nm a 171nm (Exp. N° 5), y de 146 a 149nm (Exp. N° 11), después de 19 días de almacenamiento a 40°C. Además, la composición del Exp. N° 5 no mostró ninguna agregación sustancial ante la incubación ni en 0,01N HCl ni en solución salina. El SLS se mostró efectivo para evitar la agregación sin provocar un crecimiento de cristales significativo.

30 Se intentó reducir la concentración de los estabilizadores primarios y secundarios (Exp. N° 9) y el resultado fue un diámetro promedio postrituración de 152nm. La incubación durante 30 minutos a 40°C en solución salina dio como resultado tamaños de partículas de 539nm. La microscopía óptica confirmó la agregación en la muestra incubada en solución salina.

Se hizo un intento utilizando docusato de sodio (DOSS) como estabilizador secundario (Exp. N° 10) y como resultado se obtuvieron partículas bien dispersadas con un diámetro promedio de 150nm. Almacenado a 40°C

durante 40 días, la muestra creció hasta un diámetro promedio de 146nm. La microscopía óptica reveló partículas pequeñas bien dispersadas. El DOSS aparentemente dio como resultado un crecimiento del tamaño de partículas incluso menor que el SLS.

Ejemplo 8

- 5 El objetivo de este ejemplo fue preparar composiciones nanoparticuladas de acetato de megestrol utilizando diversos estabilizadores de superficie y además incluyendo conservantes o excipientes.

10 Los materiales y métodos empleados fueron los mismos que en el Ejemplo 7, salvo porque se utilizaron varias de las diferentes fuentes de acetato de megestrol de los ejemplos (véase la Tabla 9). Además, para el Exp. N° 5, se empleó un sistema de trituración NanoMill® (Elan Drug Delivery). Se prepararon diferentes combinaciones de acetato de megestrol, estabilizador(es) de superficie y uno o más conservantes o excipientes, y después se evaluaron las composiciones para determinar el tamaño de partículas y la estabilidad.

Primero se disolvió el o los estabilizadores de superficie y uno o más conservantes en agua para inyectables, y después se combinó la solución con acetato de megestrol y el medio de trituración. Se agregó esta mezcla a la cámara de trituración y se trituró por el período de tiempo que figura en la Tabla 9 a continuación.

- 15 Para varios de los experimentos, después de la trituración, se combinó la dispersión de acetato de megestrol con una suspensión saborizada. Después se evaluó la estabilidad de la composición resultante.

Los detalles de la formulación y los resultados se muestran en la Tabla 9 a continuación.

| Tabla 9 | | | | | | |
|---------|----------------------------|------------------------|--|-----------------------|------------------------------|--|
| Exp. N° | Concentración de megestrol | Superficie y conc. | Conservantes/ Excipientes | Tiempo de trituración | Tamaño promedio de partícula | Estabilizador |
| 1 | 10% | % HPMC 0,1% DOSS | Benzoato de sodio (0,4g), dihidrato de citrato de sodio (20mg) monohidrato de ácido cítrico (0,3g) | 75min. | 146nm | Después de la trituración, se preparó una suspensión saborizada agregando sucrosa (2,5g), goma de xantano (0,113g), glicerol (13,75g), sabor a limón (0,1g), agua para inyectables (18,6g) y 20,0g de dispersión triturada. Almacenado a 40°C durante 24 días, la muestra mostró agregación con un diámetro promedio de 837nm. La incubación durante 30 minutos a 40°C en 0,01N HCl o solución salina dio como resultado tamaños de partículas de 206nm y 3425nm, respectivamente. La microscopía óptica confirmó la agregación en la muestra incubada en solución salina. |

(continuación)

| Tabla 9 | | | | | | |
|-------------------------|----------------------------|-------------------------------|--|-----------------------|------------------------------|---|
| Exp. N° | Concentración de megestrol | Superficie y conc. | Conservantes/ Excipientes | Tiempo de trituración | Tamaño promedio de partícula | Estabilizador |
| 2 | 25% | % HPMC 0,05% DOSS | Benzoato de sodio (0,11g), monohidrato de ácido cítrico (0,08g) | 95 min. | Véase la columna derecha | Se combinaron 16g de dispersión del fármaco triturado con sucrosa (5g), sabor a lima (80mg) y agua para inyectables (78,9g). La dispersión del fármaco diluida mostró un diámetro promedio de 192. Después de 6 días a 55°C, las partículas tenían un diámetro promedio de 10 micrones, lo que indica un agregación sustancial. |
| 3 | 25% | % HPMC 0,15% DOSS | Benzoato de sodio (0,11g), monohidrato de ácido cítrico (0,08g) | 95 min. | Véase la columna derecha | Se combinaron 16g de dispersión del fármaco triturado con sucrosa (5g), sabor a lima (80mg) y agua para inyectables (78,9g). La dispersión del fármaco diluida mostró un diámetro promedio de 173nm. Después de 12 días a 55°C, las partículas tenían un diámetro promedio de 295nm. |
| 4 | 32,5% ¹ | % HPMC 0,33% DOSS | Benzoato de sodio (13,07g), dihidrato de citrato de sodio (0,65g) monohidrato de ácido cítrico (9,8g) | 15,5 horas | 160nm | Almacenado a 50°C durante 44 días, el diámetro promedio fue de 190nm. |
| 5 | 32,5% | 6,5% HPMC 0,33% DOSS | Benzoato de sodio (9,71g), dihidrato de citrato de sodio (0,49g), monohidrato de ácido cítrico (7,28g) | 12 horas | 147 nm | Almacenado a 50°C durante 44 días, el diámetro promedio fue de 178nm. |
| ¹ Pharmacia | | | | | | |
| ² Pharmabios | | | | | | |

5 En el Exp. N° 1 de la Tabla 9, se preparó una dispersión saborizada y endulzada imitando la formulación comercial actual de acetato de megestrol que contiene sucrosa, goma de xantano, glicerol, sabores a limón y lima y se conservó y tamponó con benzoato de sodio y ácido cítrico. Almacenado a 40°C durante 24 días, la muestra mostró agregación con un diámetro promedio de 837nm. La incubación durante 30 minutos a 40°C en 0,01N HCl o solución

salina dio como resultado tamaños de partículas de 206nm y 3425nm, respectivamente. La microscopía óptica confirmó la agregación en la muestra incubada en solución salina. La agregación después del almacenamiento indicó que esta combinación particular del fármaco y estabilizador de superficie, en las concentraciones utilizadas y la metodología empleada para elaborar las composiciones, no sería una formulación efectiva.

5 Para los Exp. N° 4 y 5, la formulación se realizó a mayor escala en un sistema NanoMill™-2 para determinar si el aumento de escala tendría algún efecto en la estabilidad física. Se evaluaron dos fuentes diferentes de acetato de megestrol: Pharmacia y Pharmabios. El producto del Exp. N° 4 tenía un diámetro promedio de 160nm sin ultrasonido. Almacenado a 50°C durante 44 días, el diámetro promedio fue de 190nm. La composición del Exp. N° 5 tenía un diámetro promedio después de la trituración de 147nm sin ultrasonido. Almacenado a 50°C durante 44 días, el diámetro promedio fue de 178nm. Ambas fuentes de agente activo se trituraron en forma efectiva y mostraron poco crecimiento de tamaño de partícula incluso a 50°C.

15 Los resultados de los Ejemplos 6 y 7 mostraron que la trituración de alta energía con medios de desgaste poliméricos podrían utilizarse para producir dispersiones coloidales nanoparticuladas estables de acetato de megestrol adecuadas para la administración a animales o humanos. El estabilizador primario HPMC requirió la presencia de DOSS o SLS para prevenir la agregación en las concentraciones de fármacos y estabilizador evaluadas (otras combinaciones del fármaco y concentraciones de HPMC pueden resultar en una composición estable sin la adición de un segundo estabilizador de superficie). En general, pudieron obtenerse tamaños de partícula promedio de menos de aproximadamente 160nm. Las evaluaciones realizadas con dos fuentes de acetato de megestrol revelaron que ambas fuentes se trituraron de forma efectiva y exhibieron excelente estabilidad física.

20 En base al tamaño de partícula promedio, la estabilidad física y el estudio pre-clínico de perro, la mejor formulación de acetato de megestrol nanoparticulada para el desarrollo comercial, en base a los resultados de los datos dados en los ejemplos, consistieron en 32,5% de acetato de megestrol, 6,5% de HPMC y 0,325% de DOSS (es decir, una relación de fármaco:HPMC de 1:5 y una relación de fármaco:DOSS de 1: 100. La formulación triturada de forma efectiva en presencia de agua conservada (0,2% de benzoato de sodio, 0,01% de dihidrato de citrato de sodio y 0,15% de monohidrato de ácido cítrico). Al diluirse con agua conservada, sabores y sucrosa, ninguna de las dispersiones mostraron gran agregación, salvo por las dispersiones que contienen goma de xantano (los datos no se muestran) o niveles bajos de DOSS. Los sabores basados en alcohol no afectaron la estabilidad física ni completaron ciclos de congelación-descongelación (los datos no se muestran).

Ejemplo 9

30 Este ejemplo compara los parámetros farmacocinéticos de formulaciones de acetato de megestrol nanoparticuladas de la invención con un formulación microparticulada convencional de acetato de megestrol. Los resultados se obtuvieron de un grupo de estudio en ayunas que consistió en 36 hombres, de 18 años de edad o más. Para un grupo de estudio alimentado, se analizaron los resultados de 32 sujetos.

35 Los sujetos en el grupo de estudio en ayunas y en el grupo de estudio alimentado tomaron los fármacos del estudio en cuatro períodos sucesivos. El tratamiento A (1 x 150mg de fármaco como 5ml de una formulación nanoparticulada de acetato de megestrol al 3%) se administró en el primer período. El tratamiento B de referencia (1 x 800mg de fármaco como 20ml de una suspensión oral de acetato de megestrol al 4%) se administró en el segundo período. El tratamiento C (1 x 250mg de fármaco como 5ml de una formulación nanoparticulada de acetato de megestrol al 5%) se administró en el tercer período. El tratamiento D (1 x 450mg de fármaco como 5ml de una formulación nanoparticulada de acetato de megestrol al 9%) se administró en el cuarto período. Las formulaciones de Tratamientos A, C y D se enlistan en la Tabla 10 a continuación, con información sobre el tamaño de partícula (micrones) proporcionados en la Tabla 11.

45 En cada período, los sujetos se confinaron desde al menos 10 horas antes de la administración del fármaco hasta la última recolección de muestra. En el grupo de estudio en ayunas, no se consumió comida desde al menos 10 horas antes de la dosificación hasta al menos 4 horas después de la dosificación. En el grupo de estudio alimentado, se sirvió un desayuno de alto contenido calórico (de 800 a 1000 calorías, aproximadamente el 50% del cual era contenido graso) dentro de 30 minutos antes de la dosificación; la dosificación se produjo dentro de 5 minutos después de terminar el desayuno. Se sirvió una comida controlada a ambos grupos después de 4 horas después de la dosificación, y se sirvieron comidas estándares en el momento apropiado después. Las comidas en los cuatro períodos fueron idénticas. Los sujetos en el grupo de estudio en ayunas no tenían permitido tomar líquidos desde 1 hora antes de recibir la dosis hasta 1 hora después. Los sujetos en el grupo de estudio alimentado tampoco tenían permitido tomar líquidos durante este período salvo por líquidos proporcionados con el desayuno de alto contenido calórico. Los sujetos de ambos grupos de estudio tenían agua a su disposición en todo momento.

55 Se obtuvieron muestras de sangre antes de la dosificación, a intervalos de cada media hora en las 6 horas después de la dosificación y a 7, 8, 12, 16, 20, 24, 36, 48, 72 y 96 horas después de la dosificación. Se determinaron muestras de acetato de megestrol en plasma.

La tabla 12 a continuación resume los datos farmacocinéticos para el grupo de estudio en ayunas y la Tabla 13 a continuación resume los datos farmacocinéticos para el grupo de estudio alimentado.

- 5 Los tratamientos A, C y D en los sujetos en ayunas produjeron valores de dosis normalizada para AUC_{0-t} y AUC_{0-inf} que fueron aproximadamente el doble que los del Tratamiento B de referencia. Las concentraciones máximas de acetato de megestrol de dosis normalizada en los Tratamientos A, C y D fueron aproximadamente de 9 a 12 veces mayores que las del Tratamiento B de referencia. La concentración máxima de acetato de megestrol para la dosis de 150mg del Tratamiento A fue aproximadamente el doble que la de la dosis de 800mg del Tratamiento B de referencia. Además, se observaron valores comparables de AUC_{0-t} y AUC_{0-inf} para la dosis de 450mg del Tratamiento D y la dosis de 800mg del Tratamiento B de referencia.
- 10 Los tratamientos A, C y D en los sujetos alimentados produjeron valores de dosis normalizada para AUC_{0-t} y AUC_{0-inf} que fueron aproximadamente el doble que los del Tratamiento B de referencia. Las concentraciones máximas de acetato de megestrol de dosis normalizada en los Tratamientos A, C y D fueron aproximadamente de 38 a 46% mayores que las del Tratamiento B de referencia. El comienzo de la acción del acetato de megestrol para los tratamientos A, C y D fue comparable al Tratamiento B de referencia.
- 15 Por lo tanto, las formulaciones de acetato de megestrol nanoparticuladas exhibieron mayor biodisponibilidad oral con respecto a la Suspensión oral Megace®, en sujetos humanos en ayunas y alimentados.

TABLA 10 Formulaciones para la suspensión oral de acetato de megestrol a 3, 5% y 9%

| Ingredientes | Potencia | | |
|------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| | 3% w/w (30mg/mL) | 5% w/w (50mg/mL) | 9% w/w (90mg/mL) |
| Acetato de megestrol | 3,000 | 5,000 | 9,000 |
| Hidroxipropilmetilcelulosa | 0,600 | 1,000 | 1,800 |
| Docusato de sodio | 0,030 | 0,050 | 0,090 |
| Benzoato de sodio | 0,183 | 0,178 | 0,168 |
| Dihidrato de citrato de sodio | 0,009 | 0,009 | 0,008 |
| Monohidrato de ácido cítrico | 0,137 | 0,133 | 0,126 |
| Sucrosa | 5,000 | 5,000 | 5,000 |
| Sabor a limón natural y artificial | 0,040 | 0,040 | 0,040 |
| Sabor artificial a lima | 0,040 | 0,040 | 0,040 |
| Agua purificada | 90,961 | 88,550 | 83,727 |
| TOTAL | 100,000 | 100,000 | 100,000 |

| TABLA 11 Datos sobre el tamaño de partícula para suspensiones orales de acetato de megestrol* | | | | | | | | | |
|---|-----------------|--------|--------|-----------------|--------|--------|-----------------|--------|--------|
| | Potencia 30mg/g | | | Potencia 50mg/g | | | Potencia 90mg/g | | |
| | d(0,1) | d(0,5) | d(0,9) | d(0,1) | d(0,5) | d(0,9) | d(0,1) | d(0,5) | d(0,9) |
| Inicial | 0,068 | 0,123 | 0,223 | 0,069 | 0,125 | 0,229 | 0,068 | 0,124 | 0,227 |
| ACC/1 mes | 0,070 | 0,129 | 0,237 | 0,070 | 0,127 | 0,231 | 0,070 | 0,127 | 0,230 |
| ACC/2 meses | 0,070 | 0,127 | 0,231 | 0,070 | 0,127 | 0,233 | 0,073 | 0,126 | 0,221 |
| ACC/3 meses | 0,070 | 0,129 | 0,237 | 0,070 | 0,128 | 0,235 | 0,070 | 0,128 | 0,234 |
| RT 3 meses | 0,070 | 0,128 | 0,237 | 0,073 | 0,128 | 0,224 | 0,067 | 0,121 | 0,223 |

* Todos los tamaños de partículas se expresan en micrones. "d(0.1)" significa la distribución del 10% más pequeño de las partículas, es decir, d(0.1) 10µm significa que el 10% de las partículas son inferiores al 10%. De forma similar, "d(0.5)" significa la distribución del 50% más pequeño de las partículas y "d(0.9)" significa la distribución del 90% más pequeño de las partículas. Por lo tanto, d(0.9) significa que el 90% de las partículas son de menos de XX µm.

| TABLA 12 Resumen de datos farmacocinéticos en humanos en ayunas* | | | | |
|--|--|--|--|--|
| Parámetros | Tratamiento A (Promedio ± Desv. Est.) | Tratamiento B (Promedio ± Desv. Est.) | Tratamiento C (Promedio ± Desv. Est.) | Tratamiento D (Promedio ± Desv. Est.) |
| AUC _{0-t} | 2800±900 | 7000±5000 | 4700±1800 | 8500±3200 |
| AUC _{0-inf} | 3100±1000 | 9000±9000 | 5200±2100 | 9000±4000 |
| C _{max} | 410±120 | 190±110 | 650±200 | 950±270 |
| T _{max} | 1,7±0,9 | 6±6 | 1,6±1,0 | 1,7±1,1 |
| t _{1/2} | 35±13 | 31±19 | 34±10 | 34±12 |
| K _{el} | 0,023±0,011 | 0,026±0,009 | 0,022±0,008 | 0,023±0,008 |

AUC_{0-t} (ng·hr/ml) = Área por debajo de la curva desde el momento cero hasta la última concentración mensurable;

AUC_{0-inf} (ng·hr/ml) = Área por debajo de la curva desde el momento cero hasta el infinito;

C_{max} (ng/ml)= Máxima concentración en plasma;

T_{max} (hr)= Hora de ocurrencia de C_{max};

t_{1/2} (hr)= vida media de eliminación aparente;

K_{el} (1/hr)= constante de eliminación;

*n=36.

ES 2 380 318 T3

| TABLA 13 Resumen de datos farmacocinéticos en humanos alimentados | | | | |
|---|--|--|--|--|
| Parámetros | Tratamiento A (Promedio ± Desv. Est.) | Tratamiento B (Promedio ± Desv. Est.) | Tratamiento C (Promedio ± Desv. Est.) | Tratamiento D (Promedio ± Desv. Est.) |
| AUC _{0-t} | 3500±1100 | 17000±5000 | 5700±1600 | 10500±3000 |
| AUC _{0-inf} | 3900±1300 | 19000±6000 | 6300±2000 | 12000±4000 |
| C _{max} | 380±140 | 1400±400 | 590±170 | 1080±290 |
| T _{max} | 3,8±3,5 | 3,9±0,9 | 3,4±1,7 | 3,2±1,7 |
| t _{1/2} | 35±12 | 33±9 | 35±10 | 38±12 |
| Kel | 0,023±0,013 | 0,023±0,007 | 0,023±0,009 | 0,021±0,008 |

AUC_{0-t} (ng·hr/ml) = Área por debajo de la curva desde el momento cero hasta la última concentración mensurable;

AUC_{0-inf} (ng·hr/ml) = Área por debajo de la curva desde el momento cero hasta el infinito;

C_{max} (ng/ml)= Máxima concentración en plasma;

T_{max} (hr)= Hora de ocurrencia de C_{max};

t_{1/2} (hr)= vida media de eliminación aparente;

Kel (1/hr)= constante de eliminación;

*n=32.

REIVINDICACIONES

1. Composición de megestrol nanoparticulada formulada como una forma de dosificación líquida para la administración oral que comprende:

(a) partículas de megestrol, acetato de megestrol o una sal del mismo; y

5 (b) al menos un estabilizador de superficie asociado con la superficie de las mismas,

en donde:

(i) el megestrol se selecciona del grupo que consiste en una fase cristalina, una fase amorfa, una fase semi-cristalina, una fase semi-amorfa y una mezcla de las mismas;

10 (ii) al menos un estabilizador de superficie se selecciona del grupo que consiste en ésteres de ácido graso de sorbitan polioxietileno, hidroxipropil celulosas, hidroxipropil metilcelulosa, polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído, poloxámeros, lisozima y copolímeros aleatorios de acetato de vinilo y vinilpirrolidona; o

15 el al menos un estabilizador de superficie incluye un estabilizador de superficie primario y secundario, en donde al menos un estabilizador de superficie primario se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona y copolímeros aleatorios de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, y el al menos un estabilizador de superficie secundario se selecciona del grupo que consiste en lauril sulfato de sodio y dioctil sulfosuccinato de sodio; y

al menos 50% de las partículas de megestrol tienen un tamaño de partícula inferior a aproximadamente 2000nm en peso.

20 2. Composición según la reivindicación 1, en donde al menos 50% de las partículas de megestrol tienen un tamaño de partícula, en peso, seleccionado del grupo que consiste en menos de 1500nm, menos de 1000nm, menos de 900nm, menos de 800nm, menos de 700nm, menos de 600nm, menos de 500nm, menos de 400nm, menos de 300nm, menos de 250nm, menos de 200nm, menos de 100nm, menos de 75nm, y menos de 50nm.

25 3. Composición según la reivindicación 1 ó 2, en donde el megestrol está presente en una cantidad seleccionada del grupo que consiste en de 95% a 0,1% y de 90% a 0,5%, en peso, en base al peso seco combinado total del megestrol y al menos un estabilizador de superficie, sin incluir otros excipientes.

4. Composición según las reivindicaciones 1 a 3, que comprende al menos dos estabilizadores de superficie, incluyendo un estabilizador de superficie primario y uno secundario.

30 5. Composición según la reivindicación 4, en donde al menos un estabilizador de superficie se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y copolímeros aleatorios de acetato de vinilo y vinilpirrolidona.

6. Composición según la reivindicación 4, en donde al menos un estabilizador de superficie se selecciona del grupo que consiste en lauril sulfato de sodio y dioctil sulfosuccinato de sodio.

35 7. Composición según la reivindicación 4 ó 6, en donde al menos un estabilizador de superficie secundario está presente en una cantidad seleccionada del grupo que consiste en de 0,01% a 99%, de 0,1 % a 95%, y de 1% a 90%, en peso, en base al peso seco combinado total del megestrol y al menos un estabilizador de superficie secundario, sin incluir otros excipientes.

40 8. Método de elaboración de la composición como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende poner en contacto partículas de megestrol con al menos un estabilizador de superficie por un tiempo y bajo condiciones suficientes para proporcionar una composición de megestrol nanoparticulada tal que al menos el 50% de las partículas de megestrol tengan un tamaño de partícula inferior a 2000nm, en peso.

9. Método según la reivindicación 8, en donde dicha puesta en contacto comprende la homogenización.

10. Método según la reivindicación 8, en donde dicha puesta en contacto comprende la trituración húmeda.

11. Método según la reivindicación 9, en donde dicha puesta en contacto comprende:

(a) disolver las partículas de megestrol en un solvente;

(b) agregar la solución de megestrol resultante a una solución que comprende al menos un estabilizador de superficie; y

5 (c) precipitar el megestrol solubilizado que tiene al menos un estabilizador de superficie asociado a la superficie del mismo mediante la adición de un no-solvente al mismo.

12. Utilización de una composición según las reivindicaciones 1 a 7 para la elaboración de un medicamento para tratar un sujeto con una condición, en donde la condición a ser tratada se selecciona del grupo que consiste en terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas, endometriosis, hirsutismo, dismenorrea, sangrado uterino, deterioro por VIH, deterioro por cáncer, caquexia o anorexia.

10 **13.** Utilización según la reivindicación 12, en donde la formulación de megestrol nanoparticulada se administra en una cantidad de 1mg/día a 1000mg/día de megestrol.

14. Utilización según la reivindicación 12, en donde la formulación de megestrol nanoparticulada se administra en una cantidad de 40mg/día a 800mg/día de megestrol.

FIGURA 1

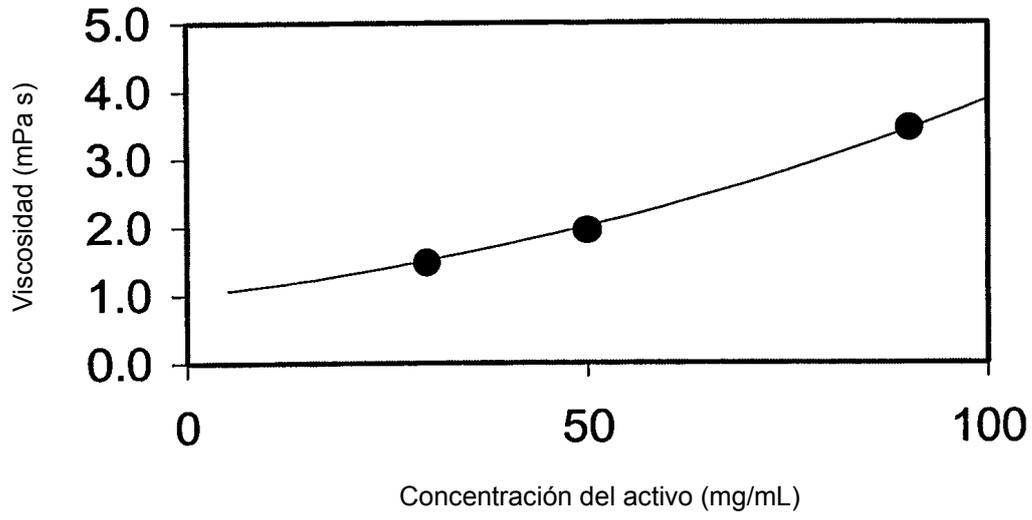


FIGURA 2

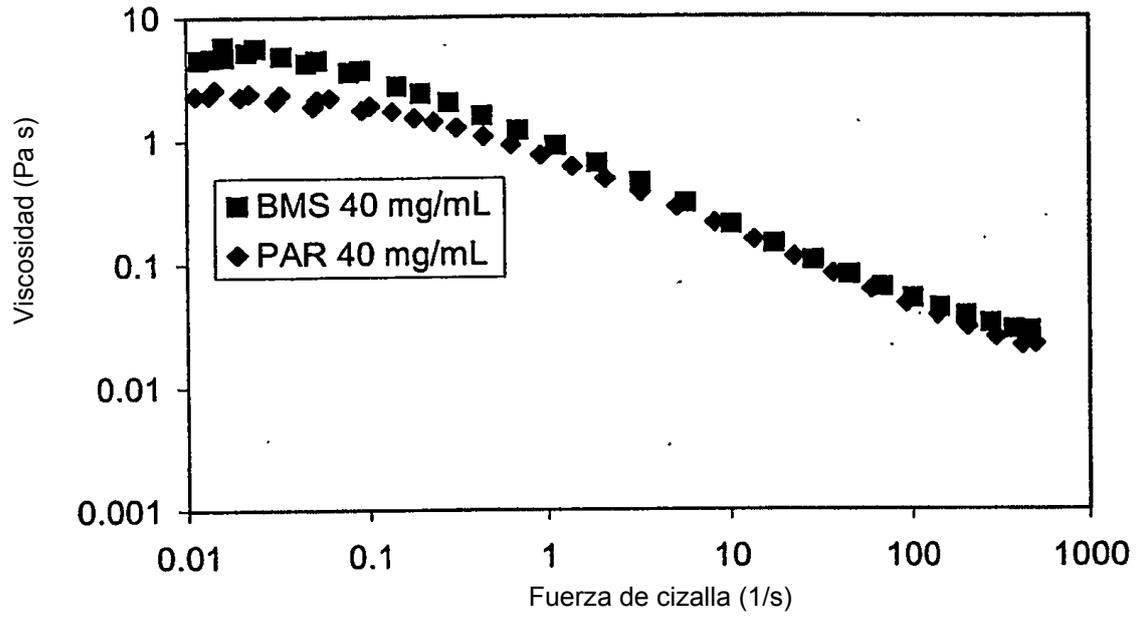


FIGURA 3

